

Table 4 : Immunoresponses to A/Texas/50/2012(H3N2) vaccine

	N	Geometric mean		Fold rise		4 to 6 weeks after vactination (S1)	
		Before vaccination (S0)	4 to 6 weeks after vaccination (S1)	S1/S0	Seroprotection rate (≥1:40) : N(%)	Seroresponse rate (≥4-fold rise) : N(%)	
Entire sample	51	27	140	5.2	(p<0.001)	46 (90.2)	29 (56.9)
<b>Age</b>							
<66	16	24	226	9.5	(p<0.001)	16 (100)	12 (75.0)
66-72	17	34	136	4.0	(p=0.004)	15 (88.2)	9 (52.9)
≥72	18	24	93	3.8	(p=0.001)	15 (83.3)	8 (44.4)
		(p=0.662)	(p=0.324)		(p=0.113)	(p=0.350)	(p=0.212)
<b>Gender</b>							
male	41	27	157	5.9	(p<0.001)	37 (90.2)	24 (58.5)
female	10	28	86	3.0	(p=0.015)	9 (90)	5 (50)
		(p=0.786)	(p=0.157)		(p=0.269)	(p=1.000)	(p=0.728)
<b>Prevaccination titer</b>							
<1:10	11	5	45	9.1	(p=0.056)	7 (63.6)	9 (81.8)
1:10-1:20	18	15	180	11.8	(p<0.001)	18 (100)	16 (88.9)
≥1:40	22	100	199	2.0	(p=0.001)	21 (95.5)	4 (18.2)
		(p<0.001)	(p=0.009)		(p<0.001)	(p=0.006)	(p<0.001)
<b>Underlying disease</b>							
COPD	26	37	173	4.7	(p<0.001)	25 (96.2)	13 (50)
Lung cancer	25	19	112	5.7	(p<0.001)	21 (84.0)	16 (64.0)
		(p=0.079)	(p=0.467)		(p=0.445)	(p=0.191)	(p=0.400)

Table 5 : Association between selected characteristics and immune response from 4 to 6 weeks after first dose of A/Texas/50/2012(H3N2) vaccine

Category	Seroprotection					Seroresponse				
	n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis		n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis	
		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value
Age										
<72	31/33 (93.9)	1		1		21/33 (63.6)	1		1	
≥72	15/18 (83.3)	0.33(0.03-3.21)	0.331	0.42(0.04-4.16)	0.455	8/18 (44.4)	0.46(0.12-1.71)	0.242	0.26(0.06-1.11)	0.070
Gender										
male	37/41 (90.2)	1		1		24/41 (58.5)	1		1	
female	9/10 (90)	0.97(0.08-53.2)	1.000	0.99(0.06-15.5)	0.992	5/10 (50.0)	0.71(0.14-3.63)	0.728	0.50(0.11-2.23)	0.363
Prevaccination										
<1:10	7/11 (63.6)	1		1		9/11 (81.8)	1		1	
≥1:10	39/40 (97.6)	20.29(1.70-1120)	0.006	13.9(1.17-166)	0.037	20/40 (50.0)	0.23(0.02-1.31)	0.088	0.14(0.02-0.94)	0.043
Underlying disease										
COPD	25/26 (96.2)	1		1		13/26 (50)	1		1	
Lung cancer	21/25 (84.0)	0.22(0.00-2.40)	0.191	0.31(0.02-4.12)	0.371	16/25 (64.0)	1.76(0.51-6.35)	0.400	1.12(0.30-4.11)	0.869

Table 6 : Immunoresponses to B/Massachusetts/02/2012 vaccine

	N	Geometric mean		Fold rise	S1/S0	4 to 6 weeks after vaccination (S1)	
		Before vaccination (S0)	4 to 6 weeks after vaccination (S1)			Seroprotection rate ( $\geq 1:40$ ) : N(%)	Seroresponse rate ( $\geq 4$ -fold rise) : N(%)
Entire sample	51	17	71	4.2	( $p < 0.001$ )	40 (78.4)	28 (54.9)
Age							
<66	16	16	113	7.0	( $p < 0.001$ )	15 (93.8)	11 (68.8)
66-72	17	14	49	3.5	( $p = 0.005$ )	11 (64.7)	8 (47.1)
$\geq 72$	18	21	66	3.2	( $p = 0.003$ )	14 (77.8)	9 (50)
		( $p = 0.717$ )	( $p = 0.213$ )		( $p = 0.107$ )	( $p = 0.139$ )	( $p = 0.438$ )
Gender							
male	41	18	79	4.4	( $p < 0.001$ )	34 (82.9)	22 (53.7)
female	10	12	46	3.7	( $p = 0.030$ )	6 (60)	6 (60)
		( $p = 0.411$ )	( $p = 0.197$ )		( $p = 0.791$ )	( $p = 0.193$ )	( $p = 1.000$ )
Prevaccination titer							
<1:10	19	5	35	6.9	( $p < 0.001$ )	11 (57.9)	15 (78.9)
1:10-1:20	18	15	83	5.7	( $p = 0.001$ )	15 (83.3)	12 (66.7)
$\geq 1:40$	14	102	152	1.5	( $p = 0.072$ )	14 (100)	1 (7.1)
		( $p < 0.001$ )	( $p = 0.002$ )		( $p < 0.001$ )	( $p = 0.013$ )	( $p < 0.001$ )
Underlying disease							
COPD	26	22	91	4.2	( $p < 0.001$ )	24 (92.3)	13 (50)
Lung cancer	25	13	54	4.2	( $p < 0.001$ )	17 (65.4)	15 (57.7)
		( $p = 0.141$ )	( $p = 0.271$ )		( $p = 0.918$ )	( $p = 0.039$ )	( $p = 0.577$ )

Table 7 : Association between selected characteristics and immune response from 4 to 6 weeks after first dose of B/Massachusetts/02/2012 vaccine

Category	Seroprotection						Seroresponse				
	n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis		n/N(%)	Crude analysis		Multivariate analysis		
		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value		OR(95%CI)	p value	OR(95%CI)	p value	
<b>Age</b>											
<66	15/16 (93.8)	1		1		11/16 (68.8)	1		1		
66-72	11/17 (64.7)	0.13(0.00-1.31)	0.085	0.05(0.00-0.82)	0.035	8/17 (47.1)	0.42(0.076-2.05)	0.296	0.46(0.01-2.22)	0.335	
≥72	14/18 (77.8)	0.24(0.00-2.85)	0.340	0.10(0.01-1.54)	0.099	9/18 (50)	0.47(0.0872-2.25)	0.315	0.57(0.12-2.63)	0.472	
<b>Gender</b>											
male	34/41 (82.9)	1		1		22/41 (53.7)	1		1		
female	6/10 (60)	0.32(0.06-1.94)	0.193	0.15(0.02-1.24)	0.078	6/10 (60)	1.29(0.259-7.19)	1.000	1.10(0.22-5.47)	0.904	
<b>Prevaccination</b>											
<1:10	11/19 (57.9)	1		1		15/19 (78.9)	1		1		
≥1:10	29/32 (90.6)	6.7(1.31-46.62)	0.012	21.3(2.28-199)	0.007	13/32 (40.6)	0.19(0.037-0.772)	0.010	0.21(0.05-0.793)	0.021	
<b>Underlying disease</b>											
COPD	24/26 (92.3)	1		1		13/26 (50)	1		1		
Lung cancer	17/25 (65.4)	0.18(0.02-1.08)	0.039	0.19(0.02-1.67)	0.134	15/25 (57.7)	1.49(0.432-5.25)	0.577	1.37(0.36-5.24)	0.646	

## 4) 百日咳分科会

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  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
分担研究報告書

## 百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究その2

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  
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  
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 中野 貴司 川崎医科大学小児科

### 研究要旨

2009-2014年に実施した20歳未満の百日咳患者を症例、性・年齢が同一の友人6人(友人対照)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(病院対照)を対照とした多施設共同症例対照研究を行ってきた。その結果、DTaPワクチン接種の百日咳発生に対する予防効果が検出できた。さらに海外で指摘されているDTaPワクチン接種後の有効性低下による百日咳の再興は、明らかではなかった(Ohfujii S, et al :Effectiveness of acellular pertussis vaccine under the routine immunization program: multicenter case-control study in Japan. Vaccine. 2015)。  
今年度から調査地域を追加し、先行研究で得られた結果を検証する。

### 協力医療機関

- ・江南厚生病院こども医療センター
- ・県立広島病院小児科
- ・済生会中央病院小児科
- ・さいわいこどもクリニック

### A. 研究目的

先行研究で得られた百日咳ワクチンの有効性に関して、調査地域を追加して検証する。

### B. 研究方法

調査は2015年1月から開始した。症例と対照は、先行研究と同一とした。20歳未満の百日咳患者を症例、性・年齢が同一の友人6人を友人対照、あるいは同じ施設を受診した患者5人を病院対照とした多施設共同症例対照研究。

症例は、研究協力施設または関連施設を受診した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日以上のかげに、「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」。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、「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。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)を選出する。

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。

(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

2015年1月時点で倫理審査の承認が得られた研究協力医療機関は、3医療機関(県立広島病院小児科、

済生会中央病院小児科、さいわいこどもクリニック) となっている。

現時点での登録数は、症例2人、病院対照13人。

#### D. 考察

わが国が世界に先駆け開発・導入した無細胞百日咳ワクチンを含むDTaPワクチンの有効性を症例対照研究で確認できた。今年度から調査地域を追加するとともに症例数・対照数を増やして先行研究で得られた結果を検証する。

#### E. 結論

今年度から、調査地域を変更した。協力医療機関での倫理委員会の承認後調査が開始できた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (1) 野上裕子、岡田賢司、本荘哲、蒲池一成、岩永知秋：成人百日咳の特徴と予後－臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較－日本呼吸器学会誌 3(5): 665-670, 2014

##### 2. 著書(分担)

- (1) 岡田賢司：百日咳ワクチン 化学療法の領域 Vol.30 (3) : 44-50, 2014
- (2) 岡田賢司：主なワクチンの現状と問題点：百日咳ワクチン 感染症内科2 (3) : 280-285, 2014
- (3) 岡田賢司：成人の百日咳発症メカニズム RESPIRATORY TRENDS Vol.4/No.2 : 12-15, 2014
- (4) 岡田賢司：今後の成人ワクチン－Tdap ワクチン 成人の予防接種パーフェクト・ガイド 診断と治療社 94-96, 2014
- (5) 岡田賢司：百日咳 小児科診療-第77巻増刊号 診断と治療社 109-110, 2014
- (6) 岡田賢司：成人の百日咳 呼吸器感染症2015 日本胸部臨床 第73巻第8号 克誠堂出版 p49-54, 2014
- (7) 岡田賢司：百日咳 感染症診療 update 日本医師会雑誌 第143巻・特別号(2) 313-314, 2014
- (8) 岡田賢司：百日咳とパラ百日咳 小児疾患診療のための病態生理 I－改訂第5版－ 東京医学社 p858-861, 2014

#### G. 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

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  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
分担研究報告書

百日咳流行下におけるワクチン有効性に関する疫学研究

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	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	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	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	高橋 琢理	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	大阪府立精神医療センター医師
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	倉敷市立児島病院小児科医師
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	高知県衛生研究所保健科学課技術次長
研究協力者	森畑東洋一	もりはた小児科院長
研究協力者	浜田 文彦	医療法人慈孝会はまだ小児科院長

研究要旨

高知県内の4小児科医療機関受診者を対象に、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、test-negative design)。分析疫学の対象者は、うち3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3ヶ月以上15歳未満の者318人(男164、女154、年齢平均値7.8歳)である。3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「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」でそれぞれ、0.15(95%CI 0.03-0.70)、85.2%、0.13(95%CI 0.03-0.55)、86.8%、0.15(95%CI 0.04-0.57)、85%、となり、全ての群において統計学的に有意なVEを認めた。接種回数として最も多い4回接種群において、接種後12ヶ月以内のCaseはゼロであったことから、4回接種後1年間は完全に百日咳から予防されていることが示唆された。乳幼児期の接種回数を早くに終了することの重要性を示す結果であった。4回接種後の経過時間に伴うVEを分析したところ、徐々に低下するものの接種後48か月までは84%程度(統計学的に有意)であった。この結果は適切な時期のブースター接種の必要性を示唆するものであった。

A. 研究目的

近年、国内の感染症発生动向調査によると、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。

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、2012年8月から2013年8月にかけて、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。その事業開始前より、同県内では2012～2013年に百日咳の流行が発生していたことから、本年度においては、流行下において、乳幼児期に接種された百日咳含有ワクチン接種の有効性(Vaccine Effectiveness: 以下、VEと略す)を測定し、ブースター目的のワクチン接種の必要性について検証することを目的とした。

## B. 研究方法

本研究は多施設共同症例・対照研究(test-negative design)である。

本研究における研究対象医療機関：高知県内の百日咳強化調査(2012年8月～2013年8月)のうち、2012年中で5例以上の百日咳LAMP陽性例を検出した4医療機関(もりはた小児科、医療法人慈孝会はまた小児科、けら小児科、高知県・高知市病院企業団立高知医療センター小児科)。

- ・うち、本研究参加への同意が得られた医療機関
  - 現時点で4小児科医療機関(前回報告より1医療機関の追加)
  - DPTワクチン接種歴が不十分な1医療機関については記述疫学のみとし、分析疫学に含めず。

研究対象期間：2012年の1年間。

対象者の適格基準について、以下のように定めた。

- ・研究期間中に、研究参加機関の医師が百日咳様症状(長引く咳、咳嗽発作、レプリーゼなどによる)に

より百日咳を疑ったもの。

- ・受診時の年齢が生後3ヶ月以上15歳未満のもの。
- ・発症から受診・検体採取まで3週間以内のもの。
  - (根拠) 初期に何らかの抗菌薬投与を受けた乳児患者において発症後3週間まではrealtime PCRで百日咳菌検出可能(Bidet P, 2008, JCM)。
- ・高知県衛生研究所において百日咳検査が実施されたもの。

4小児科(分析疫学の対象は3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、小児科外来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。

また、本研究の除外対象について、以下のように定めた。

- ・発症日から4年以内に百日咳の診断既往を有するもの。
- ・高知県外に居住するもの。
- ・今回の百日咳様症状が入院中に出現したもの。
- ・百日咳含有ワクチン接種後にアナフィラキシーを呈した既往を持つもの。

本研究の解析における症例定義を以下の通りとした。

- ・本研究の適格基準に合致し、また除外対象でなかったもののうち、
  - 確定例：*B.pertussis* 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。

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) 4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(VE)に関する症例対照研究を実施する。

LAMP陽性による確定例を従属変数、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・・・（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。

以下の各群と、本事例において定義した確定例との関連を分析。

- ①未接種群；発症前にDPTワクチン接種がない者（レファレンス）
- ②2回以下接種群；発症前にDPTワクチンを1又は2回接種した者
- ③3回接種群；発症前にDPTワクチンを3回接種した者
- ④4回接種群；発症前にDPTワクチンを4回接種した者

接種回数ごとのVEを算出する。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、 $VE = [(ARU - ARV) / ARU] \times 100(\%)$  の標準的計算式に基づいて上記②～④のグループについて求めた。

4回接種群において、症例群の接種から発症までの年毎の推移をそれぞれのControl群と比較しORを算出した。

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の追加に加えて、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月中の高知県下の4医療機関における百日咳LAMP法陽性者の流行曲線を図1に示す（n=133）。なお、この133例には解析の対象から除外された医療機関におけるLAMP法陽性者を含んでいない。4医療機関においては、2012年は第7週より百日咳確定例が検出され始めていた。ピークは第22週（5月28～6月4日）となり、第47週まで確定例の検出が続いた。

VEに関する分析結果を以下に示す（3医療機関を対象）。

3医療機関小児科外来を受診し、症状から百日咳を疑われ、LAMP法による百日咳検査診断を受けたものについて表1に示すように、検査陽性例（Case）、陰性例（Test-negative Control）はそれぞれ102例、216例であった。Case、Controlの男女比は共にほぼ1：1であり、年齢平均値（±2SD）はCaseが7.8歳（±4.4）、Controlが5.9歳（±4.0）であった。Caseにおいて、まず全体で年齢分布の差があることを、カイ二乗検定を行い有意差があることにより認めた。次にボンフェローニの多重比較を行ったところ、他の年齢群（1～4歳、5～9歳）と比較して、10～14歳の年齢におけるCaseの割合がやや大きいことがわかった。

表2にDPT接種回数別にみたCaseの割合とVE（全体：未調整）を示す。接種DPT1回接種群、DPT2回接種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VEについては、DPTワクチン未接種群をレファレンスとした場合に比べ、「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、0.15（95%CI 0.03-0.70）、85.2%、0.13（95%CI 0.03-0.55）、86.8%、0.15（95%CI 0.04-0.57）、85%、となり、全ての群において統計学的に有意なVEを認めた。最も接種回数が多い4回接種群において接種後の経過時間に伴うVEの変化を見るために、DPTワクチン未接種群をレファレンスとして、CaseおよびControlを最終の4回目接種時より12か月ごとに区切ってVEを分析した（表3）。まず記述的な結果として、最終接種より12か月より短い時期の患者発生はゼロであった。さらに、医療機関で調整（HP Matched）した場合（表3下）の4回目の最終接種からの経時的な調整オッズ比およびVEは接種後12-23か月では0.05（95%CI 0.01-0.26）、95.2%、接種後24-35か月では0.06（95%CI 0.01-0.40）、94.3%、接種後36-47か月では0.15（95%CI 0.03-0.83）、84.8%、接種後48-59か月では0.22（95%CI 0.04-1.23）、78.0%、接種後60か月以上では0.20（95%CI 0.05-0.82）、80.2%、であった。

### 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、が理由として言われることが多い。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。我が国において検査診断例に裏打ちされた百日咳の地域流行下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。

今回、高知県内における百日咳強化調査事業において一医療機関あたり検査確定患者を5例以上届出した複数の医療機関において、2012年1～12月の1年間を対象にnegative-test designによる乳幼児期の百日咳VEについて検討することが出来た。Caseに対する乳幼児期のDPTワクチン接種に対するオッズ比(OR)、VEを算出した。

その結果、分析疫学に用いた年齢平均値はCaseが7.8歳、Controlが5.9歳であった。また、今回、3医療機関において、VEはDPT2回、3回、4回各接種群で85.2%、86.8%、85.0%といずれも有意に高かった。このことのみからでは、DPT2回接種のみでも十分であるような結果にも見えるが、7.8歳を年齢平均値とするCaseでは、後述のように自然のブースターの影響を受けている可能性がある。接種回数として最も多い4回接種群において、接種後の経過時間を考慮して分析することが非常に重要と考えられた。その結果について、DPT4回接種後12ヶ月以内のCaseはゼロであったことから、4回接種後1年間は完全に百日咳から予防されていることを示唆するもので、乳幼児期の接種回数を早くにこなしていくことの重要性を示す結果であった。その後のVEの経時的な低下は、適切な時期のブースター接種の必要性を示唆するものであった。接種後48-59か月でオッズ比は統計学的に有意ではなくなるものの接種後60か月以上では再度有意なオッズ比に戻る。この現象については、DPT4回目接種以降より60か月(=5年)以上も経過する頃までにはワクチンによって得られた百日咳の免疫は減衰し、地域における自然のブースターなどの影響を受けた可能性が考えられた。我が国の現状においては、地域における百日咳排除が容易ではないことを示している。この状況でワクチンのブースター接種を仮に5年ごとに実施しても、新しい流行が5年ごとに現れてくることを助長しているだけの可能性があるかもしれない。やはり、イギリスなどで実施されているような妊婦へのダイレクトな免疫賦与(妊婦へのDPTワクチン接種)を検討することが最も効率的かもしれない。さらなる情報収集と研究が必要である。

本研究においては複数の制約事項を含んでいる。

- ①接種歴不明者の存在が影響している。
- ②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ことの影響がある(研究の症例定義は届出基準と異なる)。
- ③百日咳ワクチン有効性の分析が、test-negative designとして行うことが適切かどうかの確認不十分である。

特に③について、例えば検査実施のバイアスなどについての言及があったが、検査は全て衛生研究所において行っている。現在、米国CDCにも照会を行いながら、先行研究の調査および調査方法としての妥当性について検討を行いつつ、実施医療機関のうちから一医療機関に依頼を行い、通常の症例対照研究の実施によりどのような結果が得られるかについて検討中である。

## E. 結論

高知県内の4小児科医療機関受診者を対象に、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、test-negative design)。分析疫学の対象者は、うち3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3ヶ月以上15歳未満の者318人(男164、女154、年齢平均値7.8歳)である。3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「2回以下接種者群」「3回接種群」「4回接種群」でそれぞれ、0.15(95%CI 0.03-0.70)、85.2%、0.13(95%CI 0.03-0.55)、86.8%、0.15(95%CI 0.04-0.57)、85%、となり、全ての群において統計学的に有意なVEを認めた。接種回数として最も多い4回接種群において、接種後12ヶ月以内のCaseはゼロであったことから、4回接種後1年間は完全に百日咳から予防されていることが示唆された。乳幼児期の接種回数を早くに終了することの重要性を示す結果であった。4回接種後の経過時間に伴うVEを分析したところ、徐々に低下するものの接種後48か月までは84%程度(統計学的に有意)であった。この結果は適

切な時期のブースター接種の必要性を示唆するものであった。

## 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、森澤 豊先生(けら小児科)、吉川清志先生(高知県・高知市病院企業団立高知医療センター)、高知大学医学部小児科、高知県医師会、高知県小児科医師会、高知県内の協力医療機関の皆様に深く感謝致します。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

砂川富正、神谷元、八幡裕一郎、齊藤剛仁、蒲地一成、土橋西紀、太平文人、徳田浩一、吉田真紀子、安藤由香、森畑東洋一、松本道明. 国内複数の百日咳集団発生下における百日せきワクチン有効性に関する分析と考察. 第18回日本ワクチン学会学術集会(2014年12月6日～7日、福岡)

## 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

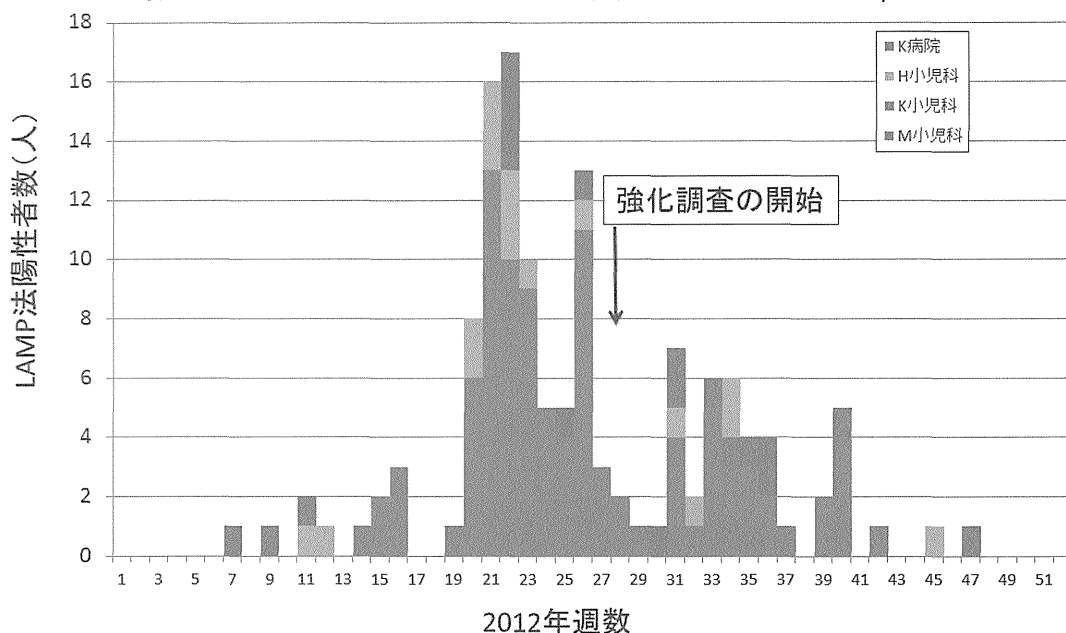
なし

### 3. その他

なし

# (図1) 記述疫学: 高知県下の4医療機関における百日咳LAMP法陽性者\*の流行曲線(2012年)

\* 解析の対象から除外されたLAMP法陽性者を含む (n=133)



# (表1) Demographic data (n=318)

	Case	Test-negative Control	P value
n	102	216	
性別			
男性	49 (48.0%)	115 (53.2%)	0.39
年齢			
平均 (±2SD)	7.8 (±4.4)	5.9 (±4.0)	<0.01
年齢分布 (年齢群)			<0.01
0歳 (4-11ヶ月)	7 (6.9%)	16 (7.4%)	] <0.05 ] <0.05
1-4歳	19 (18.6%)	80 (37.0%)	
5-9歳	34 (33.3%)	71 (32.9%)	
10-14歳	42 (41.2%)	49 (22.7%)	

(表2) : DPT接種回数別にみた症例の割合とワクチン効果(全体:未調整)

接種回数:	合計		症例	OR <sup>a)</sup>	95%CI <sup>b)</sup>	VE <sup>c)</sup>
	人	人	%			
①DPT未接種群	12	9	75.0	1.00	(Reference)	
②DPT2回以下接種群	26	8	30.8	0.15	0.03-0.70	85.2
③DPT3回接種群	53	15	28.3	0.13	0.03-0.55	86.8
④DPT4回接種群	226	70	31.0	0.15	0.04-0.57	85.0

a) OR: オッズ比

b) 95%CI: 95%信頼区間

c) VE: ワクチン効果 (1-OR) × 100

(表3) 4回接種群のVEに関する経時的分析

Crude	Case	Control	OR	95%CI	VE
<b>Over all</b>					
未接種	9	3	1.00	(Reference)	
4回接種	43	114	0.14	0.04 - 0.55	85.8
<b>Time since 4<sup>th</sup> dose, mo</b>					
未接種	9	3	1.00	(Reference)	
接種後<12ヶ月	0	13	NA		NA
接種後12-23ヶ月	5	27	0.06	0.01 - 0.31	93.8
接種後24-35ヶ月	3	12	0.08	0.01 - 0.51	91.7
接種後36-47ヶ月	5	12	0.14	0.03 - 0.74	86.1
接種後48-59ヶ月	5	9	0.19	0.03 - 1.02	81.5
接種後60ヶ月以上	25	41	0.20	0.05 - 0.82	79.7
<b>HP Matched</b>	<b>Case</b>	<b>Control</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>VE</b>
<b>Over all</b>					
未接種	9	3	1.00	(Reference)	
4回接種	43	114	0.14	0.04 - 0.55	86.2
<b>Time since 4<sup>th</sup> dose, mo</b>					
未接種	9	3	1.00	(Reference)	
接種後<12ヶ月	0	13	NA		NA
接種後12-23ヶ月	5	27	0.05	0.01 - 0.26	95.2
接種後24-35ヶ月	3	12	0.06	0.01 - 0.40	94.3
接種後36-47ヶ月	5	12	0.15	0.03 - 0.83	84.8
接種後48-59ヶ月	5	9	0.22	0.04 - 1.23	78.0
接種後60ヶ月以上	25	41	0.20	0.05 - 0.82	80.2

## 5) 高齡者肺炎分科会

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  
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
分担研究報告書

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	名古屋市立大学看護学部
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	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
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	吉村 邦彦	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科
研究協力者	中村 万里	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科
共同研究者	北里 博仁	日本赤十字社大森赤十字病院糖尿病・内分泌内科
共同研究者	江島 美保	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科
共同研究者	小澤 聡子	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科
共同研究者	仁部 美保	日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科
研究協力者	青島 正大	亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	中島 啓	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	三沢 昌史	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	桂田 直子	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	桂田 雅大	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	高井 基央	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	渡邊 純子	亀田総合病院呼吸器内科
共同研究者	大槻 歩	亀田総合病院呼吸器内科
研究協力者	中森 祥隆	三宿病院呼吸器科
研究協力者	清田 康	三宿病院呼吸器科
研究協力者	吉川 理子	三宿病院呼吸器科
研究協力者	杉山 茂樹	杉山医院
研究協力者	菅 榮	医療法人開生会かいせい病院呼吸器科
研究協力者	山本 俊信	医療法人開生会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	春日井市民病院安全推進室
研究協力者	岩島 康仁	岩島医院
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
共同研究者	中沢 貴宏	名古屋市立大学病院肝・膵臓内科
研究協力者	足立 暁	笠寺病院呼吸器内科



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	やまクリニック
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	丹羽 俊朗	浜田・浅井医院呼吸器科
研究協力者	川合 淳郎	川合内科・小児科
研究協力者	伊藤 雄二	総合大雄会病院呼吸器内科
研究協力者	青山 恵美	総合大雄会病院感染対策課
研究協力者	草田 典子	稲沢市民病院内分泌科
研究協力者	住田千鶴子	稲沢市民病院感染対策室
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	宮下 修行	川崎医科大学総合内科学1
研究協力者	中西 洋一	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学分野
共同研究者	藤澤 伸光	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	原田 英治	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	中垣 憲明	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	清水 義久	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	藤本 典子	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	米嶋 康臣	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	松元 崇史	聖マリア病院呼吸器内科
共同研究者	福田 賢治	聖マリア病院脳血管内科
共同研究者	福寫 由尚	聖マリア病院脳血管内科
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呼吸器科
共同研究者	野上 裕子	国立病院機構福岡病院呼吸器科
共同研究者	高野 浩一	西福岡病院
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター

## 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。

症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性・年齢・外来受診日が対応する同一機関受診患者として、1症例につき2対照（呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科1人）を選定した。研究開始（2009-2010年シーズン）から現在（2014年9月30日）までに、全国の25医療機関よりの登録数は、918例（症例316例、対照602例）であった。その内、実施要項に準じた672例（症例234例、対照438例）を解析対象とした。

全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）および95%信頼区間（CI）を計算した。なお、2009-2010年シーズンは、インフルエンザパンデミックが発生したため、A(H1N1)2009pdm ワクチンをインフルエンザワクチンとした。

インフルエンザワクチン接種はOR= 0.74 (95% CI=0.51-1.08)、肺炎球菌ワクチン接種は0.84 (0.54-1.30) 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0.75 (0.49-1.15)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.86 (0.45-1.66)、両ワクチンとも接種0.62 (0.35-1.08) であった。

以上、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種は、高齢者肺炎に対し、統計学的に境界の有意性をもって予防効果を示した。

## 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、欧米諸国およびわが国においても、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、医師により外来で新たに肺炎と診断された65歳以上の患者。肺炎の診断は、臨床症状(発熱、咳嗽、喀痰)、胸部X線所見、白血球数、CRP値に基づいて行われた。「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。
- 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、呼吸器科以外の診療科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)とした。

除外基準(症例、対照共通): 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、2014年9月まで。

### 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、慢性気管支炎、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(総タンパク質、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。
- ・ 在宅、入院、入所の状況、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)。

- ・ インフルエンザ (H1N1)2009 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。
- ・ 嗜好品 (コーヒー、紅茶、緑茶) の飲用習慣

## 5. 統計学的解析

解析は、全研究期間で行なった。各インフルエンザシーズンの定義は、ワクチン接種が各年10月1日に開始されたことから、10月1日から翌年の9月30日までとした。

症例と対照の特性比較では、Student's t-test、Wilcoxon rank sum test、Chi-square test、Fisherの正確検定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オッズ比 (OR)、調整 OR、およびそれぞれの95%信頼区間 (CI) は、Conditional logistic modelを用いて算出した。なお、2009-2010年シーズンは、インフルエンザパンデミックが発生したため、A(H1N1)2009pdm ワクチンをインフルエンザワクチンとした。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。調整変数は、呼吸器の基礎疾患、ADL (2段階)、高血圧、糖尿病とした。

次に、症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定して、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 および95% CIを Conditional logistic modelにより算出した。

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年8月から2014年9月30日まで) に、関東、東海、近畿、中国、九州各地域の25医療機関から対象者の登録があり、肺炎症例は316例 (男性194例、女性109例)、対照は602例 (男性367例、女性204例) であった (表1)。このうち、実施要項に準じた672例 (症例234例、対照438例) を解析対象とした (表2)。

### 1. 全研究期間の解析結果

平均年齢は、症例77.2歳、対照76.8歳 (表3)。症例群と対照群のインフルエンザワクチン接種率は、症例群では対照群に比べて低く、境界域の有意差を示した (44% vs. 51%,  $p=0.069$ )。肺炎球菌ワクチン接種率は、差を認めなかった (27% vs. 30%,  $p=0.486$ )。呼吸器の基礎疾患は、両群で差を認めなかった。呼吸器以外の基礎疾患では、高血圧 (45% vs. 54%,  $p=0.030$ ) と糖尿病 (14% vs. 24%,  $p=0.002$ ) が対照群で有意に多くみられた。ADLは、症例群で準寝たきりと寝たきりが有意に多くみられた (24% vs. 14%,  $p=0.001$ )。血清アルブミンは、症例群で3.5g/dl以下が多くみられた。

肺炎に対する調整 OR は、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種ともに低下したが、有意差は認めなかった (インフルエンザワクチン接種: 0.74, 95% CI=0.51-1.08, 肺炎球菌ワクチン接種: 0.84, 0.54-1.30) (表4)。

接種パターン別の調整 OR は、インフルエンザワクチンのみ接種 (0.75, 0.49-1.15)、肺炎球菌ワクチンのみ接種 (0.86, 0.45-1.66) とともに低下を示し、両ワクチンとも接種ではさらに低下し、境界域の有意差を示した (0.62, 0.35-1.08) (表5)。

### 2. 症例を「肺炎球菌性肺炎」に限定した検討

肺炎球菌性肺炎症例は56例 (男性38例、女性18例)、その対照は104例 (男性70例、女性34例) であった (表6)。特性は、肺炎症例全体と同様の傾向を示した。

肺炎球菌性肺炎に対する粗 OR は、インフルエンザワクチン接種は0.70 (95% CI=0.33-1.52)、肺炎球菌

菌ワクチン接種は0.80 (0.26-2.51)と、ともに低下を示したが有意には至らなかった(表7)。

#### D. 考察

わが国の人口の高齢化は著しく、2010年に23.0%であった65歳以上の老年人口の割合は、2060年には39.9%となることが予想され、超高齢化が急速に進展している<sup>1)</sup>。肺炎は、2011年に脳血管疾患にかわりわが国の死因の第3位となり、2013年の肺炎死亡者は122,880人で、肺炎の死亡率はとくに80歳以上の高齢者で高くなっている<sup>1)</sup>。

CDCは、高齢者に対するワクチン接種により肺炎の予防効果および費用対効果を認めるという研究結果に基づき、インフルエンザワクチン<sup>2)</sup>と肺炎球菌ワクチン<sup>3)</sup>の接種を奨励している。

わが国においては、厚生科学研究の結果<sup>4)</sup>を基に、2001年11月、予防接種法が一部改正され、65歳以上の高齢者などに対するインフルエンザワクチンが一部公費負担で接種できるようになった。その結果、高齢者の接種率は上昇してきたが、2011年時点の58.7%から接種率の伸びが止まる傾向がみられている<sup>5)</sup>。

高齢者の肺炎球菌ワクチン接種については、わが国では1988年に23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)が成人に対して承認され、2014年6月に13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)が65歳以上の高齢者に対して適応拡大された。この間、わが国でも2009年10月より米国と同様に肺炎球菌ワクチンの再接種が認められるようになった。また、2014年10月からは65歳以上の高齢者に対するPPSV23は、自治体が行う定期接種のうち努力義務のない「B類」に位置づけて実施された。65歳以上の高齢者におけるPPSV23の推定接種率は2014年9月末時点で約20%であったが、2014年12月末時点では約30%と上昇し、定期接種化の影響がみられている<sup>6)</sup>。

肺炎球菌ワクチンの有効性について、Maruyamaらの老人ホーム入所者を対象とした研究<sup>7)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は肺炎球菌性肺炎を予防し、肺炎球菌性肺炎による死亡を減少させることを明らかにした。Kawakamiらの65歳以上の高齢者を対象とした研究<sup>8)</sup>では、肺炎球菌ワクチン接種は75歳以上の高齢者においてすべての原因菌による肺炎に効果的であった。

インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併

用による高齢者に対する肺炎や死亡に対する予防効果については、Nicholの研究<sup>9)</sup>やChristensonらの研究<sup>10)</sup>においてその併用効果が確認されている。香港で行われた高齢者を対象とした大規模なコホート研究により、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用効果が明らかにされ、香港政府は慢性の基礎疾患のある高齢者にインフルエンザワクチンに加え肺炎球菌ワクチンの接種費用無料化を決定した<sup>11)</sup>。一方、わが国においては、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用による高齢者肺炎の予防効果を検証した報告はない。

そこで、多施設共同・症例対照研究によりインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン的高齢者肺炎予防効果を検討した。高齢者においては年齢が高くなるに従い誤嚥性肺炎の頻度が高くなる。誤嚥性肺炎は、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンの効果とは関連なく発生するため、除外基準に定め除外した。

2010-2011年シーズン以降5年間の成績を集計し解析した結果、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種では、肺炎に対する調整ORはともに低下したが、有意差はみられなかった。接種パターン別の解析において、両ワクチンとも接種で調整ORの低下を認め、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種による肺炎予防効果が示唆された。高齢者がインフルエンザに罹患した際の肺炎合併率は8.7～28.6%と報告されている<sup>12)</sup>。インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザの発病を予防し、その結果として二次性の細菌性肺炎を抑制したものと考えられた。高齢者が大部分を占める成人の市中肺炎において肺炎球菌が病原微生物として最も頻度が高く、20～30%を占めると報告されている<sup>13,14)</sup>。高齢者肺炎の原因菌として肺炎球菌は最も重要であるが、その頻度は高齢者肺炎の約30%程度であり、PPSV23の有効性が期待できる範囲は限定的と考えられる。また、インフルエンザに合併する細菌性肺炎の原因菌では、肺炎球菌が最も頻度が高く<sup>15)</sup>、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り、それぞれのワクチンの単独接種より肺炎予防効果は増強したと考えられる。

#### E. 結論

今回の結果では、インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種それぞれ単独では高齢者肺炎の