厚生労働行政推進調査事業費補助金　（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
研究分担者　中野　貴司　川崎医科大学小児科
研究協力者　小口　　薫　さいわいこどもクリニック
研究協力者　宮田　章子　さいわいこどもクリニック
研究協力者　藤野　元子　済生会中央病院小児科
研究協力者　西村　直子　江南厚生病院こども医療センター
研究協力者　吉川　哲史　藤田保健衛生大学小児科
研究協力者　松原　啓太　舟入市民病院小児科
研究協力者　本村知華子　国立病院機構福岡病院小児科
研究協力者　三原　由佳　宮崎県立宮崎病院小児科

研究要旨

先行研究で DTaP ワクチンの百日咳に対する予防効果が確認できた。同一の研究計画で、調査地域および調査年を追加し、DTaP ワクチンの有効性を検討した。DTaP ワクチン有効性は 94％と算出され、DTaP ワクチンの有効性は地域および調査年を変えても確認できた。

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」。確定には、国内で開発された LAMP 法による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 年からの症例 24 人、対照 95 人に加えて、同一プロトコールで実施した旧調査の 2012 年以降

の登録例（症例 14 人、対照 40 人）を合わせて、合計、症例 38 人、対照 135 人（友人対照 37 人、病院対照 98 人）を今回の解析対象とした。

百日咳症例 38 人の臨床症状は、百日咳に特徴的な発作性の咳を 97％に認めた。吸気性笛声は 29％、咳き込み後の嘔吐は 57％、呼吸困難感 22％、無呼吸 8％であった。発症から診断までの経過日数は、平均で 17 日（5 ～ 62 日）であった。確定のための検査は、培養が全症例 38 人中 31 人（81％）に行われ、10 人（31％）が陽性となった。LAMP 法は 32 人（84％）で行われ、21 人（65％）が陽性であった。血清診断は 93％の症例で行われ、うち確定できた割合は 50％であった。 疫学的接触で確定された割合は 63％であった。

症例 38 人および全対照 135 人の特性比較を行った。年齢の中央値は症例 7.3 歳（0.1-15.0）、対照 7.0 歳（0.1-15.2）で、症例と全対照の比較では、差は認められなかった。対照群を友人対照と病院対照で比較すると、友人対照（37 例）の平均年齢は 9.8 歳（0.2-13.6）、病院対照（98 例）の平均年齢は 3.8 歳（0.1-15.2）と有意（$P<0.05$）に友人対照の年齢が高かった。性別の割合には、差を認めなかった。

DTaP ワクチン接種状況は、症例の 34％が未接種、63％が 4 回接種されていた。対照では 11％が未接種、25％が 1 － 3 回接種、64％が 4 回接種で、ワクチン未接種率に有意差を認めた。友人対照と病院対照の比較では、友人対照は幼児・学童など年長児が多いため、4 回接種者が多かった。一方、病院対照は乳児が多いため、未接種や 1 － 3 回の接種児が多くなった。

その他の因子に関して症例と全対照を比較した。有意差が認められた因子は、基礎疾患として気管支喘息を有する患者の割合が症例 16％ 対照 5％、妊娠中の母親の喫煙率が症例 21％ 対照 4％、家庭内の受動喫煙率が症例 66％ 対照 43％、周囲に咳をしている患者がいた割合は症例 63％ 対照 26％であった。対照群を友人対照と病院対照で比較した。病院対照は友人対照よりも基礎疾患を有したものが多く、友人対照は同居家族数が多く、兄弟ありや周囲に咳患者がいた割合が多かった。

症例と対照の特性に差が認められた因子（喘息の有無、母親の妊娠中の喫煙の有無、周囲の咳患者の存在）で調整し、DTaP ワクチン有効性を検討した（多変量解析）。百日咳発症に対する DTaP ワクチン接種の OR（Odd ratio：オッズ比）は 0.06（95％信頼区間：0.007-0.46）と統計学的有意差を認めた。接種回数別でも 1 ～ 3 回接種の OR は 0.04（0.003-0.54）、4 回接種の OR は 0.07（0.006-0.78）と、いずれも統計学的有意差が認められた。

その他の関連因子で統計学的に有意であったものは、基礎疾患として気管支喘息ありの OR が 3.84（1.06-14.0）、妊娠中の母親の喫煙歴ありの OR が 3.98（1.06-14.9）、周囲に咳患者ありの OR が 3.27（1.41-7.54）と、それぞれ百日咳発症に関してオッズ比を 3 倍以上に上げる結果となった。

全対照を友人対照と病院対照別に検討すると、友人対照と症例との比較では、DTaP ワクチン接種の有意な OR 低下を認めたが、病院対照と症例の比較では OR 低下は有意差が認められなかった。 関連因子は、病院対照との比較の場合のみ、妊娠中の母親の喫煙歴あり、および、周囲に咳患者ありで、有意差が検出できた。

ワクチン未接種者と 4 回接種者を解析対象として、ワクチン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で 5.5 年未満を 1 とした。接種後 5.5-8.4 年経過した群での OR は 0.60（0.16-2.29）、接種後 8.5 年以上経過した群の OR は 0.29（0.03-3.22）であった。1 年経過毎の OR も 0.84（0.60-1.17）となり、本解析では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。

D．考察

今回、DTaP ワクチン有効性は 94％と算出され、友人対照との比較では 97％、病院対照との比較では 85％と算出された。先行研究で検証できた DTaP ワクチンの有効性は、地域および調査年を変えても確認できた。

制限として、友人対照では乳児の選出が困難であることが多いが、百日咳への曝露機会などの背景因子が症例と同様であると考えられ、ワクチン有効性が検出しやすいと考えられる。一方、病院対照では年長児の選出が困難であることおよび背景因子が症例と異なることなど他因子の影響が大きく、ワクチン有効性を検出しにくい状況が考えられる。 乳児では病院対照、年長児では友人対照の情報が得られ、特性としては全対照とすると、一般集団に近いものと考えられる。最終的に、全対照で症例と比較すると、DTaP ワクチン有効性も関連因子も検出できた。

症例・対照ともに、ほとんどの児は、2 歳過ぎに

は4回の接種が完了しているため、DTaPワクチン接種後の経過年数とワクチン有効性が減弱の検討は、年齢をマッチさせた症例対照研究では、経過年数による効果減弱を検討するのは限界があると考えられる。このため、ワクチン接種後の効果減弱の可能性については、他の研究デザインでの検討が必要と考えられる。

E．結論

DTaPワクチン有効性は94％と算出された。先行研究で検証できた、わが国が世界に先駆け開発・導入したDTaPワクチンの有効性を、地域および調査年を変えても、確認できた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

1) 山口優子，諸熊一則，目野郁子，岡田賢司，宮﨑千明，植田浩司：北九州地方における看護学生（1994～2011年入学）を対象とした百日咳，ジフテリア，破傷風の血清疫学調査．感染症学雑誌 90(4):473-479, 2016

2) Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Kuroki H, Hirota Y. Control selection and confounding factors: a lesson from a Japanese case-control study to examine acellular pertussis vaccine effectiveness. Vaccine (In press)

3) 岡田賢司：百日咳．医学と薬学 73(2): 149-155, 2016

4) 岡田賢司：長引く咳．専門医がリードする小児感染症ケースカンファレンス，2016

5) 岡田賢司：DTP-IPVワクチン①　百日咳ワクチンを中心に　P108-115 小児の予防接種ハンドブック，2016

6) 岡田賢司：成人・高齢者から小児への感染症 P709-716 小児科　2016年　臨時増刊号 2016

7) 岡田賢司：百日咳の臨床診断　P762-766, 臨床検査　第60巻第7号，2016

2．学会発表

1) 岡田賢司：予防接種がもたらしたインパクト百日咳，第119回日本小児科学会学術集会．分野別シンポジウム（平成28年5月13日，札幌）

2) 岡田賢司：世界ポリオ根絶計画でのセービンIPVの意義と4種混合ワクチンの課題 第119回日本小児科学会学術集会　教育セミナー25（平成28年5月15日，　札幌）

3) 岡田賢司：小児混合ワクチンの今後の展望 第20回日本ワクチン学会学術集会　教育セミナー7（平成28年10月23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