

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	大藤さとし	大阪公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
研究分担者	原 めぐみ	佐賀大学医学部 医学科 社会医学講座
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	藤田医科大学小児科
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	刈谷豊田総合病院小児科
研究協力者	田中 敏博	J A 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
研究協力者	毛利 陽子	毛利医院
研究協力者	太田 光博	太田小児科内科医院
研究協力者	中村 英夫	中村小児科医院
研究協力者	蓮井 正樹	蓮井小児科医院
研究協力者	笠原 善仁	かさほら小児科
研究協力者	越田 理恵	金沢市保健局

研究要旨

これまでの友人対照および病院対照に、検査陰性対照を追加し、ワクチン接種後の効果減弱の検討を行った。現行の百日咳含有ワクチン接種後、経年的に有効率が低下した。百日咳含有ワクチン接種後、5年以上経過すると、4回百日咳含有ワクチンを接種していても百日咳発症のリスクが有意に上昇した。百日咳含有ワクチンの追加接種が必要と考えられる。

A. 研究目的

先行研究の結果を受けて、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った。

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。
 - ・ 基本情報：生年月日、性別、身長、体重
 - ・ 既往歴・手術歴・ステロイド治療歴
 - ・ 出生状況、母乳栄養
 - ・ DPT または DTP-IPV ワクチン接種歴
 - ・ 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
 - ・ 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

カイ二乗検定、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～2022年3月31日（西暦）
- ② 研究実施期間
2022年4月1日～2023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

今年度は2022年12月15日時点で症例137例、対照（友人対照・病院対照・検査陰性対照）252例の報告があった。生後3か月以上は症例129例、検査陰性対照95例、質問票の回答は症例102例、検査陰性対照73例であった。背景で有意差があったのが、年齢（症例8.1歳、対照5.9歳）、男児の割合（症例33%、対照63%）および周囲の百日咳患者の有割合（症例46%、対照17%）であった。

多変量解析では、年齢の第3三分位である9歳以上で、百日咳に対するオッズ比が8.07倍に上昇し、また女児では男児に比べて3.98倍オッズ比が上昇した。全年齢では百日咳含有ワクチン接種4回接種で0.22にオッズ比は低下し有効率は78%だったが有意差は確認できなかった。年齢層別では、生後3か月から6歳未満ではオッズ比は0.01(95%CI:0.0-0.35)に低下し、有効率99%(P=0.01)と有意差が認められた。一方、6歳以上ではオッズ比は0.67(95%CI:0.05-8.86)、有効率33%(P=0.76)と有意差は認められなかった。

ワクチン4回接種者に限定し「年齢」「性別」「接種後経過年数」「周囲の百日咳患者」の影響を変数として多変量解析を行った。年齢が7.8歳以上になると百日咳発症のオッズ比は10.4(95%CI:2.57-42.0)と有意に上昇した。接種後6年以上経過すると、百日咳発症のオッズ比は12.6(95%CI:2.77-57.5)と有意に上昇した。

2020年度以降、COVID-19の影響もあり、百日咳の症例報告は激減し今後も症例および検査陰性対照例の登録数の増加をめざす。

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。2018年百日咳含有ワクチン4回の接種歴がある症例が58%、5歳から15歳に限定すると81%であった。2019年は4

回の接種歴がある症例が57%、5歳から15歳に限定すると81%であった。

現行の百日咳含有ワクチンの接種スケジュールでは、多くは1歳代で4回目の接種が完了し、それ以後の追加接種は制度化されていない。本研究で、ワクチン接種後経年的に有効率が低下したことが明らかとなった。百日咳含有ワクチン接種後、6年以上経過すると、4回百日咳含有ワクチンを接種していても百日咳発症のリスクが10倍上昇することが明らかとなった。

5回目の追加接種が必要である。

E. 結論

百日咳含有ワクチン（4回接種）の有効率は、未就学児童では99%、学童以上では33%であった。年齢8歳以上、接種後経過年数6年以上で百日咳発症に対するオッズ比は有意に上昇した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

- 1) Okada K, Horikoshi Y, Nishimura N, Ishii S, Nogami H, Motomura C, Miyairi I, Tsumura N, Mori T, Ito K, Honma S, Nagai K, Tanaka H, Hayakawa T, Abe C, Ouchi K. Clinical evaluation of a new rapid immunochromatographic test for detection of *Bordetella pertussis* antigen. *Sci Rep* 2022 May. 12:1-10. doi: org/10.1038/s41598-022-11933-y.
- 2) Tsurane K, Umehara N, Nakayama T, Okada K, Inoue M, Ogawa K, Sago H, Miyasaka N, Yamaguchi K. Pertussis, diphtheria, and tetanus antibodies seroprevalence in pregnant women and neonates, as a preliminary data for introduction of preconception or prenatal DTaP vaccination among Japanese society. *Vaccine*. 2022 Nov 22. 40(49):7122-7129. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.09.092.
- 3) 岡田賢司：4種混合ワクチン 臨床と研究 99(4):19-24, 2022

2. 学会発表

- 1) 百日咳の検査・診断を考える 栃木県小児科医学会学術講演会
- 2) 百日咳含有ワクチン 第37回日本環境感染学会総会・学術集会教育セミナー
- 3) 百日咳対策を考える 第31回日本外来小児科学会年次集会・教育セミナー
- 4) 百日咳含有ワクチン 第32回日本臨床微生物学会総会・学術集会・教育セミナー
- 5) 百日咳対策を考える 第54回日本小児呼吸器学会・教育セミナー

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