

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

地域流行に対するワクチンを用いた百日咳の予防に関する研究

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
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
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
研究協力者 土橋 西紀 国立感染症研究所感染症疫学センター：広島大学大学院医歯薬保健学研究科公衆衛生学
研究協力者 浜田 文彦 はまだ小児科
研究協力者 松本 道明 高知県衛生研究所

研究要旨

我々は2012-2013年、高知県内で百日咳強化調査を実施し、**test-negative design**による症例対照研究により、百日咳ワクチンの効果をこれまで検討してきた。しかし、百日咳ワクチンの効果に関する研究に**test-negative design**を用いることが適切かどうかについて、先行研究は少なく、百日咳診断に用いられるLAMP検査が偽陰性となりやすいことから、2015年度の前研究班で議論がなされた。本研究は、**test-negative design**を用いることの妥当性について検討することを目的に、2通りのコントロール選択による症例対照研究（①**test-negative design**による症例対照研究と②通常の症例対照研究）を実施した。症例は2012年H小児科を受診した百日咳LAMP陽性者17名、対照は①2012年H小児科を受診し、臨床的に百日咳が疑われたものの百日咳LAMP陰性であった者29名、②症例と同日にH小児科を受診した者（但し、呼吸器疾患を除く）77名とした。属性を記述後、DPT4回接種における百日咳発症のオッズ比とワクチン効果を算出した。解析にはExact logistic regressionを用いた。結果、2つのデザインともに、症例は対照に比べて年齢が高かった（平均年齢：症例7.8歳、対照4.3、4.9歳）。DPT4回接種者のワクチン効果は未接種者に対して、それぞれ①75.6%（-260.7%-99.6%）②93.5%（55.0%-100%）であった。百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価するにあたり、**test-negative design**が必ずしも好ましくないという結果には至らなかった。LAMP法による検査が正しい時期に実施され、更にバイアスについて注意深く配慮するのであれば、**test-negative design**を使用することも可能と考える。

A. 研究目的

2012年8月～2013年8月、高知県内での百日咳強化調査を実施した。この調査に協力のあった医療機関のうち、2012年に5例以上の百日咳LAMP陽性症例を経験した4医療機関を対象に**test-negative design**を用いた多施設共同症例対照研究を以前の研究班で報告した。

本研究では、**test-negative design**を用いることの妥当性について検討することを目的に、前回症例対照研究を行ったH小児科の同じ症例を用い、2通りのコントロール選択による症例対照研究を実施した。すなわち、前回同様の**test-negative design**による症例対照研究と受診日を一致させたコントロールを用いた症例対照研究（以下、「通常の症例

対照研究」という。）を実施した。

B. 研究方法

① **test-negative design**による症例対照研究

2012年H小児科を受診し、前回の研究で症例に含まれていた百日咳LAMP陽性者を症例、2012年H小児科を受診し、臨床的に百日咳が疑われたものの百日咳LAMP陰性であった者を対照とした。

② 通常の症例対照研究

2012年H小児科を受診し、前回の研究で症例に含まれていた百日咳LAMP陽性者を症例、症例と同日にH小児科を受診した者（但し、呼吸器疾患を除く）を対照とした。

上記2つの症例対照研究ともに、属性を記述後、DPT 4回接種における百日咳発症のオッズ比 (OR: odds ratio) とその95%信頼区間 (CI: confidence interval) について、Exact logistic regression を用いて分析を行った。ワクチン効果 (VE: vaccine effectiveness) は $(1-OR) \times 100\%$ として算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所の「ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会」で承認されている。

C. 研究結果

C-1. 対象者の属性

① test-negative design による症例対照研究

症例17名、対照29名であった。症例と対照における性別、DPT接種回数、4回接種時の年齢に有意な差は認められなかった。しかし、平均年齢は症例 7.8 ± 4.8 歳、対照 4.3 ± 3.8 で、症例は対照に比べて高かった。

②通常の症例対照研究

症例17名、対照77名であった。症例と対照における性別、DPT接種回数、4回接種時の年齢に有意な差は認められなかった。しかし、平均年齢は症例 7.8 ± 4.8 歳、対照 4.9 ± 3.2 で、test-negative design による症例対照研究同様、症例は対照に比べて高かった。

C-2. DPT4回接種における百日咳発症のオッズ比 (OR) とワクチン効果 (VE)

① test-negative design による症例対照研究

DPT4回接種者のORは未接種者に対して0.244 (0.004-3.607)、VEは75.6% (-260.7% -99.6%) であった。

②通常の症例対照研究

DPT 4回接種者のORは未接種者に対して0.065 (0.000-0.450)、VEは93.5% (55.0% -100%) と有意な結果が得られた。

D. 考察

本研究では、test-negative design による症例対照研究の妥当性を検討するため、同じ症例を用いて2通りの症例対照研究を実施した。属性において、2つの症例対照研究にてほぼ同様の結果が得られた。しかし、DPT 4回接種における百日咳発症のORとVEの算出では、通常の症例対照研究では

VEは93.5%と有意に効果が認められた。しかし test-negative design による症例対照研究は、ORの点推定値は高く、95%信頼区間が広がった。また、VEは75.6と低かった。これは test-negative design による症例対照研究での対象者数が少なかったことや、VEを過小評価しやすいデザイン^{1,2)} であったことに一因があったかもしれない。

test-negative design では、LAMP検査の時期により偽陰性となる可能性が考えられるため、test-negative design における症例と対照の検査実施時期に違いが認められるかを記述的に検討したが明らかな違いは認められなかった。検査提出時期は、発症日から0-23日 (症例)、5-21日 (対照、1例の外れ値43日) であった。また、DPT接種回数により検査実施時期にも明らかな違いは認められなかった。

先行研究について、test-negative design を利用した百日咳ワクチンの効果評価の研究は、近年行われるようになってきており、Baxter R¹⁾ らや Schwartz KL²⁾ らにより報告がなされている。

謝辞：

データ収集について多大なるご協力をいただいた、依光昇子先生 (高知県衛生研究所) に心より感謝いたします。

E. 結論

本研究で、test-negative design と通常の case-control の結果を比較した。

百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価するにあたり、test-negative design が必ずしも好ましくないという結果には至らなかった。LAMP法による検査が正しい時期に実施され、更にバイアスについて注意深く配慮するのであれば、test-negative design を使用することも可能と考える。

- 1) Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013; 347: f4249.
- 2) Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL, et al. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de*

l'Association medicale canadienne. 2016; 188
(16): E399-E406.

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