

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

研究分担者	岡田 賢司	福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 基礎・専門基礎分野
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	中野 貴司	川崎医科大学附属川崎病院小児科
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	西村 直子	江南厚生病院こども医療センター
研究協力者	藤野 元子	済生会中央病院小児科
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	宮田 章子	さいわいこどもクリニック
研究協力者	三原 由佳	宮崎県立宮崎病院小児科
研究協力者	田中 敏博	JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
研究協力者	伊東 宏明	亀田総合病院小児科
研究協力者	笠井 正志	兵庫県立こども病院小児感染症科

研究要旨

先行研究1：百日咳ワクチンの有効性を百日咳症例と友人対照を中心とした症例対照研究で検討した。福岡市、三重県、佐賀県、東京都の医療機関の百日咳症例 55 人（男児 22 人女児 33 人、平均年齢 9.6 歳）と年齢・性別が同じ友人対照 69 人（男児 23 人女児 46 人、平均年齢 10.3 歳）＋病院対照 21 人（男児 7 人、女児 14 人、平均年齢 8.7 歳）で百日咳ワクチン（DTaP 三種混合ワクチン）有効性をロジスティック回帰分析などの適切な統計手法で検討した。百日咳ワクチンの有効性は 80%（95%CI:3-96%）であった（2009-2012, 4 地域での症例対照研究）。

先行研究2：先行研究1の調査地域と期間を変えて、百日咳ワクチンの有効性と接種後の効果の減弱を検討した。福岡市、三重県、佐賀県、東京都に加え宮崎県、静岡市の6地域（7医療機関）に調査地域を変えて百日咳症例 38 人（男児 20 人女児 18 人、平均年齢 7.3 歳）と年齢・性別が同じ友人対照 37 人（男児 19 人女児 18 人、平均年齢 9.8 歳）＋病院対照 98 人（男児 54 人、女児 44 人、平均年齢 3.8 歳）の症例対照研究で百日咳ワクチン（DTaP 三種混合ワクチン）は有効性は 94%（95% CI:54-99.3%）であった。ワクチン接種後の効果減弱の検討は、わが国の 80%以上の児は 2 歳半までに百日咳含有ワクチン接種を完了しているため、年齢をマッチした症例対照研究では検討困難であった。（2012-2016, 7 地域での症例対照研究）。

今年度からは、先行研究の結果を受けて①協力施設を増やし症例・対照数の増加をはかる、②これまでの友人対照および病院対照に、検査陰性対照（test-negative control：臨床的百日咳には該当するが、百日咳の検査で陰性と評価された患者）を追加し、ワクチン接種後の効果減弱の検討も行う。

今年度は協力医療機関の地域では百日咳の流行はほとんど認められなかった。協力医療機関での倫理委員会承認が完了していない機関も多かったため、症例 3 例、対照 11 例の報告であったため、統計解析は行っていない。

A. 研究目的

共同研究機関の協力を得て多施設共同・症例対照研究を実施し、現行の百日咳ワクチンの有効性を検討する。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

多施設共同症例対照観察研究

## 2) 概要

症例は、研究協力医療機関において百日咳と臨床診断された患者のうち検査で百日咳と確定できた患者、対照は症例と同じ医療機関において、臨床的百日咳であるが、百日咳検査で陰性を示した患者（検査陰性対照）及び各症例に対し性、年齢（学年）が対応する同病院の他疾患患者3人（病院対照）並びに症例の友人3人（友人対照）とした。

解析は、多変量解析により、多因子の影響を補正し、百日咳発症に対する各要因の独立した効果を算出する。

### (1) 評価項目

- ・百日咳ワクチン（DTP または DTP-IPV）接種歴
- ・百日咳発症関連因子：基礎疾患、ステロイド治療歴、同居家族数、住居面積、周囲の咳患者の存在、受動喫煙、母親の妊娠中の喫煙など

### (2) 観察項目および検査項目及び方法等（箇条書きで記載）

医師記入用調査票を用いて、以下の項目を診療録より取得する。これらはすべて日常診療で実施される項目である。

- ① 背景因子：依頼日、病名、氏名、カルテ番号、生年月日、性別、基礎疾患、百日咳検査
- ② 臨床情報：発症日、診断日、入院期間、症状、合併症、レントゲン所見、治療内容、転帰

さらに、自記式質問票を用いて、以下の項目を取得する。

- ① 基本情報：生年月日、性別、身長、体重
- ② 既往歴・手術歴・ステロイド治療歴
- ③ 出生状況、母乳栄養
- ④ DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴
- ⑤ 生活環境：本人の通園・通学、外出頻度、衛生状況、睡眠、運動、喫煙、受動喫煙、家の広さ、ペット飼育、同居家族数、兄弟の通園・通学・DPT ワクチンまたは DTP-IPV 接種状況
- ⑥ 感染曝露機会：過去1か月以内の検査確定百日咳患者（または2週間以上咳が持続した人）との接触、その人の DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴、百日咳の治療状況

### (3) 統計解析方法

X 二乗検定、Fisher の直接確率検定、Wilcoxon の順位和検定、Kruskal Wallis 検定、ロジスティック回帰分析などの適切な統計手法を適宜実施する。

### (4) 研究予定期間

- ① 参加者集積期間 または、参加者のカルテ上の集積期間

参加者集積期間：

承認後～2023年3月31日（西暦）

- ② 研究実施期間

承認後～2027年3月31日（西暦）

### （倫理面への配慮）

症例、検査陰性対照および病院対照の代諾者（または本人）に対し、文書による説明を行い、同意を取得した後、①医師記入用調査票と②自記式質問票を用いて情報収集を行う。

友人対照については、代諾者（または本人）に対して、文書による説明を行った後、自記式質問票を用いて情報収集を行う。友人対照への同意は、自記式質問票のチェックボックスを記入することにより適切な同意を得ることとした。

収集した総ての情報はコード化を実施し、疫学解析に付す。

## C. 研究結果

当該年度は協力医療機関の地域では百日咳の流行はほとんど認められなかった。協力医療機関での倫理委員会承認が完了していない機関も多かったため、症例3例、対照11例の報告であった。統計解析は行っていない。

## D. 考察

2018年1月から百日咳は感染症法で5類感染症・全数把握疾患に改訂された。これまでは全国約3,000の小児科定点医療機関から臨床診断での届出が行われてきたが、改定後は培養や遺伝子検査（保険適用）、血清診断などの検査で確定した場合は、すべての医師に義務化された。とくに、LAMP法およびIgM/IgA抗体検査が保険適用されたことから多くの医療機関で検査が可能となった。協力医療機関への情報提供を行い、検査陰性対照の症例数増加に努める。

## E. 結論

先行研究での百日咳ワクチンの有効性を再評価するとともに、test-negative control を追加しワクチン接種後の有効性減弱の検討を行う。今年度は、統計解析を行うには症例数・対照数とも十分でなかった。次年度は、症例および対照の登録を継続して依頼していく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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* 35(36): 4801-4805, 2017
- 2) 岡田賢司, 富樫武弘, 田邊康祐, 山地雅子, Pride M, Gurtman A, 吉田瑞樹, Thompson A, Gruber WC, Scott DA: 日本人乳幼児における7価肺炎球菌結合型ワクチンとDTaP同時接種時の安全性, 忍容性および免疫原性 *小児感染免疫* 28(4): 225-235, 2017
- 3) 岡田賢司: 百日咳. 感染症専門医テキスト第I部解説編 改訂第2版: pp. 1055-1061, 南江堂 2017
- 4) 岡田賢司: 百日咳ワクチン・DTP ワクチン 化学療法の領域. ワクチンのメリットとデメリット 33: 64-74, 医薬ジャーナル社 2017
- 5) 岡田賢司: 百日咳. 呼吸器疾患 診断治療アプローチ 2 呼吸器感染症: pp.122-127, 中山書店 2017
- 6) 岡田賢司: 百日咳菌. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2017: pp. 57-64, 東京医学社 2017

### 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