

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 酉紀	国立感染症研究所感染症疫学センター
研究協力者	森畑東洋一	もりはた小児科
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、百日咳ワクチンの効果をこれまで検討してきた。このたび2018年に、再度高知県内で百日咳の流行が認められた。この地域は、上述の百日咳強化調査で大部分の百日咳の届け出を行っていた M 小児科がカバーする地域であった。

本研究では、2012年～2013年及び2018年に高知県某市で発生した百日咳の流行下での、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）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提言することを目的としている。

症例は2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日に M 小児科を受診した百日咳 LAMP 陽性者121名、対照は2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日に M 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282名とした。DPT4 回接種の効果及び4回接種後の時間経過を検討するために、百日咳発症のオッズ比（OR: odds ratio）とワクチン効果（VE: vaccine effectiveness）を算出した。結果、DPT4 回接種者のオッズ比は未接種者に対して0.27(0.05-1.67)であった。4回接種者の最終接種からの時間の検討では、4年以上経過者は、2年未満の者に比較して有意に発症者が増加した（OR: 4～6年未満3.8、6～8年未満4.3、8～10年未満4.1、10～14年未満8.8）。

本研究ではワクチン効果の減衰傾向が認められた。このため、追加接種が必要であり、追加接種時期としては就学前が望ましいと考える。

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医療機関を対象に多施設共同症例対照研究を以前の研究班で報告した。

2018年、高知県にて百日咳の流行が発生した。この流行は、上記、百日咳強化調査で大部分の百日咳の届け出のあった M 小児科がカバーする地域であった。

本研究では、2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日に高知県某市で発生し

た百日咳の流行下での、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）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提言することを目的としている。

B. 研究方法

研究デザイン：症例対照研究

症例：2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日に M 小児科を受診し、医師が、持続する咳、夜間の咳き込み、呼吸苦、スタカート、ウーブ等の症状（百日咳様症状）により百日咳を疑い、発症から検体採取

まで3週間以内で百日咳 LAMP 陽性であった者

対照：2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日にM小児科を受診した2歳以上15歳未満の者のうち、医師が百日咳様症状により百日咳を疑い、発症から検体採取まで3週間以内で、百日咳 LAMP 陰性であった者

属性を記述するとともに、DPT4回接種及び4回接種から2年ごとの百日咳発症のオッズ比 (OR: odds ratio) とその95%信頼区間 (CI: confidence interval) を計算した。ワクチン効果 (VE: vaccine effectiveness) は $(1 - \text{OR}) \times 100\%$ として算出した。検定にはt検定及びMann-Whitney検定を用いた。なお、ワクチン接種歴は母子手帳等により接種日が確認できた者のみ「接種歴あり」と判断した。

(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

症例121名 (2012年41例、2018年80例)、対照282名 (2012年170例、2018年112例)であった。症例と対照における性別、DPT接種回数に有意な差は認められなかった。しかし、平均年齢は症例 8.3 ± 3.1 歳、対照 7.2 ± 3.2 歳であり、症例は対照に比べて高かった ($P=0.001$)。

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) 及びDPT4回接種後2年ごとの百日咳発症のオッズ比 (OR) とワクチン効果 (VE)

DPT4回接種者のOR(95%CI)は未接種者に対して0.27(0.05-1.67)、VEは72.6%であった。また、DPT4回接種後について、OR(95%CI)は未接種者に対して2年未満0.08(0.01-0.60)、2～4年未満0.18(0.03-1.16)、4～6年未満0.29(0.05-1.85)、6～8年未満0.33(0.05-2.09)、8～10年未満0.31(0.05-2.00)、10～14年未満0.67(0.10-4.48)、VEは2年未満92.4%、2～4年未満82.4%、4～6年未満70.9%、6～8年未満67.4%、8～10年未満68.9%、10～14年未満33.3%であり、2年未満のみ有意な関連が認められた。さらに、2年未満を基

準とした場合のOR(95%CI)は、2～4年未満2.3(0.7-7.6)、4～6年未満3.8(1.2-11.9)、6～8年未満4.3(1.4-13.5)、8～10年未満4.1(1.3-13.0)、10～14年未満8.8(2.6-29.7)であり、4～6年未満、6～8年未満、8～10年未満、10～14年未満において有意な関連が認められた。

D. 考察

本研究では、2012年8月～2013年8月及び2018年1月1日～7月31日にM小児科で発生した百日咳の流行において、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について検討した。4回接種者の最終接種からの時間の検討では、4年以上経過者は、2年未満の者に比較して有意に発症者が増加した。これは、DPTワクチン接種年齢を考慮すると4回目接種が最短で終了する1歳6ヵ月プラス4年以上であり、5歳6ヵ月以上児にあたる。

一方、百日咳は感染症法上、1999年4月～2017年12月まで5類の定点把握疾患であり、全国約3,000の小児科定点からの報告であったが、2018年1月1日、成人を含む検査診断例の5類全数把握疾患として改正が施行された。これにより、小児だけでなく成人を含めた動向の把握、より検査診断例の把握ができるようになった。2018年第1週～第39週に届出された百日咳症例6,443例の年齢分布は、0歳と6～11歳をピークとして2峰性を呈しており、5歳から6歳の間で症例の増加が認められる。また、予防接種歴については0歳が未接種、6～11歳では4回接種が多くを占めている。これらの情報は、今回の研究で示唆された5歳6ヵ月前後で、接種後間もない者に比べて患者が有意に増加するという結果に矛盾しないと考えられる。

本研究のStrengthとして、一定の期間内に1医療機関の1医師によって百日咳が疑われた者すべてを対象としており、対象者を選択する際の基準のばらつきが小さいこと、症例対照はすべて抗菌薬投与前のLAMP検査により判別されていること、地域流行下を対象に研究を実施しているため、通常状態にくらべて、より明瞭にワクチン効果が検出できる状況下であったことがあげられる。しかしLimitationとしては対象者数が少なかったこと、2012年と2018年の異なる流行における結果を総合していることがあげられる。

E. 結論

本研究で、百日咳含有ワクチン接種の有効性を評価した。ワクチン効果の減衰傾向から追加接種が必要である。また、追加接種時期としては就学前が望ましいと考える。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし