



2020年5月11日放送

「わが国の百日咳ワクチンの有効性」

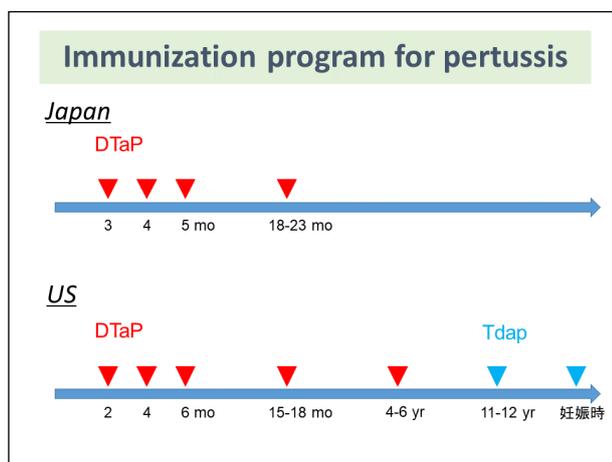
大阪市立大学大学院 公衆衛生学准教授 大藤 さとこ

はじめに

現在、わが国では、乳幼児に対する百日咳ワクチン接種が、定期接種として実施されています。そこで、今日は、現行の百日咳ワクチンの接種プログラムが百日咳の予防にどのくらい有用であるのか、その有効性を中心に、お話させていただきます。

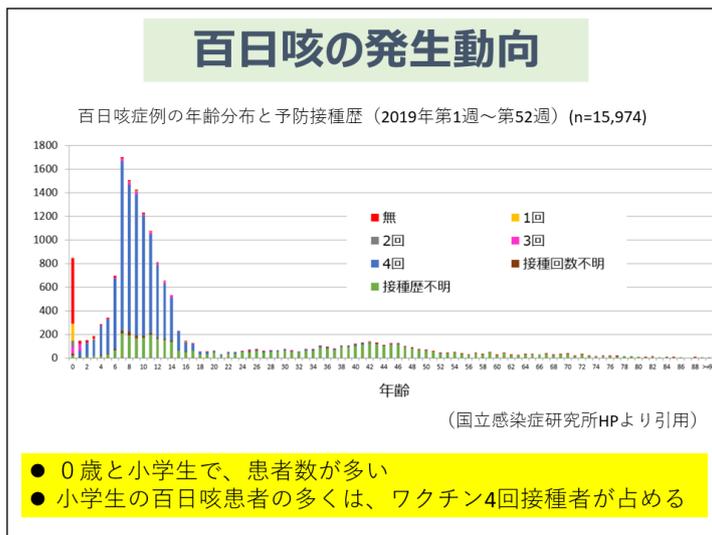
現行の百日咳ワクチンの接種プログラム

現行の百日咳ワクチンの接種プログラムは、乳児期の3、4、5ヵ月時に初回接種として3回、その後1年以上の間隔を空けて、18~23ヵ月時に追加接種として1回ということで、乳幼児期に合計4回の接種が実施されています。一方、米国では、乳幼児期の4回の接種に加えて、就学前の4~6歳に5回目の接種、11~12歳にTdapの接種、そして妊娠時にもTdapの接種が実施されています。なお、Tdapというのは、ワクチンに含まれる百日咳抗原の成分が、DTaPワクチンよりも少ないワクチンで、日本ではまだ認可されていないワクチンになります。つまり、わが国における百日咳ワクチンの接種スケジュールは、乳幼児期のみでDTaPワクチンを4回接種するというだけで、諸外国と比べると接種のタイミングが少ない状況になっています。このような現行の接種プログラムのもとで、わが国の百日咳の発生動向がどうなっているのか、を次にご説明いたします。



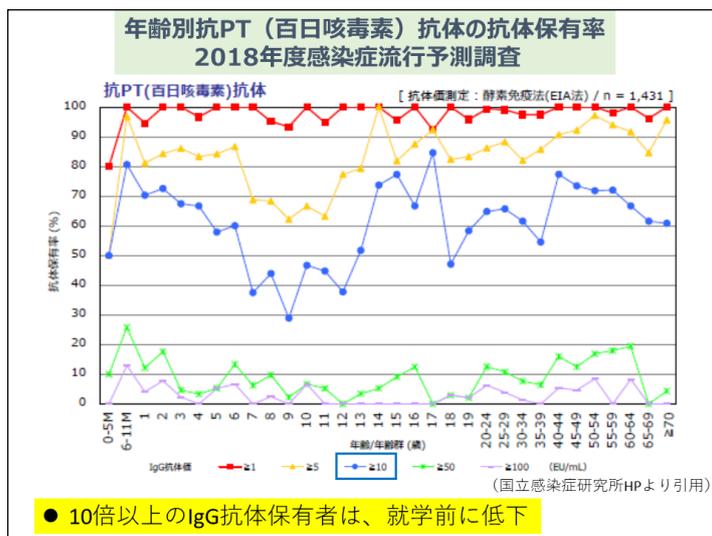
わが国の百日咳の発生動向

百日咳の患者数は、DTaP ワクチンが導入された 1982 年以降、4～5 年毎に小さな増減を繰り返しながら次第に減少し、2000 年代の初頭には年間で約 10,000 人にまで減少しました。しかし、2000 年代の後半には再び増加しはじめ、昨年、2019 年の 1 年間に報告された患者数は 15974 人でした。なお、現在、百日咳はすべての医師が届出を行う 5 類の全数把握対象疾患ですので、日本全体で 15974 人の患者を認めたということになります。年齢別では、0 歳児と、7～9 歳児が多く、百日咳ワクチンの接種歴を見ると、0 歳の患者の多くは、ワクチン接種前の乳児で占められています。7～9 歳の学童期の患者の多くは、ワクチンを 4 回接種していた者でした。この結果から、乳幼児期に接種したワクチンの効果が、学童期まで持続していない可能性が懸念されています。



日本人の抗体保有状況

実際、百日咳毒素に対する抗体、すなわち抗 PT 抗体をどのくらいの方が持っているのかという、日本人での抗体保有状況を見ると、感染防御レベルである 10 倍以上の抗体を保有している人は、ワクチン接種後の 6～11 ヶ月児が最も高く、就学前に徐々に低下し、9 歳児で最も低い状況にあります。なお、9 歳以降では、抗体保有者が増えておりますが、これは百日咳に罹患したことによる自然感染の影響と思われます。つまり、百日咳に対する抗体の保有状況をもても、乳幼児期に接種した百日咳含有ワクチンの効果は、最終接種からの時間経過とともに減弱し、5 年以上経過すると効果がかなり少なくなっている可能性が示唆されます。なお、米国の報告においても、百日咳含有ワクチンの効果が持続す



る期間は2~4年ではないかといわれており、それほど長くはもたないことが示唆されています。

百日咳ワクチンの有効性

そこで、現在、厚生労働省の研究班では、現行の接種プログラムによる百日咳含有ワクチンの有効性を検討しています。調査の対象は、2017年10月~2019年11月に、百日咳に特有の咳症状を呈して協力医療機関を受診した患者で、研究デザインとしてはtest-negative designによる症例対照研究を使用しています。すなわち対象者に百日咳の検査を実施し、陽性となった者を症例、陰性であった者を対照として、症例と対照における百日咳含有ワクチンの接種歴を比較するという手法になります。症例95人、検査陰性であった対照50人を比較した結果、過去に百日咳含有ワクチンを接種していなかった者と比べて、1~3回接種していた者では、百日咳の発症が0.43倍低く、ワクチン有効率は57%となりました。また、4回接種していた者では百日咳発症が0.39倍低く、ワクチン有効率は61%でした。いずれも、対象者数が少なかつたために95%信頼区間の幅は広く、有意差は示すには至りませんでした。4回接種によるワクチン有効率は61%を示していました。

厚生労働省研究班「ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究」
百日咳ワクチンの有効性を検討
2017-2019 症例対照研究 (14施設)
百日咳症例 95人 vs 検査陰性対照 50人

		症例 (N=95) n (%)	陰性対照 (N=50) n (%)	多変量* OR (95%CI)	ワクチン有効率 (95%CI)
ワクチン	0回	7 (7%)	2 (4%)	1.00	
	1-3回	11 (12%)	8 (16%)	0.43 (0.06-2.89)	57% (-189-94%)
	4回	77 (81%)	40 (80%)	0.39 (0.07-2.28)	61% (-128-93%)
				(Trend P=0.35)	

*年齢、性別、基礎疾患、で調整

年齢層別ワクチン有効率

次に、このワクチン有効率について、さらに年齢別で、就学前の6歳未満児と就学後の6歳以上児で分けて、検討しています。6歳未満児では、百日咳の症例が27人、検査陰性の対照が21人で、それぞれのワクチン接種歴を比較したところ、ワクチンを4回接種していた者で百日咳発症に対するオッズ比が0.10倍に低下し、4回接種によるワクチン有効率は90%と、境界域の有意性をもって、高い有効率を示しました。一方、6歳以上児では、百日咳の症例が68人、検査陰性の対照が29人で、ワクチン4回接種による有効率は-18%となり、百日咳に対する予防効果を認めませんでした。

年齢層別のワクチン有効率

年齢層		症例 (N=27) n (%)	陰性対照 (N=21) n (%)	多変量* OR (95%CI)	ワクチン有効率 (95%CI)
未就学児童 (0.3-5.9歳)	未接種	5 (19%)	1 (5%)	1.00	
	1-3回接種	10 (37%)	7 (33%)	0.16 (0.01-2.05)	84% (-105-99%)
	4回接種	12 (44%)	13 (62%)	0.10 (0.01-1.20)	90% (-20-99%)
学童以上 (6歳以上)	未接種	2 (3%)	1 (3%)	1.00	
	1-3回接種	1 (1%)	1 (3%)	0.86 (0.02-36.8)	14% (-3580-98%)
	4回接種	65 (96%)	27 (93%)	1.18 (0.10-13.9)	-18% (-1290-90%)

*性別、基礎疾患、で調整

さらに、ワクチンを4回接種していた者に限定して、年齢や接種後の経過年数の影響

を検討しました。その結果、4回接種者においても、年齢が上がるにつれて、百日咳発症に対するオッズ比が増加し、8～9歳で約4倍、10歳以上で約6倍、百日咳を発症しやすくなるという結果でした。また、百日咳ワクチンを4回接種していた者で、ワクチン接種後の経過年数に関して検討した結果、最終接種から5.9年以上経過すると、百日咳発症に対するオッズ比が約6倍、8.1年以上経過すると4.5倍に上昇しました。つまり、現行の百日咳ワクチン（4回接種）の有効率は、6歳未満の就学前までは90%の予防効果を示したのに対し、6歳以上になるとワクチン有効率が-18%となり、予防効果を認めなくなっていること、そして、年齢が8歳以上、4回目接種からの経過年数が6年以上になると、百日咳を発症しやすくなることが示唆されました。これらの結果をみると、現行の接種プログラムによる百日咳ワクチン4回接種の予防効果は、就学後まで持続することは期待できず、やはり就学前に5回目の追加接種を行う必要があるのではないかと考えられています。

ワクチン4回接種者に限定 「年齢」や「接種後経過年数」の影響を検討

		症例 (N=77) n (%)	陰性対照 (N=40) n (%)	多変量* OR (95%CI)
年齢 (歳)	0.3-6.3	13 (17%)	17 (43%)	1.00
	6.4-7.9	18 (23%)	12 (30%)	1.89 (0.66-5.39)
	8.0-9.9	21 (27%)	6 (15%)	4.15 (1.25-13.8)
	10.0+	25 (32%)	5 (13%)	6.17 (1.84-20.7) (Trend P<0.01)
経過年数	<4.5	14 (18%)	16 (40%)	1.00
	4.5-5.8	15 (19%)	14 (35%)	1.23 (0.44-3.47)
	5.9-8.0	23 (30%)	4 (10%)	6.29 (1.71-23.1)
	8.1+	25 (32%)	6 (15%)	4.50 (1.42-14.2) (Trend P<0.01)

* 性別、基礎疾患、で調整

百日咳ワクチン追加による流行の変化

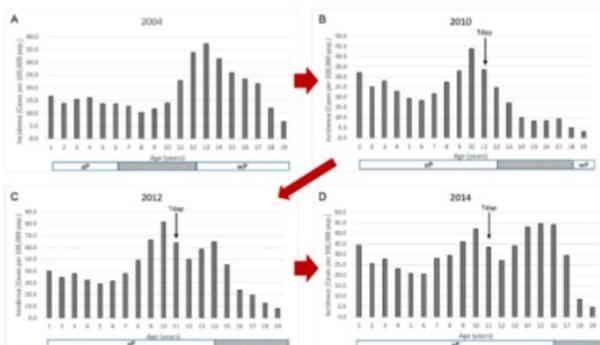
では、就学前に5回目の追加接種を行った場合に、どのようなことが想定されるか、が気になるところですが、これは既に5回目、6回目の追加接種を行っている諸外国での状況が参考になると思います。厚生労働省での「ワクチン評価に関する小委員会」での資料にも示されておりますが、スイスでは、1996年に就学前の4～7歳児に5回目接種を追加しています。追加する前の1991～96年のデータでは、現在の日本と同じように5～9歳児で百日咳患者が多くなっていましたが、就学前の5回目接種を追加した後の2002～2006年のデータでは、百日咳患者のピークは10歳以降に移動しています。また、米国では、乳幼児期に4回、就学前に5回目の追加接種を行っている状況下で、思春期の患者が増えてきたことに対処するため、2005年、11～12歳児にTdap接種を導入しました。その結果、導入後の2010年のデータでは、11歳以降の患者数は減少しました。しかし、2012年、2014年と時間が経過するにしたがって、次は14～16歳の層で再び患者数が増加したことが報告されています。現在、日本では、0歳児と学童期に百日咳の患者が多いという状況にあります。そして、乳幼児期に実施した百日咳含有ワクチン4回接種の効果が、学童期まで持続していない可能性を考慮すると、就学前に追加接種をすることが合理的です。就学前に追加接種を行うと、学童期の患者数が減るだけでなく、その学童から兄弟間で感染していた0歳児の患者数を減らす可能性があります。

⑩ 百日せきワクチン追加による流行の変化

- 米国では2005年に11歳へのTdap接種が導入され、接種した年齢での一時的な発生数の減少がみられたが、その後、より高い年齢層での発生数の増加がみられた。
- スイスでは、百日せきワクチンの追加接種により流行がより年長にずれることが報告された。

米国の百日せきワクチン追加前後の患者数の比較

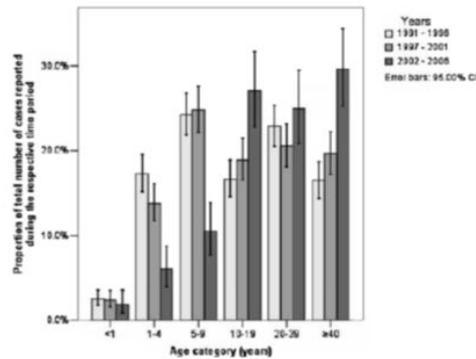
2005年に11-12歳に対してTdapが導入された。導入後は患者数の減少が見られたが、その後より年長での患者数の増加が見られた。



Clin Infect Dis. 2019 May 2;68(10):1634-1640

スイスの百日せきワクチン追加前後の患者数の比較

1996年に百日せきワクチン5回目(4-7歳)接種を追加したが、その後、10歳以降へ流行の移動がみられた。



Vaccine. 2011 Mar 3;29(11):2058-65

第15回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会
「ワクチン評価に関する小委員会」参考資料1より抜粋

ただし、これまでの諸外国の状況をみると、就学前に追加接種を行うことにより、百日咳の患者発生が、より高年齢の層に移行する可能性もありますので、諸外国のように、就学前の追加接種だけでなく、11～12歳でのTdapや妊婦さんへのTdapの接種を行う必要性なども考慮しながら、接種スケジュールを再検討する必要があります。百日咳は、特に0歳児が罹患すると重症になりやすいことが指摘されていますので、重症化する患者さんを可能な限り減らすために、接種スケジュールの見直しも含めて、対策を進めていくことが重要です。