

今週の話題：

＜百日咳ワクチン：WHOの見解文書＞

WHO は国際的な公衆衛生に影響を与える疾病へのワクチンや混合ワクチンに関して、一連の見解文書を発行している。これらの文書は、各疾患とワクチンの背景にある重要な情報を要約したもので、世界でのワクチンの使用状況について、見解を示している。2006 年以降、ワクチンと予防接種の専門家会で構成された戦略諮問グループ (SAGE) によって再検討・承認されてきた。

今回の記事は 2005 年 1 月に疫学週報に記載された百日咳ワクチンの見解に、新しい知見、特に予防接種計画について加筆・修正したものである。

また、<http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html> に主な参考資料が挙げられている。

* 背景：

・公衆衛生状況：

百日咳は世界的に幼児の死亡原因として重要である。予防接種率の高い地域でさえ発症の心配がある。2008 年に世界中で起きた約 1600 万例の百日咳の内、95%が発展途上国で起きており、195,000 人の子供が死亡した。百日咳は細菌の百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) が原因となり、咳、くしゃみにより感染する。早期のカタル期では、百日咳は高い感染力を持ち、免疫を持たない家族での二次感染率は 90%以上である。感染後、3 週間またはそれ以降に典型的な咳が始まるが、カタル期以降では急激に感染力は減少する。百日咳菌の慢性キャリアは存在しない。

ワクチンが広く利用できるようになる前に、百日咳は世界中で子供時代に起こる最もありふれた病気の 1 つであった。1950 から 1960 年代のワクチン接種の広がりにしたがって百日咳の発生やその死亡者は先進国で劇的に減少した。ジフテリア類毒素と破傷風類毒素を混合した百日咳ワクチンは、1974 年から始まった WHO の拡大予防接種計画の一部になっている。また、2008 年には世界中の 82%の子供が 3 回百日咳ワクチンの投与を受けた。この対策によって 687,000 人を百日咳による死から回避できたと推測した。

発展途上国の百日咳ワクチンによる感染予防期間は知られていないが、先進国でのいくつかの研究は 4~12 年で感染防止は弱まることが示されている。また、百日咳は次第に年長の子供や思春期の若者、成人で報告され、米国の血清学的研究では 2 週間以上続く長期の咳がある大人の 21%が百日咳であることが示されている。

思春期の若者や成人は百日咳菌のワクチンを投与していない幼児への感染原因であり、カナダ、フランス、ドイツ、米国、ブラジル、オーストラリアが行った研究では幼児が百日咳を起こした時、その 76~83%は主として両親や家族が感染源となっていることを示した。数カ国で報告されている高齢者における百日咳発生の増加傾向は、診察や監視体制の発達によるものと考えられる。

・病原体と病気：

百日咳菌は小さく、呼吸器の粘膜層に排他的に感染する嗜好性グラム陰性球桿菌である。時折、*B. parapertussis* は百日咳に似た病気の原因になる。*Bordetella* 種は環境の状態によってその表現型を変えることができ、有毒因子の特異的発現を示すかもしれない。それらの因子は、百日咳毒素 (PT)、線維状赤血球凝集素 (FHA)、ペルタクチン (PRN)、線毛 (FIM) タイプ 2、3、アデニル酸シクラーゼトキシシン (ACT)、気管細胞毒 (TCT)、リポオリゴサッカリド、百日咳菌エンドトキシシンがある。百日咳の病因は完全には分かっていないが、FHA や PRN、FIM は標的宿主の細胞への感染を促進する。また、PT や TCT、ACT は細菌が上皮の内側を破壊することを可能にし、宿主の免疫システムから回避させるという重要な因子である。

細菌の PRN と PT の遺伝子配列に、穏やかな変異が観察されている。しかしこの時点では、病原性の変化やワクチン感受性の少ないクローンの連続的な淘汰によって百日咳ワクチンの効果が失われるという事柄は確認されていない。わずかな菌株がマクロライドへの抵抗性を示すが、抗有糸分裂薬への抵抗性の出現を示すものではない。

9~10 (6~20) 日の潜伏期の後にカタル性兆候が起き、咳が増加するが、1~2 週間で咳の発作は特徴的な高音の吸気音と共に終わる。咳は特に夜間でひどく、しばしば嘔吐も伴う。年少乳児では、咳を伴わない無呼吸やチアノーゼの原因となるが、思春期の若者や成人では継続する咳が現れるだけかもしれない。カタル期や発作期、回復期は数ヵ月続くかもしれない。

臨床で確認されている百日咳のほとんどの場合が 1~5 歳の子供に起きる。重症や死亡にいたるものは、主に生後 1 ヶ月の間で報告されている。年長の子供や思春期の若者、成人では、百日咳は不規則な経過をたどるため、あまり気付かれない。

先進国では、気管支肺炎のような合併症が百日咳になった子供の 6%に起こり、生後 6 ヶ月未満の幼児ではその 4 倍高い。米国では 1997~2000 年の間に計 29,134 例の百日咳が報告され、その中の 28,187 件の臨床データによると 20%が入院を必要とし、5.2%が肺炎まで進行し、0.8%が発作を起こし、0.1%

が脳障害を持ち、0.2%が死亡した。発展途上国では、一般的な百日咳の場合の1歳未満の幼児における死亡率は約4%、1~4歳の子供では1%になると推測された。セネガルでは、5歳未満の子供の死亡率は2.8%であった。感染にしたがって、唯一 *B. pertussis* 特異的な抗原である PT に対する抗体は患者の80~85%にみられたが、抗体のタイプも濃度も感染防止にはあまり関係なく、今のところ細胞性免疫による感染防止の役割は確認されていない。エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質は、潜伏期もしくは、早期のカタル期に投与すれば、発症を防ぐもしくは弱めることができるかもしれない。発作期では、臨床経過を変えられないが、鼻咽頭からバクテリアを除去し、伝染を減らせるかもしれない。

病因診断はカタル期や早期の発作期の間で得られた鼻咽頭の検査サンプルから百日咳菌を見つけることを基本とする。細菌培養は、特有の方法だがとても感度が高いということはない。PCR法はより感度が高く、培養に使った検体から行うことができる。血清学的診断は、血清内の PT に対する特異抗体濃度の増加を検出することに基づいている。その検体は、自然な感染後に起きた抗体と予防接種後にできたものなのかを区別するため、急性期の早期のカタル期と回復期として1ヵ月後の血清を採取する。予防接種していない個人の血清中の抗体濃度が高い場合は最近感染したことを示す。

* 百日咳ワクチン：

数十年間、百日咳ワクチンの計画は世界中の幼児の重度の百日咳を防ぐことに成功している。百日咳ワクチンには、全細胞 (wP) ワクチンと無細胞 (aP) ワクチンがある。

・全細胞百日咳ワクチン：

wP ワクチンは加熱やホルマリンによって不活化された百日咳菌株の培養に基づいている。多くのワクチンは、効果や毒性、滅菌、細菌の密集を調べる大規模なテストを受けている。PT やリポポリサッカライド、TCT、ACT の生体内活性へのワクチンの効果や有効性はあきらかになっていない。ほとんどの wP ワクチンはジフテリア類毒素とテタヌス類毒素の混合であるが、いくつかは、*Haemophilus influenzae* B 型 (Hib) や B 型肝炎ウイルス、不活化ポリオウイルスといった一般的に幼児期に投与する他のワクチンと組み合わせる。全ての wP ワクチンはアジュバントとしてアルミニウム塩を含み、いくつかは防腐剤が含まれる。

それらのワクチンは年長の子供や思春期の若者、成人への日常的使用は許可されていない。

・全細胞百日咳ワクチンの免疫原性や効果、有効性：

wP ワクチンの免疫反応は全細菌性細胞の抗原に作用する。百日咳ワクチンの効果に関する体系的調査では、子供の百日咳に対する wP ワクチンの効果は78%でみられたが、効果はワクチンによって変わる。wP だけの効果は61%から89%に及び、ジフテリア類毒素とテタヌス類毒素を含む全細胞百日咳ワクチンは46%から92%に及ぶ。オーストラリアのニューサウスウェールズ州では、wP ワクチンの効果は生後8~23ヵ月の子供で91%と最も高く、9~13歳の子供で78%と最も低かった。セネガルでは、wP ワクチンの3回投与が百日咳(21日以上咳、菌が検出されること、感染者との接触を定義とする)に対して55%の効果があり、厳格なWHOの定義(確証的な基準に加え21日以上発作性の咳)では96%の効果を示された。

米国の研究では、発作性の咳に対する効果が1度の投与で44%、4度の投与で80%にみられた。デンマークの研究では、入院が必要になるほどの悪化を防ぐ効果が1度の投与で36%、3度の投与で87%にみられた。

百日咳は本来年少の子供の病気とされていたため、高齢者における wP ワクチンの効果はほとんど知られていない。また、wP ワクチンの反応性は年長の子供や、思春期の若者、成人への日常的使用を許可するには高すぎる。

フランスでは投与後30年しても、wP ワクチンは高い効果が続けたが、ポーランドのデータでは、1996~2001年の間で効果が2~5歳の子供で97%から73%に下がり、6~9歳で84%から69%に下がったことが示された。

・無細胞百日咳ワクチン：

無細胞百日咳 (aP) ワクチンは、1981年の日本で開発され、次第に先進国で主要なワクチンとなった。それらのワクチンは、PT や FHA、PRN、FIM2 型、3 型といった別々に精製された抗原を一つ以上含み、抗原因子の数や質だけでなく、抗原産物に利用された細菌のクローンや精製・解毒方法、補助薬の組み合わせ、防腐剤の使用の点で異なる。百日咳菌株の遺伝的構造の経時的変化に関わらず、aP ワクチンの有効性の大きな変化は報告されていない。一般的にジフテリア類毒素とテタヌス類毒素を混合して投与されるが、いくつかは他のワクチンと合わせて投与される。

・無細胞百日咳ワクチンの免疫原性及び、効果と有効性：

3つ又は5つの成分からなる aP ワクチンと wP ワクチンの効果は、培養法で確認された発作性の咳が少なくとも21日間続く百日咳に対しては同様であった。この時、5つの成分からなるワクチンの相対危険度は0.85、3つの成分からなるワクチンは1.38であり、咳の有無に関係ない百日咳での相対危険度は1.4と2.55であった。ドイツの研究では、4つの成分からなる aP ワクチンで83%の効果があり、イ

タリアの研究では、2つまたは3つの成分からなる aP ワクチンで 84%の効果があつた。ドイツでの家庭内接触に関する研究では、ジフテリア類毒素、テタヌス類毒素、無細胞百日咳からなる 3 成分 (DTaP) aP ワクチンの 1 度目の投与によって、88.7%の効果があつたと推定された。

aP ワクチンの研究では、1つ又は2つの成分からなる aP ワクチンよりも複数成分からなる aP ワクチンの方が、典型的な高音の咳や軽い百日咳の症状に対して高い予防効果があることがしめされ、体系的調査では、1つ又は2つの成分からなる無細胞ワクチン (67~70%) が3つ以上の成分からなるワクチン (80~84%) に比べて絶対的な効果が低いことが示された。しかし、デンマークにおける2つ又は1つの成分からなる aP ワクチンを使った長期大規模実験では、それらのワクチンが抗原に関係なく百日咳の防止に高い効果があることが示された。セネガルの研究では、2つの成分からなる DTaP ワクチンが DTwP ワクチンと比較され、絶対的効果は aP ワクチンが 31%であり、wP ワクチンの 55%よりも予防力が低いことを示した。しかし、WHO のより厳格な定義では aP ワクチンが 74%の予防力に対し、wP ワクチンは 92%であつた。

一般的に aP 配合ワクチンの少なくとも 2 回投与が感染防御には必要とされる。2001~2004 年のスウェーデンで行われた百日咳監視計画のデータによると、生後 2 カ月以内の予防接種をしていない子供では、年間 10 万人中 225 人が発症し、生後 3 カ月に 1 度目の DTaP を投与すると 212 人に発症し、5 カ月までに 2 回投与すると 31 人が発症し、1 年以内に 3 回投与すると 8 人だけになった。

英国での研究では、DTwP-Hib 混合ワクチンに比べて DTaP-Hib 混合ワクチン内の Hib 抗原の低い免疫原性が臨床的に認められた。

・wP 配合ワクチンと aP 配合ワクチンの効果の比較

aP と wP の効果は、百日咳の症例によって変わる。しかしながら、よい aP ワクチンは wP ワクチンよりも高い効果を持つが、高音の咳を抑えることにおいては、高い効果を持つ wP ワクチンよりも効果が低い。

・百日咳ワクチン接種後の有害事象：

wP ワクチンの予防接種は、局所の赤み、腫れ、硬化、発熱、痙攣などの有害反応 (2~10 回の投与中 1 回) が起きうる。号泣や熱発作が続くものは 100 回に 1 回未満、低張性低反応は、1000~2000 回に 1 回未満の確率で起きる。初回の aP ワクチン投与に伴う有害事象の頻度は、含有成分数による違いは無かった。しかし、初回の投与以降、局部反応の割合や激しさはそれぞれの DTaP の投与で増加傾向にある。局部、時には脚全体に起きる良性で痛みが無い腫れは、DTaP ワクチンの追加抗原投与を受けた子供の 2~6%に起きる。その腫れは、続発症を除いていつも自然に治る。

追加抗原投与の副作用を減らすために、抗原の濃度を下げた aP 配合ワクチンは、思春期の若者や成人への使用を許可された。

1976 年、英国の国立幼少期脳症研究所は DTP ワクチンが正常な子供において脳症の原因にならないことを示した。このことは、追跡研究及び追加研究でも確認されておらず、wP ワクチンが脳障害又はひどい神経障害の原因である証拠はない。

wP 配合ワクチンは、年齢や投与回数に伴って局部反応が増加傾向にあるため、思春期の若者や成人における使用を推奨されない。

複合ワクチンには、多様な共益抗原への同時暴露が免疫反応を強めるもしくは妨げるという可能性がある。2009 年のコクランレビューは複合ワクチンの使用が重篤な有害事象の発生を増加させることはないが、軽度の反応の増加の原因になることを示した。

・百日咳ワクチンの投与と計画：

百日咳ワクチンの標準的な投与は、生後 12 カ月未満では大腿部前外側、1 歳以上では三角筋への 0.5 ml の筋肉注射である。

多くの国が初期投与として生後 3 カ月、5 カ月、追加投与として 12 月にワクチンを投与する。

原則として、予防接種の初期投与の間は同じタイプの wP 配合又は aP 配合ワクチンが投与されるべきであるが、あるデータでは、aP 配合と wP 配合ワクチン間の交換が安全性又は免疫原性を妨げることを示さなかった。したがって、wP ワクチン又は aP ワクチンのどれでも次の投与に使用できる。

・子供における予防の継続と追加免疫の必要性：

イタリアでは、2つの aP 配合ワクチンにおける生後 2、4、6 カ月の初期投与後 6 年間に関する主要な研究で、76%と 85%の予防効果を示した。スウェーデンでは、2度の aP 初回投与と生後 12 カ月の追加免疫が約 5 年間の予防効果を発揮した。英国の生活習慣における百日咳発症率の観察研究では、wP ワクチンの有効性が予防接種 1 年後の 100%から、4 年後 84%、5 年後 52%、7 年後 46%に落ちることが示された。

米国の受動的監視では、aP ワクチンを投与した 7~10 歳の子供で百日咳の発生数増加が示された。2010 年 8 月末に、幼児期の予防接種率が高いカリフォルニアで、52 年間で最も多く百日咳の症例が報告された。7~9 歳の子供の発症は、子供 10 万人中 28 例、10~18 歳の発症は、10 万人中 21 例であつた。最も

高率なのは、生後6ヵ月未満の幼児で10万人中168例であった。したがって、2歳までのaP配合ワクチンの3回投与は7歳以上の子供の予防には不十分であり、学校入学時に追加免疫を投与するべきである。

・幼児死亡を防ぐための追加計画：

思春期の若者や成人の追加免疫投与について：

オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、米国を含む数カ国では思春期の若者や成人にテタヌス類毒素や減弱ジフテリアワクチンと組み合わせたaPワクチンの追加免疫を1回分提供するが、それらが幼児のひどい百日咳に影響を与えるという証拠はない。

妊娠期間の百日咳の予防接種について：

予測できる凝集抗体の増加は、妊娠期間にwPワクチンを投与した女性の80~100%にみられた。あるデータによると、妊娠女性に投与されたaPワクチンが新生児内の抗体を著しく増加させるが、母体内抗体の持続や次の妊娠に伴う追加免疫投与の必要性は、十分に調査されていない。妊娠期間の予防接種は、幼児が生後数週間において最も影響を持つ。wPワクチンを受けた母親から生まれた幼児100人中の百日咳発症を調べたところ、予防接種した母親の8人に暴露が認められたが発症例はない。一方、予防接種していない母親から生まれた幼児の暴露が認められた6人中3人が臨床的な百日咳にまで発展した。aP配合ワクチンを使った妊娠期間における予防接種の臨床試験は報告されていない。

また、新生児の百日咳に対する予防に必要な1つないし複数の抗体の濃度は分かっていない。

wPワクチン投与後の母体内抗体の高い濃度は、幼児における百日咳ワクチンへの反応性の減少を起すため、妊娠期間の百日咳に対する日常的な母体の予防接種を推奨する国はない。

・母親や家族、又は家庭のワクチン接種（コクーニング）：

コクーニング計画の根拠は、百日咳の幼児の大部分が家庭内接触によって伝染することである。フランスでは、65%の症例が1歳未満の子供で発症し、その80%が家族によって伝染している。コクーニング計画は2000年初期からオーストラリア、フランス、ドイツを含む先進国で推奨され、最近ではコスタリカで推奨されている。子供や思春期の若者のワクチン接種に加え、コクーニング計画は新生児の感染防止を助けるかもしれないが、実施のデータや集団レベルの影響は限られている。

・医療従事者のワクチン接種：

医療の場での感染は、特に幼児や免疫力のない人々へ重大な院内疾患のリスクをもたらすため、医療従事者がワクチンを接種することは、小児の罹病率及び致死を防ぐ方法として重要であるが、強制的に予防接種をする取り組みなしで高い接種率を達成することは難しい。

* ワクチンのコストとコストパフォーマンス：

1999年イタリアでは、全国民へのaPワクチンの実施にあたって経済評価が行われた。

50%以上にワクチン接種が行われた時点では、わずかなコストで健康増進に寄与したが、接種が90%に及ぶ頃には接種毎にUS42ドルとなった。この戦略における総合的な支出削減はワクチンを1回接種する毎に優にUS100ドルを超えるものとなった。

英国では、小児が受ける一連のワクチン接種項目に就学前の百日咳ワクチン投与を追加することによる健康とコストへの影響の評価が行われた。就学前のワクチン投与の導入は、生存年数1年延長あたりおよそ10,000ポンド未満のコストで、40~100%の若年集団における罹病率、致死率を減少させることが予測された。

より高度に開発されたaP配合ワクチンは、wP配合ワクチンに比べ量あたりの価格が高いため、現在では多くの発展途上国にとって経済的に手が届かないことが多い。

* 百日咳ワクチンにおけるWHOの姿勢：

百日咳ワクチン実施の狙いは、幼児における重度の百日咳のリスクを減少させることである。世界的な優先事項として90%以上の幼児に対し高品質な百日咳ワクチンが3回接種されることが提唱されており、特に百日咳が幼児や小児の健康に深刻な脅威を与えている地域で急がれている。

・ワクチンの選択：

幼児期や小児期における重度の百日咳に対する予防接種は、基本的な一連のワクチン接種のあとに行うことができ、wPもしくはaPワクチンが用いられる。

局所・全身反応原性には、一般にwP配合ワクチンが用いられるが、aPとwPの両方を含むワクチンは素晴らしい安全性を有している。aP配合ワクチンはwP配合ワクチンより高価なので、wPからaP配合ワクチンへの変換を考慮する多くの国では、限界利益が得られない。しかし、wPワクチンによる賦活不全が増加している国においては、aPワクチンの使用が十分な免疫力を得るために必要な機序である。これらのケースでは国家小児予防接種プログラムの追加抗原投与だけでもwPワクチンからaPワクチンへの置換が必要である。

・子どもへの初期投与と追加抗原投与：

WHOは3回の基本接種を推奨しており、初回は6週齢で、その後は4~8週間離して投与し10~14週

齢、14～18 週齢で投与され、最終投与は生後 6 ヶ月までに完了しなければならない。

出生時や生後 1 ヶ月の aP ワクチン投与は、生後 2 ヶ月の乳児における抗体反応を誘導すると示されているが、更なる研究による確認が待たれている。

基本接種後の抗体が保持される期間は、疫学状況や投与日程、ワクチンの選択によって異なってくる。それゆえ、1～6 歳の子ども、可能であれば生まれて 2 年目が好ましいが、これらの子供たちに追加抗原投与が推奨される。この追加抗原は、予め投与された wP、aP ワクチンが非効率的なものであっても基本接種後の免疫の向上が期待できるため、易感染が増加するのを早期に防ぐことができる。

追加抗原は最終の基本接種から 6 ヶ月以上経過した後に投与する。この投与によって 6 年以上の百日咳に対する免疫獲得が期待される。事前にワクチン接種を行っていない 1～7 歳の子どもやそれ以上の子どもに対しては、1 回目と 2 回目の投与に 2 ヶ月の間隔、2 回目と 3 回目の投与には 6～12 ヶ月の間隔をあけて wP もしくは aP ワクチンの 3 回接種を行う。

・思春期の若者や成人における百日咳ワクチン追加抗原について：

ワクチン接種は思春期の若者や成人において百日咳を予防できるが、追加の追加抗原を投与によって、幼児における重度の百日咳が減るという論証は得られていない。しかし、思春期の若者で追加抗原投与を受ければ免疫保持期間はより長いものとなり、調査するまでもなくメリットをもたらす。

また、aP 配合ワクチンのみの接種の場合は、7 歳以上の子どもに実施されるべきである。

・妊婦におけるワクチン接種と家族の接触：

百日咳に対するワクチン接種を妊婦に推奨するかどうかについては十分な確証が得られていない。数カ国では、身近な家族や介助者がワクチン接種を受けることが推奨されているが、コクーニング計画には多くの問題があり推奨するには十分な確証がない。母体へのワクチン投与に対する新生児へのワクチン投与のメリットについても調査が待たれる。

・医療従事者へのワクチン接種：

医療従事者へのワクチン接種は広範囲に接種が可能であれば、幼児や免疫不全の患者への院内感染を予防するためのコストパフォーマンスに優れている。しかし、推奨の促進や順守を監視せずに広範囲のワクチン投与を実現するのは難しい。明らかな院内感染が目立つ国では、経済的又は現実的に実行可能であれば、特に産婦人科や小児科で働くスタッフを優先してワクチン接種などの実施が推奨されている。ワクチンの互換性と混合接種：

WHO は wP と aP ワクチンを両者用いても、ワクチンの安全性や免疫原性に何ら障害を与えないことを結論付けた。特に混合予防接種を導入し、aP 配合ワクチンが用いられている国において監視が実施されるべきである。

・サーベイランス：

百日咳の慎重な疫学調査、特にラボで証明されたものについては疾病がもたらす負担と免疫賦活化による影響を世界的に監視できるようにしなければならない。特に興味深いのは、追加抗原投与量が政策的に異なる国々において百日咳の発症に年齢特異性があるかを検討した調査である。アウトブレイクに関する研究も同じく、有用な情報となり、奨励に値する。

Child Health Epidemiology Reference Group, Pneumonia Etiology Research for Child Health project, Neonatal Sepsis Etiology Trial を含む現存の研究基盤は、幼児における百日咳の負担がどれほどなのかという理解を広めるために拡張されるべきである。

(松井啓治、藤野英己、宇賀昭二)