

今週の話題：

<百日咳ワクチン：WHO の見解 2015 年 9 月>

## \* 緒言：

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。本文書はワクチンと予防接種の専門家で構成された WHO の戦略諮問グループ (SAGE) によって再検討・承認されてきた。ワクチンに関する見解文書の作成に関するプロセスは以下の URL に挙げられている。

([http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf))

この報告書は、2010 年 10 月に発行された見解文書および 2014 年 7 月の百日咳ワクチン選択の改訂指針に加筆修正を加えたものである。2014 年 4 月、2015 年 4 月に開かれた SAGE によってワクチンの使用法に関して議論された。主な改訂は、全細胞性百日咳ワクチン (wP ワクチン) または無細胞性百日咳ワクチン (aP ワクチン) の選択において、特に妊娠期間のワクチン接種や早期の乳幼児死亡の予防に対する使用方法について最近のエビデンスを織り込んでいる。

## \* 背景：

疫学

## ・ 疾病分布と負荷

百日咳は世界において幼児の罹患および死亡の重大な要因であり、また高いワクチンの接種率にも関わらず、公衆衛生の関心事であり続けている。ワクチン接種プログラムの導入や高い接種率が達成された後も、百日咳は細菌の百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) が原因となり全ての国々において 2~5 年毎 (典型例 3~4 年) に流行している。ワクチンが広く利用されるようになった 1950 年代以前は、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。最近の限局的なデータでは、多くは子供時代に感染しており、50%以上が臨床疾患になっている。アメリカ合衆国 (USA) におけるワクチン接種前のデータによれば、概ね 80%のケースにおいて 5 歳未満の子供で発症し、15 歳以上でのケースでは 3%にも満たない。同様のパターンが、アフリカや南アジアを含む発展途上国におけるワクチン接種前の研究でも報告されている。致死率 (CFR) は幼児において最も高い状態が続いている。歴史的に初期のデータでは百日咳の深刻な報告に偏りがちであり、すべての年齢層にわたってより軽い疾病負担を反映してはいないであろう。乳児に対するワクチン接種プログラムの導入は子供の百日咳の症例数と死亡数が著しい減少をもたらした。1974 年の拡大予防接種計画 (EPI) を発端に、百日咳ワクチン (ジフテリアと破傷風の混合) は使用されてきた。ワクチンが無ければ 2001 年に百日咳関連死が 130 万人になっていたと推定された。2013 年、WHO の推定によれば、発展途上国からの信頼できるサーベイランスデータが不十分でありかなり不確定であるが、5 歳未満の子供たちは百日咳が原因で約 63,000 人が未だに死亡している。2014 年、世界での百日咳を含んだワクチンの 3 回接種率は 86%と推定されている。高所得のいくつかの国々において、特に初期の一連のワクチン接種を wP ワクチンから aP ワクチンへ転換してきた国々では、百日咳の発症年齢分布は青年期や若年成人層へシフトしてきていると報告されてきた。より年齢の高い者への疾患兆候が典型的でないこと、検査の精度が高まっていること、全生存期間にわたってより厳密に監視できるようになっていることにより、その年齢のシフトについて部分的に説明されるであろう。ワクチンによる保護の漸減と百日咳菌の循環によって免疫の増大が減少することで、青年期および成人に感染し易くなる。その結果として、青年期と成人において百日咳が持続性の咳の原因として報告されている。

aP ワクチンを使用している国での発生率の増加、世界で百日咳が再流行する可能性の懸念について、再調査が 2014 年 WHO によって行われた。総体的にみれば、高~中等度所得がある 19 の国々のデータからは百日咳の再流行の拡大のエビデンスは明らかにならなかった。ここ数年間にわたって百日咳が増えている大部分の国々は、自然発生する周期的なパターンが主な原因である。疾患へ気づきやすいこと、サーベイランスの精度が改善されていること、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) が今では幅広く使われていることが診断の精度を高めているが、報告されるケースの数が増えていることに起因する因子として含まれる。しかし、19 の国のうちの 5 か国では実際に百日咳の再流行が起きており、そのうち 4 か国では aP ワクチンのみを使用していたことが明らかになった。増加が確認された 5 番目の国では wP ワクチンを使用しており、ワクチン以外にサーベイランスや検査方法の変化や、近年のワクチン接種率の減少が主に関連している要因であると考えられた。

## ・ 伝播様式

百日咳は飛沫により感染する。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%に及ぶ。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報告されておらず、特に以前にワクチン接種した高齢者においては無症候性または軽症な感染は一般的ではない。青年期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となる。6 か月未満の乳児における感染源のシステマティックレビューでは、特定された 74%–96% のケースにおいて家庭内接触が百日咳菌の源となっていた。感染源の 39% (95%, CI: 33%–45%) が母親、16% (95%, CI: 12%–21%) が父親、5% (95%, CI: 2%–10%) が祖父母であった。16%–43% と範囲にバラつきがみられていたため、兄弟の割合は集計されていなかった。百日咳に罹患した乳幼児の 32%–52% において、感染源の特定はできなかった。

#### 病原体

百日咳菌は小さく、ヒトの呼吸器の繊毛上皮細胞に感染する嗜好性グラム陰性球桿菌である。時折、*B. parapertussis*、マイコプラズマ、呼吸系発疹ウイルス (RSV)、パラインフルエンザウイルスは百日咳に似た病気の原因になる。*Bordetella* 属は環境条件に応じて表現形の状態を変え、数多くの毒性の因子を表す。それらには、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ン (ACT)、気管細胞毒 (TCT)、リポオリゴサッカリド (LPS) 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 は上皮細胞への感染を促進し、PT や TCT、ACT は宿主の免疫システムから回避させ上皮細胞を破壊することを可能にする。*B. pertussis* 菌株は経時的に進化してきており、ワクチン接種前と後の時期で異なり、進化していることがデータで示されている。PT、FIM、PRN のような、毒性の要素である遺伝子配列に、緩徐な変異が観察されている。現在まで、抗原性の連続変異やワクチン感受性が低いクローンが絶えずに生存することで wP ワクチンの効果が減少したということは明らかになっていない。しかし、最近になって aP ワクチンが使用されている地域で、抗原性の連続変異した分離菌が流通していることが見つかった。それらの地域の大部分で、表現型にないワクチンの抗原が PRN であった。そのような分離菌が aP ワクチンを接種したマウスやヒトでよく適応することが示された。人口における分離菌の割合に応じて、aP ワクチン免疫が潜在的に影響を受ける可能性がある。流行している百日咳菌の遺伝子構造が絶えず変異しているにも関わらず、aP ワクチンのフィールド効果が著しく変化したという報告はみられていない。百日咳菌の異なった対立遺伝子の変異体に対して、ワクチンの効果が減少したというエビデンスはない。このような症例が増加している国々において、その増加は現在の流行している菌株に対する効果の減少との関連はないというエビデンスを標的としたワクチン接種戦略が出した。

#### 疾患

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けいれん性吸気と共に終わる。咳は特に夜間でひどく、しばしば嘔吐も伴う。乳児では、咳以外に、無呼吸やチアノーゼといった臨床症状が初期にみられるかもしれない。一方、予防接種を受けた青年期や成人では、特徴的なけいれん性吸気はなく、継続する咳が現れるだけかもしれない。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 歳の子供に起きるが、ワクチン接種プログラムがよく整備されている国々において重症や死亡に至る者は、生後数か月の乳児におおよそ限られている。年長の子供や青年期や成人では、百日咳は不規則な経過をたどるため、あまり気付かれにくい。百日咳の幼児および子供の主要な合併症は肺、神経 (急性百日咳脳症)、栄養の 3 つのタイプからなる。先進国では、気管支肺炎のような百日咳の合併症が感染した子供の約 6% で起こり、6 か月未満の乳児では合併症率が 4 倍になる。発展途上国では、百日咳による平均 CFR が 1 歳未満の乳児でおおよそ 4%、1–4 歳の子供では 1% と推定されてきた。例えばセネガルでは、5 歳未満の子供の CFR は 2.8% であった。

#### 診断と治療

病因診断はカタル期や早期の発作期に得られた上咽頭の検体から百日咳菌を見つけることを基本とする。細菌培養で確認がゴールドスタンダードとされてきたが、選択的な培地が必要であり、乳児に関しては感度、特異度は良いが、青年期や成人においては感度が良いとはいえない。*Bordetella* 属に対する 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。偽陽性および偽陰性の結果が頻繁なため、上咽頭の分泌物を直接蛍光抗体染色することはもはやすすめられない。血清学診断は有用で、早期のカタル期 (急性期の血清) や約 1 ヶ月後 (回復期の血清) に採取された検体で抗 PT 抗体の濃度の著明な増加を検出することを基にしている。ワクチン未接種者からの血清で、高い抗体濃度は最近の感染を示唆している。ワクチン接種後初めの 1 年間は、自然感染由来とワクチン接種由来の抗体を区別することができない可能性があるため、血清検査で一つの検体を使用することは問題である。しかし、それ以後は一つの検体でも診断に有用である。潜伏期または早期カタル期の際、エリスロマイシンのようなマクロライド系の抗生物質は、百日咳を予防または臨床症状を和らげる可能性がある。発作期の際、抗菌薬は臨床経過を変化しないが、上咽頭から細菌を除去し伝染を減少させるかもしれない。

#### 自然獲得免疫

百日咳に自然感染した後、PT 抗体は 80~85% の患者で発見される。型及び抗体濃度のどちらも臨床的防御と相関せず、これまでヒトの細胞免疫の防御役割が特定されていなかった。自然感染は百日咳に対する長期間持続する免疫防御を与えない。青年期および成人では症候的な再感染が起きる可能性があ

り、子供では再感染が報告されている。自然感染およびワクチン接種による免疫防御の持続期間は特定することは困難であった。それ故に、初期感染による免疫と再感染による免疫の持続期間を分けることは難しい。百日咳抗体の胎盤通過があるにも関わらず、母親が最近にワクチン接種をしてきていなければ、多くの乳児は生後1か月の間は抗体の移動が低く十分ではないため疾患に対して防御されていると考えられない。生後6か月では百日咳の発症率が高く、乳児は百日咳に罹り易いとよく報告されてきた。最近の研究、母親の予防接種に関する最近の研究では、新生児を保護する効果が証明されてきており、抗体性防御を示唆している。

#### \* 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、wP ワクチンと aP ワクチンがある。20 世紀半ば、wP ワクチンは先進国で広く紹介され、1974 年の EPI に含まれた。ワクチンの反応性を減少させる手段として 1981 年（日本）に始まり、高所得の多くの国々で wP ワクチンの代わりに aP ワクチンに転換されてきた。個々のメーカーはワクチン開発のため、百日咳菌の様々な菌株を使用した。細菌の菌株の研究はたやすく使用できるものではない。それに加え、著しく不均質な研究が、異なったワクチンの効能と効果の比較を困難にした。80 以上の様々な百日咳ワクチン接種スケジュールが世界中で使用されている。百日咳ワクチンは他の抗原との混合で生産され、単独の百日咳ワクチンはない。

#### 全細胞性百日咳 (wP) ワクチン

##### ・ワクチンの特性、内容、適量、投与、貯蔵

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試験を実施している。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明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 (HepB)、不活化ポリオウイルス (IPV) 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。WHO は wP ワクチンの品質、安全性、効能について勧告を作成している。それらのワクチンは、反応性についての懸念があるため、一般的に年長の子供へ使用されない。wP ワクチンの標準投与量は 0.5 ml であり、乳児では大腿部前外側、乳児以外は三角筋へ筋肉注射される。ワクチンは 6 週目から使用開始でき、メーカーは 3 回投与し投与間隔は少なくとも 4 週間あけるように勧告しており、あるメーカーは追加抗原投与を推奨している。国によってワクチン接種のスケジュールが異なり、追加抗原投与の使用も異なる。wP ワクチンは冷凍してはいけない、2~8 °C で保存されるべきである。

##### ・免疫原性、効能、効果

wP ワクチンへの免疫反応は全細菌性抗原に対して作用する。様々な抗原への免疫反応が著しく異なることが wP ワクチンの違いで観察されてきた。免疫原性データは解釈やそれぞれの wP ワクチンを比較することが難しく、臨床試験からのデータは非常に有効な wP ワクチンは必ずしも測定可能な最も高い抗体滴定量を導入していないことを示していた。PT への抗体の存在が防御の役割を果たすと信じられているが、百日咳に対する防御の免疫学的な相関は確立されていない。wP ワクチンの違いは抗原の内容や生成や制御方法も違う可能性があり、ワクチン接種後の免疫反応の違いを導いている。

システマティックレビューから限られたエビデンスは、短期間の免疫反応（ワクチン接種後数週間から数か月）は投与回数と一緒に増加し、投与間隔が長いほど強く表れることを提示している。観察研究では、初期投与 3 回 (3p) よりも 2 回の初期投与と 1 回の追加抗原投与 (2p+1) の方が、3 回目の投与後の 6~8 週間の抗体価がより高いことを報告している。

百日咳ワクチンの効能および効果についてのシステマティックレビューは 49 のランダム化比較試験と 3 つのコホート研究を含んでいる。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。DTwP ワクチンは 46% (RR, 0.54; 95% CI: 0.46-0.63) から 92% (RR, 0.08; 95% CI: 0.05-0.13) に及ぶ。セネガルの二重盲検化ランダム化比較試験では、wP ワクチンの 3 回投与が百日咳 (21 日以上咳、菌の検出、感染者との接触を定義とする) に対して 55% の効果があったのに対し、より厳格な 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% の効果が示された。このことは効果を推定する際に定義の重要性を証明している。

最新のシステマティックレビューでは乳児における 3 回の投与は生後 5 年間、百日咳に対して効果があると示している。また、限局的なデータであるが 2p+1 (生後 3 か月、5 か月、10~13 か月) のスケジュールでの投与は生後 5 年間効果あることも矛盾はみられない。

1~2 ヶ月の間隔で 3p 投与が行われている研究ではワクチンの効果に違いはみられなかった。効果についてのデータは約生後 2~3 か月から始まっているスケジュールの者のみ入手できた。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、青年期、成人への日常的を使用するには高すぎる。

### 無細胞百日咳 (aP) ワクチン

#### ・ワクチンの特性、内容、適量、投与、貯蔵

aP ワクチンは、1981 年に日本で開発され、次第に先進国で有力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んでいる。抗原内容の数や濃度だけでなく、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。主に年少の子供に使用するワクチン中の百日咳抗原やジフテリアとテタヌス成分の量は製品によって異なる。個々の aP 抗原が免疫防御に寄与しているか不明確である。WHO は aP ワクチンの品質、安全性、効能について勧告を作成している。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 (DTaP) されるが、いくつかは、*Haemophilus influenzae B* 型 (Hib) や B 型肝炎ウイルス (HepB)、不活化ポリオウイルス (IPV) 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。

aP ワクチンの標準投与量は 0.5 ml であり、12 か月未満の子供は大腿部前外側、12 か月以上は三角筋へ筋肉注射される。aP ワクチンは 6 週目から使用開始でき、メーカーは 3 回投与し投与間隔は少なくとも 4 週間あけ、1 回または 2 回のブースター投与を推奨している。プライマリーワクチン接種のスケジュールがかなり異なっており、ある国では、3p 投与よりも 2p+1 を採用している。

aP ワクチンは冷凍してはいけない、2~8 °C で保存されるべきである。

#### ・免疫原性、効能と効果

ランダム化比較試験で 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、wP ワクチンと比べ 5 つの成分からなるワクチンの相対危険度は 0.85 (95%, CI: 0.41-1.79)、3 つの成分からなるワクチンは 1.38 (95%, CI: 0.71-2.69) 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 (95%, CI: 0.78-2.52) と 2.55 (95%, CI: 1.5-4.33) 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% (95%, CI: 76%-88%) の効果が典型的な百日咳に対してあり、イタリアの研究では、3 つの成分からなる 2 つの異なる aP ワクチンで 84% (95%, CI: 76%-89%) と 84% (95%, CI: 76%-90%) と効果がみられた。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 ワクチンの初期投与によって、88.7% (95%, CI: 76.6%-94.6%) の効果があったと推定された。セネガルの二重盲検化ランダム化比較試験では、2 成分 DTaP ワクチンと DTwP ワクチンを比較された。感染者との接触由来で推定された絶対効果は、統計学的有意差はみられなかったが、WHO の定義を使用すると aP ワクチン 74% (95%, CI: 51%-86%) が wP ワクチン 92% (95%, CI: 81%-97%) よりも免疫防御が弱かった。

aP ワクチンの 3 つの大規模な二重盲検化ランダム化比較試験のシステマティックレビューでは、多成分の aP ワクチンは 1 成分および 2 成分よりも、典型的な発作性咳や軽度の百日咳の両方に対して高い免疫防御効果を持っている。同様に、システマティックレビューでは、1 成分および 2 成分ワクチンは 3 つ以上の成分 aP ワクチンよりも絶対効果が低いと結論付けた (67%-70% vs. 80%-84%)。スウェーデン、日本では 2 つ成分の aP ワクチンを、デンマークでは 1 つの成分からなる aP ワクチンを使用した長期の大規模な観察研究では、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。したがって、臨床試験で多成分ワクチンが 1 つおよび 2 つ成分ワクチンと比べて高い効果があったことは注意して解釈すべきである。

現在までの研究は aP ワクチンは低い効果を持つ wP ワクチンよりも高い効果を持つが、高い効果を持つ wP ワクチンよりも効果が低い。成分数の異なる aP ワクチンに効果の違いがあるかどうかは十分なエビデンスはない。それらの効果は比較的短期間のフォローアップに関連している。

イギリスで実践では、2 歳児に追加抗原投与を含まないスケジュールで DTwP-Hib 混合ワクチンと比較し、多成分の DTaP-Hib の混合ワクチンは臨床的に妥当である可能性を示している。

最近のシステマティックレビューでは以下のように結論づけた。(i) 2p+1 のスケジュールでの aP ワクチンの投与は 3p スケジュールでの投与よりも、3 回目の投与までは 1 年間の臨床的防御と抗体価が実質上低い。(ii) 2p+1 スケジュールは 3p スケジュールより 3 回目の投与後は臨床的防御が優れている。

(iii) 開始年齢と初期投与 3 回のスケジュールの間隔の長さは実質上、免疫原性に影響を与えない。(iv) 初期投与 3 回の後、15-18 か月の間での追加抗原投与のタイミングに血清学的影響があることは明らかでない。

### 不完全な投与スケジュールでのwPまたaPワクチンの効果

観察研究では wP または aP ワクチンの 1 回投与後は、乳児の重度な百日咳に対して約 50% の免疫防御し、2 回投与は少なくとも 80% の防御を一貫して示した。どの追加投与後も防御効果は増幅するが、百日咳ワクチンによって完全な防御効果を得るためには完全な初期投与を完了することが必要不可欠で

ある。その後の追加抗原投与は防御持続期間を延長させることが示されている。

#### wPワクチンとaPワクチンの効果の比較

百日咳の再流行はwPからaPワクチンに変わった数年後にいくつかの国々（オーストラリア、ポルトガル、イギリス、アメリカ合衆国）で発生した。イギリスとポルトガルでは、年齢でワクチンは受けられない者も含んでいるが、免疫防御のない乳児の百日咳の発症率の増加が観察されてきた。再流行を経験した国々では異なったワクチン接種スケジュールを使用し、aPワクチンへの転換前後の経過のなかスケジュールもまた進化してきた。

ヒトの疾患と近い百日咳のヒヒモデルからのデータと同様に、オーストラリア、イングランド、ウェールズ、アメリカ合衆国での最近の数学的モデリング研究では、wPからaPワクチンへの移行が再流行に関連している可能性があるという仮説を支持している。ヒヒモデルでは、aPワクチンは百日咳を防御するが、感染または他の動物への伝染に対しては効果が限られてきており、一方でDTwPワクチンは感染と伝染を予防する効果がある。ヒトでない霊長類のように、DTaPワクチンを受けたヒトの無症候性または軽症な感染が百日咳菌を他者へ伝染し、百日咳のアウトブレイクを引き起こす可能性があることは妥当である。自然感染およびDTwPワクチンへの免疫反応でTh1とTh17細胞の両方が働いているということがヒヒの研究で分かった。そのモデルはTh1とTh17の記憶反応は殺菌する粘膜免疫を産生するのに必要とされていることを示唆している。ヒヒでは、aPワクチンはより高いTh2を誘発するがTh1とTh17の反応は低く、百日咳菌を除去し、伝染を予防する効果は低い。ヒトにおける研究も必要である。

百日咳の再流行の理由は複雑であり国によって異なることが分かっているが、免疫防御持続期間が短いことや感染と伝染に対するaPワクチンの影響が低いことはおそらく致命的な役割を果たす。

#### 子供における有効期間と追加接種の必要性

イギリスの一般社会における百日咳罹患率の観測によると、ワクチンの有用性はワクチン接種後最初の年の100%から低下し、4年目では84%、5年目で52%、6年目で46%であると示された。

これらはwPワクチンによる臨床的に有用な期間を示す限られた証拠であるが、時間の経過によるワクチンの有効性の低下と一致している。三種混合ワクチンの有効期間は4~12年であると推定される。現在使用されているワクチンについて、2014年のシステムティックレビューでは初期のワクチン接種後では毎年最大13%、最小2%の有効性の低下が示された。

子供（生後2、4、6か月）の初期投与を完了して6年後の2種類のaPワクチンに関するイタリアの大規模な調査では、異なった特異性の百日咳の2つの臨床的定義を用いてそれぞれ76%と85%の有効性があった。スウェーデンでは、12か月の年齢にaPワクチンを2回初期投与することで約5年間の百日咳に対する免疫が示された。

観測されたワクチンの有効性の正確な低下率とそのメカニズムはあきらかになっていない。要因は抗体レベルの減少、あるいはワクチン接種が施されていない人々による自然免疫の漸進的な獲得、またはその両方であるかもしれない。

現在、wPワクチンよりもaPワクチンを接種した個人において、aPワクチンの追加投与による免疫力がより早期に弱まるというエビデンスが増加している。疫学データでは、aPワクチンを接種している年代である児童や青少年、若者において免疫力が低下していることを示している。米国における進行中の受動的監視によると、aPワクチンを5回接種された7~10歳の子供たちで百日咳の発症の増加がみられた。2010年に、幼年期のワクチン接種が高いカリフォルニアにおいて、52年間で百日咳の症例の最多数を報告した。6か月未満の乳児では100,000件中168件、7~9歳の子供では100,000件中28件、10~18歳の青少年では100,000件中21件が観測された。これらのデータは、aPワクチンが低い発生率の地域で使用されるとき、3回の初期投与と2年目の追加投与が6歳未満の子供にとって不十分である可能性を示している。したがって、就学時に管理された追加投与を行うべきである。またデータにより、追加投与を繰り返すたびに有効性がより早く弱くなっていることを示している。対照的に、少なくとも最初の投与に使用されるwPワクチンは次の投与に関係なくより持続的に有効性がある。

#### ワクチンの安全性

wPワクチンは頻繁に局所部位や組織において副作用を生じ（2~10回投与のうち1回）、発赤や腫脹、硬化、発熱や興奮などが起きる。長時間泣き続けることや、熱性けいれんは珍しくない（100回に投与のうち1回未満）。筋緊張低下はまれである（1000~2000回に1回未満）。異なったwPワクチンの製品に大きく異なった反応性の違いがあるのかもしれない。3pスケジュールと比較して2p+1スケジュールを用いた時に3度目のワクチン投与後の反応性は比較的高くなるという限られた証拠がある。

局所作用は年齢と接種数に従って増加する傾向があり、wPワクチンは通常7歳以上の子供や、青少年、大人への使用は推奨されない。追加投与の反応性を減少させるために、抗原を弱体化させてあるaPワクチンは青少年や大人における使用に用いられている。

最初にaPワクチンを接種することによる副作用の頻度は、ワクチン成分の数に関わらず偽薬グループで観測されたのとは異なっていなかった。しかしながら、最初の接種の後に、副作用の頻度と重症度は

それぞれの連続したジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの投与量に従って増加する傾向がある。一時的に、時々四肢に良性の無痛の腫脹がジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンを追加接種した子供の2~6%で起きる。同様の腫脹はめったに他の小児期予防接種にはみられない。腫脹はわずかな後遺症もみられずいつも自然におさまる。

wP ワクチンと aP ワクチンの比較研究では、若年者のジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの反応性が低いと、2、3、4 か月スケジュールで管理すると aP ワクチンの反応性はかなり減少した。

wP ワクチンは長期にわたる神経障害を引き起こす副作用を生じる可能性があるという昔からの主張に関して大きな論争が行われている。1976年、イギリスの国家小児脳症研究は、ジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンが神経に異常のない子供ではめったに脳障害を引き起こさない可能性を示唆した。この提唱は元の研究からデータを使用した追跡研究やその後の調査で確認はされなかった。事実、百日咳ワクチンと脳障害との関連性が全くないと示された再分析に関わらず、更新されず正しい情報の記載をしていない小児科の教科書には何年間も、これらは関連性があると書かれている。ますます精巧となった診断機器はドラベ症候群を含む小児ワクチンの副作用となる重症の神経障害の多くの別の原因を明らかにした。

混合ワクチンはいずれも個々の成分で観測されてなかった副作用がみられていない。2012年のコクランのレビューによると、DTaP-HepB-Hib と DTwP-HepB-Hib の両方に関して、別々に接種するワクチンに対して混合ワクチンの使用が重篤な副作用発生の増加をもたらさない (RR 0.94; 95% CI: 0.58-1.53) が、赤み (RR 1.09; 95% CI: 1.01-1.18) や痛み (RR 1.09; 95% CI: 1.02-1.16) のような頻繁に起きる小さな副作用をわずかに引き起こすことが示された。

wP ワクチンおよび aP ワクチン接種による稀なアナフィラキシー反応を起こしたことのある者を除いて、これらのワクチンの使用は禁忌ではない。

#### ワクチンの互換性

原則として、最初に接種したワクチンの種類を統一して同じタイプの wP ワクチンまたは aP ワクチンを接種するべきである。しかしながら、限られたデータでは wP ワクチンから他の wP ワクチンの製品へ、または aP ワクチンから別の aP ワクチンへ、もしくは aP ワクチンから wP ワクチンへの変更が安全性や有効性にどんな影響を与えるのかを示せない。したがって、ワクチンの前のタイプが未知であるか入手できないのであれば、ワクチンの有効性に従って、どんな wP ワクチンもしくは aP ワクチンでもその後の接種に用いられるかもしれない。

#### ワクチンの併用接種

一般に、不活化ワクチンの併用接種は認められている。肺炎球菌ワクチンや小児ポリオワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、麻疹風疹混合ワクチン、麻疹風疹流行性耳下腺炎混合ワクチン、髄膜炎菌性髄膜炎やロタウイルス、水痘、Hib のような他の小児期予防接種を行っている場合に全細胞性もしくは非細胞性のジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの接種を同時に行ったデータでは、最初の接種においても追加接種においても、他の抗原反応や百日咳抗原に対する免疫反応に妨害は見られなかった。

多くの研究によって、複数の同時ワクチン接種は最も反応が強いワクチンを単独で接種した場合と比べてわずかにだけ激しい副作用が引き起こるといことがわかった。一方で、混合ワクチンは接種の回数を減らすことによって局所的副作用を減少させる。他のワクチンと百日咳ワクチンとの同時接種が百日咳ワクチン接種の予防効果を減少させるというデータは全くない。しかしながら、そのような状況においては減少する百日咳ワクチンの有効性は時折注意されてきた。

\* 早期乳児死亡率を防ぐための追加方策：

#### 青少年と大人の追加接種

オーストラリアやカナダ、フランス、ドイツ、アメリカを含むいくつかの国では、青少年や大人は破傷風トキソイドと投与量減少ジフテリアワクチンと aP ワクチンを混合したワクチン (Tdap) を追加接種する。これらのプログラム (妊娠している女性のワクチン接種は除く) には、ワクチン接種をした人々には影響があるが、乳児の激しい百日咳に重要な影響を与えたという実質的な証拠はまだない。wP ワクチン接種後の免疫持続時間に比例して aP ワクチン接種後の急速な免疫減少のため、それらは限定的な影響である。

#### 新生児の免疫

単独接種後のヒトとヒヒの乳児における激しい百日咳に対する免疫を示すデータをみると、新生児の免疫には追及する価値のある潜在的な戦略があると考えられてきた。しかしながら、新生児へのワクチンの安全性に関するデータが不十分であり、単独の aP ワクチン (他に結合する抗原がない) が使用できないときに、現在この戦略は推奨できない。出生時のジフテリア・破傷風・非細胞性百日咳ワクチンの追加接種ではコントロールと比べてジフテリアトキソイドと4回中3回の百日咳抗原への反応がかなり低くなっているが、出生時の単独の aP ワクチン接種においてはそうではなかった。

#### 妊婦における百日咳への免疫

多くの国（アルゼンチン、イスラエル、ニュージーランド、イギリスなど）で、予防接種できないぐらいたい幼い乳児の死亡率を減らすために妊娠中に母親への Tdap ワクチン接種を導入した。妊娠 7~9 か月の間の aP ワクチンによる母体免疫が乳児を百日咳から保護するのに安全かつ効率的であり、予防接種できないほど幼い乳児の疾患率や死亡率に高い影響力をもっているかもしれないと最近の調査は示している。免疫原性の欠如、妊婦における有効性のデータ、大人での潜在的な高い免疫反応を考慮して、この結論は wP ワクチンには適用されない。ヒヒの百日咳モデルにより、母体のワクチン接種は乳児に免疫を与えるということも示している。

イギリスでの妊婦へのワクチン接種は乳児の百日咳関連の死亡率への強い影響を与える。この結果は、母体由来抗体の輸送により直接的に与えられた免疫がおそらく主として起因しており、母体内で周産期の百日咳罹患の可能性を減少させている。出生 7 日以前の母親へのワクチン接種の有効性はスクリーニング法を用いると 91% (95%、CI: 84%-95%)、症例対照研究では 93% であると推定されている。

カナダ、イギリス、アメリカからのデータによると、百日咳やジフテリア、髄膜炎菌性髄膜炎、肺炎球菌の予防接種した母親の乳児で抗体反応がいくらか減少を示すが、Hib や破傷風菌では抗原反応の増加がみられた。これらの調査結果の臨床的意義は不確実であるが、これまでイギリスには 3~11 か月の乳児における百日咳の危険性を増加させる証拠はない。再検討された証拠は妊婦における aP ワクチンの使用に限定され、免疫原性のデータは aP ワクチンを接種された乳児に限定される。したがって、母体免疫の結論は免疫原性と安全性のデータがない状態では wP ワクチンを接種した乳児について推定できない。この戦略の価値は幼年期に aP ワクチンを接種された女性において、wP ワクチンの使用が早く過密な低所得国や中所得国 (LMICs) で評価する必要がある。

#### コクーン戦略

コクーンとは感染源となりうる近親者のワクチン接種を通してワクチン接種ができないほど幼い乳児の感染を予防しようというものである。コクーン戦略は 2000 年代前半よりオーストラリアやフランス、ドイツ、アメリカを含む一定の先進国で推奨されており、最近になってチリとコスタリカで採用された。チリ (未発表データ) ではコクーン戦略が採用された地域の 6 ヶ月未満の乳児での百日咳による死亡が 84% 防がれたが、他の国ではそれよりも下回っていたか効果がなかった。オーストラリアのニューサウスウェールズでは、両親がワクチン接種した時に乳児の百日咳の危険性が 51% (95%、CI: 10%-73%) 減少した。アメリカにおいてコクーン戦略は少しの有益な効果も示さなかった。

直ちに広いワクチン接種適用範囲を達成できるなら、コクーンはいくつかの条件で病気の予防に役立つかもしれない。しかしながら、全体的影響と費用対効果は一度の接種だけを必要とする母体免疫のものより実質的に低い傾向があるが、コクーンは両親や家族のために最小限として複数回の接種を必要とする。広い適用範囲で効果的なコクーン戦略を実行するのは数か国で効果があると判明した。

#### 医療従事者のワクチン接種

いくつかの研究によると、医療従事者 (HCWs) が百日咳の感染リスクを上昇させ、病院での伝染は乳児や免疫機能が低下している人にとってかなりの感染リスクを引き起こすものであると示している。

多くの国では医療従事者への aP ワクチン接種が推奨されており、いくつかの国では患者への病原菌暴露が最小限になるために法的必要条件を満たす必要がある。この必要条件は、全ての医療従事者かもしくは妊婦や新生児、乳児との接触が多い医療従事者達のどちらかに適応されるものかもしれない。

新生児や乳児への百日咳感染に考慮して医療従事者への aP ワクチン接種の防護効果に関する証拠は全く発表されていない。aP ワクチン接種が病院における伝染をどの程度予防するのかは明らかになっておらず、3 年前に Tdap ワクチンを接種した医療従事者からの伝染は証明されている。したがって、医療従事者のワクチン接種は院内での感染伝播を防ぐことにおいて単に部分的に効果があると考えられている。

#### \* 費用対効果 :

先進国における百日咳ワクチン接種の費用対効果に関する論文はわずかであり、途上国においては全くない。1999 年、イタリアでの一般的な経済的評価は数学のシュミレーションモデルを使用した。50% より多くのワクチン接種適用範囲の拡大はわずかな正味の健康利益をもたらし、90% の適応範囲では追加ワクチン接種を受けた人あたり 42US ドルの直接的な純貯蓄をもたらした。この戦略による総純貯蓄は追加ワクチンを受けた人あたり 100US ドルを上回ったであろう。

イギリスでは就学前の追加接種を加えることによる健康と経済的な影響を予測するために研究が行われ、生存年あたり 10,000 フラン未満で若年者グループにおいて罹患率と死亡率が 40~100% 減少すると予測された。

注意すべき点は、aP ワクチンは高い開発費と生産費が高いため、wP ワクチンの価格と比較して一回の接種にかかる費用がかなり高くなるということだ。

最近の費用対効果研究は乳児の定期予防接種を補足となるように追加方策に焦点を合わせてきた。過少報告の未知数、未報告や診断未確定な病例の費用や罹患率の欠如、死亡率の限定的な情報などによる

平均値の差によって、また、使用した方法の違いによって、費用対効果分析は制限される。その結果、このような分析の結果はしばしば矛盾しているか相容れない。

2014年、いくつかの高所得国での系統的報告は、1歳未満の乳児の百日咳罹患率および死亡率が減少している場所における妊婦、保護者（コクーン戦略）、大人、青少年、医療従事者へのワクチン接種の費用対効果について説明されていた。それによると、妊婦のワクチン接種は最も費用対効果に優れた戦略であり、コクーンよりも効果的であった。これらの調査は必ずしも低所得国と中所得国に当てはまるわけではない。

\* WHO の立場：

百日咳ワクチン接種の主な目的は、百日咳の罹患率と死亡率が高い乳児と幼児における激しい百日咳の危険性を減少させることにある。HIV 陽性の子供を含む世界中の子供達が百日咳から免れられるべきである。あらゆる国が、6週目、遅くとも8週目の年齢での迅速かつ時を得たワクチン接種を行い、全ての水準（国と地方）において、少なくとも3回の確かな品質の百日咳ワクチン接種を高い適用範囲（90%以上）で維持しなければならない。これにより5歳未満の子供達を高い水準で保護することが可能であろう。どの適用範囲の減少も百日咳の病例の増加に繋がる。

#### ワクチンの選択

wP ワクチンまたは aP ワクチンのどちらかを最初に接種することで、激しい百日咳から乳児や幼児を守ることができる。

局所の免疫機能の副作用は wP ワクチンでより一般的にみられるが、aP ワクチンと wP ワクチンのどちらにおいても非常に安全であるという記録がある。wP ワクチンの副作用は短い時間ですぐに治まる。

得られた証拠には、認可された aP ワクチンと wP ワクチンは産まれて1年間は病気の予防に同等な初期の有効性を持っているが、wP ワクチンと比較して aP ワクチンはより急速に免疫が弱くなることや伝染への影響力が低下すると示してある。

最初の接種を wP ワクチンから aP ワクチンへと移行させようとする際、国家の免疫計画の全体的な目的を考える必要がある。産まれて1年間の病気による死亡率は最初の wP ワクチンまたは aP ワクチンを接種することでかなり減少させることができるが、年長の子供や大人の百日咳に対する免疫を回復させるには、より副作用の少ない aP ワクチンを定期的に接種することが必要である。

wP ワクチン接種を現在利用している国は、最初のワクチン接種に wP ワクチンを使用し続けるべきである。調査とモデル化データは、aP ワクチンの使用が百日咳の再起をもたらすかもしれない、この再起はワクチン接種ができないほど幼い乳児の死亡率を増加させるかもしれないということを示している。百日咳の再起の大きさと時期は、ワクチンの適用範囲や自然免疫、ワクチンの種類、ワクチン接種のスケジュールなどの多くの要素により予測するのが難しく、継続して評価していくべきである。

追加接種や母体免疫の国家的な免疫計画を保証し維持できる場合、つまり、aP ワクチンの非常に高い費用と多くの接種回数による主に経済的な負担のできる場合のみ、乳児への最初のワクチン接種を wP ワクチンから aP ワクチンへの移行を考えるべきである。さらに、追加接種の提供は百日咳の再起を防ぐために十分ではないかもしれない。

現在 aP ワクチンを使用している国はこのワクチンを使用し続けるかもしれないが、百日咳の再起の場合に備えて更なる追加接種や母体免疫のような乳児期の命をまもる戦略の必要性を考えなければならない。

#### 子供の最初のワクチン接種と追加接種

WHO は、早ければ産まれて6週目に最初の接種を行い、その後の接種は4~8週間は離し、10~14週目と14~18週目の年齢に行うような3回のワクチン接種を推奨している。推奨される最初のシリーズのワクチン接種は6ヶ月の年齢までに完了していなければならない。最初のスケジュールを完了していない人に関してはどの年齢でも早い機会に6ヶ月を過ぎてもワクチン接種が行われるかもしれない。HIV 陽性の乳児を含む全ての乳児に百日咳の予防接種が行われるべきである。

最初のワクチン接種のスケジュールは、その地方の疫学に従った計画で、免疫学的計画の目的、特定の計画に関する問題を解決できるように調節される。最初の百日咳ワクチン接種スケジュールの変更は難しく、費用がかかり、プログラムの変更は同時接種された抗原へ影響を及ぼすかもしれない。

最初の百日咳ワクチン接種に関して、スケジュールや戦略の変更、3p から 2p+1 のスケジュールへの移行を考慮することは、現在の地方の疫学状況や、異なる年齢とワクチンの適切な接種時期を達成できるワクチン適用範囲の状況での百日咳と Hib への潜在的影響のデータによって知らされるべきである。これらは 3p スケジュールによる生後1年間の効力を維持し、免疫の早期減退の証拠はなく、そうでなければ9ヶ月より遅いワクチン接種を支持するかもしれない。1度や2度のワクチン接種でいくらかの免疫を与えられているが、3度目の接種により更なる免疫が得られる。9ヶ月までの3度目の接種が遅れると、生後1年間で、ワクチンの全ての接種を完了させるのが難しくなり、激しい百日咳への総合的な免疫が減少する可能性がある。



代替となる最初のワクチン接種スケジュールを使用し、十分に調査をしている国は、そのスケジュールを使用し続け、病気の流行を監視し続けなければならない。

最初のワクチン接種による免疫保護期間は、地方の疫学やワクチン接種スケジュール、ワクチンの選択のような要素にかなり依存し変化する。したがって、地方の疫学によって他の方法が示されない場合、追加接種は1~6歳の子供の時、特に2歳（最後の接種より6ヶ月以上経過）の時に推奨される。この時期に行うことで、やり忘れた他のワクチン接種を取り戻すこともできる。このスケジュールはaPワクチンを使用する国では少なくとも6年間の免疫保護を提供する。aPワクチンを使用する国にとって、免疫保護は6歳以降明らかに減少するかもしれない。

ワクチンの連続接種を絶たれた子供に関しては、前回の連続投与を無視して再開されるべきである。以前にワクチン接種を受けていない1~7歳未満の子供は3度のワクチン接種を受けるべきである。

#### 青少年と大人の百日咳ワクチン追加ワクチン接種

aPワクチンのみが7歳以上の人に使用されるべきである。

青少年期の追加接種は青少年の病気を減少させるが、乳児の百日咳を制限する手段としては通例推奨されない。

地方の疫学における慎重な評価や、乳児の感染源として青少年がどれほど寄与しているかの評価、ワクチン接種の対象となる青少年や大人を選択を行った後に、青少年や大人への追加接種を推奨することを決定するべきである。このような計画の決定は発病率と費用対効果のデータを基になさなければならない。青少年や大人へのワクチン接種導入の前に、乳児における高い接種率が保持されていなければならない。

#### 妊婦と家族のワクチン接種

妊婦へのワクチン接種は、ワクチン接種できないほど幼い乳児の病気を予防するための最も費用対効果に優れた追加方であり、コクーン戦略よりも有効であり好ましいように見える。百日咳の乳児罹患率や死亡率が高いまたは増加している国や状態での乳児への百日咳の定期予防接種に追加した戦略として、Tdapを1回（2回目か3回目が妊娠の終わりの3か月間、できれば15日前となるよう）妊婦へワクチン接種することが国家戦略として考えられるかもしれない。直ちに高い接種率を達成できるなら、コクーン戦略はいくつかの状況で病気の予防への影響を及ぼすかもしれない。

#### 医療従事者へのワクチン接種

国が大人への百日咳免疫計画を実行する時、医療従事者は百日咳ワクチン接種を受けるための集団として最優先されるべきである。百日咳の感染や伝染を予防するための戦略として医療従事者のワクチン接種が有効であるかどうかの証拠はまだ全くなく、免疫保護期間も定かではないが、もし高い接種率が可能ならば、医療従事者のワクチン接種は乳児への院内感染を防ぐのに役立つ戦略として利用できるかもしれない。産科での勤務または新生児や乳児の看護をするような妊婦と乳児患者に直接接触をする集団は百日咳ワクチン接種に最優先されるべきであろう。aPワクチンを接種した人々の影響は評価する必要があり、この推奨は調査の結果より見直されなければならない。

#### ワクチンの互換性と組み合わせ

百日咳ワクチンの互換性に関するデータは限られているが、WHOはwPワクチンとaPワクチン間の変更は安全性やワクチンの免疫能の妨げにならないであろうと結論を下した。ワクチンの組み合わせを導入する国、特にaPワクチンを使用している場合において、サーベイランスが実施されるべきである。

#### ワクチン併用接種

他の小児ワクチンを含む全細胞性か非細胞性のジフテリア・破傷風・百日咳ワクチンの最初の3回の同時接種に関するデータは、最初の接種期間であっても追加接種であっても他の抗原の反応性を妨害することはないと示している。子供の年齢やワクチン接種経験に適切な全てのワクチンが同時に管理されなければならない。特に不活化ポリオワクチンと五価ワクチン、肺炎球菌ワクチンの同時接種を支持する証拠がある。

2回の注射を連続で行うとき、別々の腕で行うことができる。3回注射をするときは、2回の注射は同じ腕で行い、3回目の注射は別の腕で行うべきである。同じ腕で注射する際は局所反応を分割できるほど離れさせなければならない。一般的な習慣では2.5cm間隔をあけて注射をする。

#### 調査

百日咳の注意深い疫学調査、特に研究で確認された病気に関して疾病負荷と免疫的影響を世界中で監視することが推奨される。大発生の調査は貴重な情報が得られるかもしれないため奨励されるべきである。

特に低所得国と中所得国での疾病負荷の調査と査定を行うことや、特に1歳未満の乳児死亡率や病院の調査を重点的に乳児免疫への影響を評価することが切迫して必要である。モデル化調査にとって、百日咳再起の必要条件や再起の防止に効果的な戦略を見つけ出すことは重要である。

（鈴木昌幸、金井田陽保、細名水生、上杉裕子）