

表6-2 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その2

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	経過	本剤との関連性
9	腫痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
9	鼻汁、頭痛、咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	発熱	39℃(接種後27日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
10	耳下腺炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
10	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	嘔吐	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	接種部位の腫脹	未記入	未記入	非重篤	回復	明らかに関連あり
	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	リンパ節のはれ	正常範囲かも知れない程度	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	咳・鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	目のかすみ	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	肩こり	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	接種部位の発赤・腫脹	直径10cm以上	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁・咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	未記入	未回復	関連無し
10	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり

表6-3 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その3

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	経過	本剤との関連性
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	未記入	未記入	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	左頸部リンパ節腫脹	触ってわかる程度	内服	非重篤	軽快	関連無し
	左頬部~左頸部の痛み					
	左眼周囲発疹、左結膜炎	バラバラ程度	点眼、外用	非重篤	回復	関連無し
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
	皮膚そう痒	いつもとほぼ変わりなく生活	外用	非重篤	その他	関連無し
10	鼻水	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	アレルギー性鼻炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
10	アレルギー性鼻炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	未記入	未記入	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	未記入	未記入	未記入	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	湿疹(肘窩部)	バラバラ程度	内服、外用	非重篤	回復	関連無し
10	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
	倦怠感	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
10	接種部位の疼痛	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
10	鼻汁、鼻つまり	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
10	接種部位の発赤・腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	上気道炎	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	発熱	38.1℃(接種後10日目)	内服	非重篤	回復	関連無し
11	接種部位の発赤、かゆみ	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し

表6-4 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その4

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	経過	本剤との関連性
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連無し
11	鼻汁	いつもの生活とは様子が違う	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
11	鼻汁 咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
11	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
	発熱	37.5℃(接種後14日目)	無	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	未記入	回復	関連無し
11	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	未記入
11	咽頭痛	いつもとほぼ変わりなく生活	耳鼻咽喉科受診	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁、咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	軽快	関連無し
11	発熱	37.9~38.2℃	内服	非重篤	回復	関連無し
11	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
11	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	発熱	37.9℃(接種当日)	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	右手首骨折	いつもの生活とは様子がかなり違う	入院(1日)ギプス固定	重篤	軽快	関連無し
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	下痢	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	身体のかゆみ	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連があるかもしれない

表6-5 2期相当(1期をマウス脳由来ワクチン)接種4-6週以内の有害事象内容その5

年齢	有害事象名	症状の程度	処置	重篤性	経過	本剤との関連性
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
12	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	内服	非重篤	回復	関連無し
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の発赤、腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の発赤、腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	明らかに関連あり
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	軽快	関連があるかもしれない
12	接種部位の発赤	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	接種部位の腫脹	直径1cm~5cm未満	無	非重篤	回復	おそらく関連あり
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	咳	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	関連無し
12	発熱	38.5℃(接種後7日目)	未記入	非重篤	回復	関連無し
12	鼻汁	いつもとほぼ変わりなく生活	無	非重篤	回復	未記入

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
ワクチン戦略における麻疹及び先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床研究（H21-新興-一般-002）
分担研究報告書

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック®皮下注用）第2期接種における有効性、
安全性に関する臨床研究

研究分担者	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院統括診療部長
研究協力者	今田 義夫	日本赤十字社医療センター
	宮河 真一郎	国立病院機構呉医療センター小児科長
	江上 経誼	えがみ小児科
	原口 洋吾	医療法人社団恵育会 はらぐちこどもクリニック
	江藤 仁治	医療法人社団 えとう小児科
	浦本 恭子	医療法人龍生会 浦本医院
	服部 愛子	はっとり小児科
	友枝 新一	医療法人童夢会 こどもクリニック友枝
	島田 康	しまだ小児科

研究要旨

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセバック®皮下注用」の第2期接種における有効性
および安全性の検討することを目的に本年はプロトコールを作成した。

A. 研究目的

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「エンセ
バック®皮下注用」による2回目以降の
追加接種（2期接種に相当）の有効性
安全性を検討する

を接種した者

B. 研究方法

【対象】

2期接種対象者（9歳以上13歳未満相当
の者）で、以下の者

A 群：1期接種でマウス脳由来日本脳炎
ワクチンを接種した者

B 群：1期接種で乾燥細胞培養日本脳炎
ワクチン（エンセバック皮下注用）

C 群：1期接種で乾燥細胞培養日本脳炎
ワクチン（ジェービックV皮下注
用）を接種した者

【目標症例数】

各群約50例、計約150例

【使用ワクチン】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセ
バック皮下注用）：市販品を使用する。

【観察期間】

ワクチン接種後4～6週間

【観察・検査スケジュール】

項目	ワクチン接種		観察	検査
	接種前	接種後		
来院日	当日		接種日から2週間 (接種後14日間)	接種後4~6週間 (接種後29~43日目)
診察	○	○		
体温測定	○	○	○ 毎日測定・記録	2~6週間発熱があった 時に測定・記録
症状	○	○	○ 毎日測定・記録	2~6週間発熱があった 時に測定・記録
採血	○			○

を研究期間とする。

【有効性の評価】

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン接種前および接種後4~6週間に採血した血清について、中和法により抗体価を測定し統計学的に検討する。

抗体検査は、個人が特定できる個人情報等を削除した検体を一般財団法人化学及血清療法研究所の品質管理部臨床検査センターに送付し実施する。

なお、測定後の残血清は、研究終了までは、再検査が可能となるよう適切に冷凍保管する。研究終了後は廃棄し、本研究以外の目的には使用しない。

【安全性の評価】

接種後14日後までは毎日体温測定および身体状況を観察し、健康調査日誌に記録する。以後、事後受診までは発熱があった時、あるいは症状が認められたときに記録し、回復するまで追跡調査する。保護者は事後検査時に健康調査日誌を担当医師に提出し、担当医師は健康調査日誌をもとに副反応調査票を作成する。

【研究期間】

倫理委員会で承認が得られ次第、可及的速やかに開始し、平成24年3月31日まで

C. 研究結果

開発治験で、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック皮下注用)を接種した児(A群)の中で、2期接種の対象者は50名。1期接種で乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(ジェービックV皮下注用)を接種している児で2期接種の年齢に達している児は、ジェービックV皮下注用の開発治験に参加した児から探索する以外に方法が見いだせなかった。現時点では20名となっている。

D. 考察

日本脳炎ワクチンは、平成22年4月より接種の積極的勧奨が3歳に限定され再開されたが、全年齢を対象にするには、現在の供給量では困難な状況である。このような社会的背景の下、平成23年1月に新たな乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン(エンセバック皮下注用)が承認されたが、時間的な制約等から治験は第1期接種のみで行われ、追加接種である

第 2 期接種については検討されていない。

本研究班では、現在第 2 期接種の承認を有する乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（ジェービック V[®]）の第 2 期接種における有効性および安全性を緊急に評価して当時の課題を解決した経緯もあり、今回新しく供給される乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン（エンセバック[®]皮下注用）についても、第 2 期接種の有効性

および安全性を評価する。

E. 結論

本年度は、プロトコール作りを行った

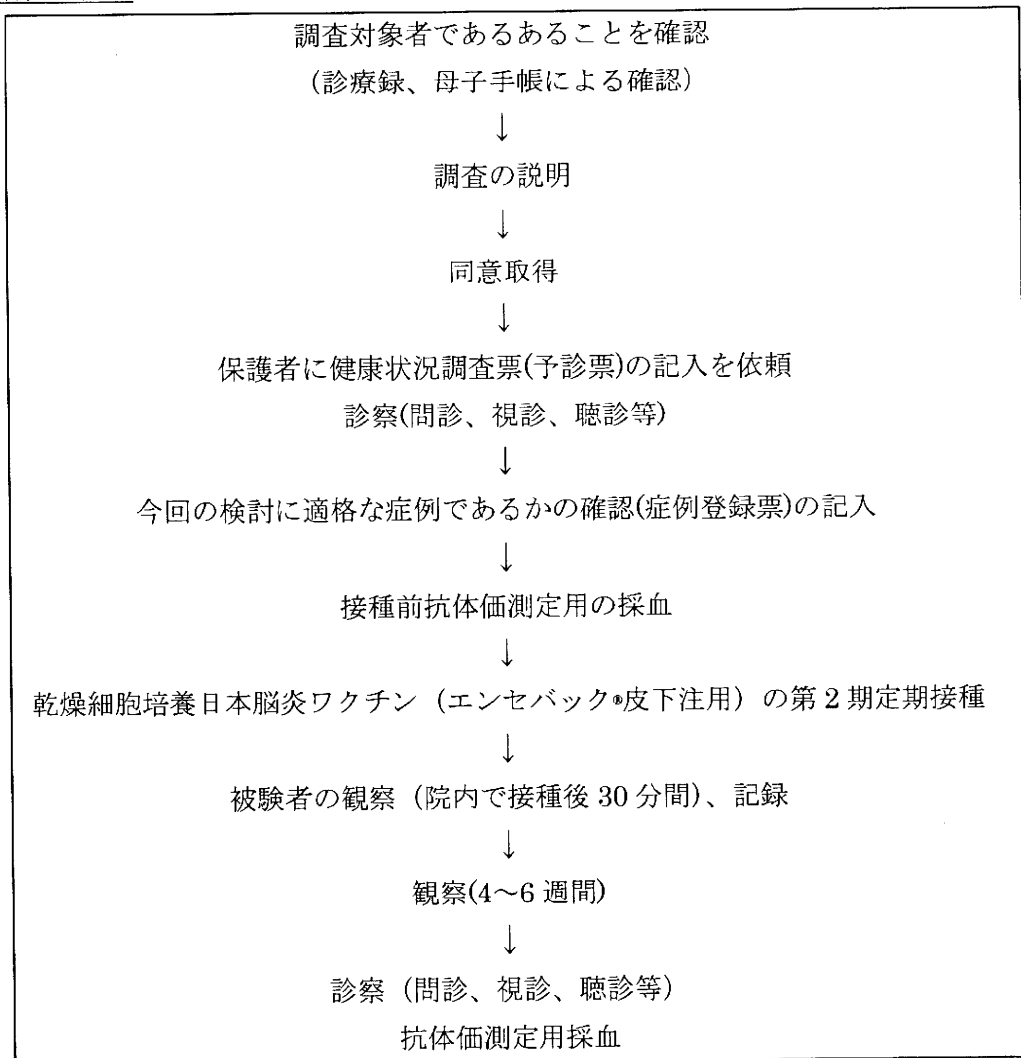
F. 研究発表

1. 論文発表（著書を含む）：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

図 1 研究の流れ



V. 百日咳

ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びに
ワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

大学における百日咳流行の予防・制御に関する研究

分担研究者 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長

研究要旨 大学、特に医学部における百日咳流行の実態を明らかにすることを目的に、わが国の医学部生 206 名を対象に百日咳保菌調査を実施した。2 大学の医学部生(2 年生および 5 年生)を対象に百日咳遺伝子検査を実施した結果、第 1 回調査(2010 年 5 月、流行シーズン、検査対象者 105 名)、第 2 回調査(2010 年 11 月、非流行シーズン、検査対象者 101 名)ともに陽性者は 0 名であった。大学医学部生における百日咳流行は集団施設への百日咳菌侵入が原因となる可能性が指摘され、平成 23 年度も引き続き同調査を実施する(2011 年 5 月実施予定)。

研究協力者

鯉坂裕美(国立感染症研究所・細菌第二部)

大塚菜緒(同上)

久保田真由美(同上)

竹内啓晃(高知大学医学部附属病院)

八木哲也(名古屋大学医学部附属病院)

A. 研究目的

わが国では 2002 年以降成人の百日咳報告患者数が急増し、2007 年には複数の大学医学部で百日咳集団感染事例が発生した。また近年では中学・高校などでも百日咳の集団感染が散発している(図1)。これまでの事例解析により、大学では大規模な集団感染に発展するとともに、終息までに数ヶ月を要することが示されている。特に医学部で発生した場合、附属病院といった院内への持ち込み防止に多大な労力と費用が必要とされ、その対策として予防投薬や休講措置が講じられている。百日咳感染の危険因子として学校や保育園などが挙げられており、狭い空間で長時間共有するような施設に百日咳菌が侵入すると感染は容易に拡大することが指摘されている。

百日咳の流行シーズンは春から初夏とされ、非流行シーズンは秋から冬である。流行シーズンが存在する理由は不明であるが、毎年春から初夏にかけて患者報告数が増加することから不顕性を含めた百日咳保菌者が年間を通して存在するものと考えられる。しかし、不顕性感染を始めとする百日咳保菌者の実態は明らかとなっておらず、特に医学生者の百日咳保菌状況に関する知見は得られていない。そこで、本調査研究では医学生を対象に保菌調査を実施し、流行時と非流行時の百日咳保菌状況を把握すること、さらに、大学、特に医学部における百日咳感染の実態を明らかにし、集団感染の防止策を考察することを目的とした。

B. 研究方法

調査対象:国内2大学の医学部生 100 名(2 年生、5 年生)を対象に百日咳保菌調査を実施した。第1回調査は 2010 年 5 月、第2回調査は 2010 年 11 月に行い、計 206 名について百日咳遺伝子検査を実施した。
遺伝子検査:滅菌綿棒を用いて被験者から鼻腔分泌物を採取し、QIAamp DNA Micro kit (QIAGEN)を用いて DNA 画分(溶出液量、25 μ l)を精製した。遺伝子検査

は国立感染症研究所細菌第二部で作製した百日咳 LAMP キット(百日咳毒素プロモーターを標的)を使用し、DNA 抽出物 4 µl を LAMP 検査に供試した。検体採取ならびに遺伝子検査は調査協力大学において行い、判定は蛍光・目視検出試薬(栄研化学)またはアガロースゲル電気泳動により実施した。なお、陽性疑いの DNA 検体は国立感染症研究所細菌第二部に送付し、挿入配列 IS481 を標的としたリアルタイム PCR により確定検査を行った。

(倫理面への配慮)

本調査研究は国立感染症研究所、高知大学医学部、名古屋大学医学部の医学研究倫理審査会の承認を得て実施した。

C. 結果

第1回調査(流行シーズン)は2010年5月にA大学医学部生50名、B大学医学部生55名についてLAMP検査を実施した。第2回調査(非流行シーズン)は2010年11月にA大学医学部生50名、B大学51名について実施した。百日咳 LAMP 検査で疑陽性を示した DNA 検体は IS481 リアルタイム PCR による確定検査を実施し、全例が陰性と判断された(表1)。

D. 考察

本調査研究では百日咳の流行シーズンに医学部生105名、非流行シーズンに101名を検査し、遺伝子検査陽性者は0名であった。百日咳 LAMP 法は IS481 リアルタイム PCR と同等の感度を有すること、さらに百日咳菌に特異的であることから、医学部生の百日咳保菌者は0名と判断された。このことから、集団感染時以外に医学部生が百日咳保菌者となる可能性は低く、大学等で発生する集団感染は百日咳菌の施設への侵入により引き起こされるものと考察された。ただし、調査を実施した2010年は2009年に比べて百日咳報告患者数の減少が認められたことから、百日咳の流行年での調査が必要である。

厚労省研究班事業で実施している病院を対象とした

百日咳病原体サーベイランスでは、2009-2010年の遺伝子検査陽性数は2008年に比較して極めて少ないことが示されている(図2)。百日咳は約4年毎の流行を繰り返す疾患として知られ、2000年以降の流行は2004年と2008年に認められている。2008年以降の流行は2011年から始まり2012年にピークを迎えることが予測されることから、第3回調査を2011年5月に実施する予定である。第3回の調査結果を得た後、大学医学部における集団感染防止策について考察を行う予定である。

E. 結論

医学部生206名を対象に遺伝子検査に基づく百日咳保菌調査を実施した。これまでに百日咳保菌者が認められなかったことから、医学部における百日咳流行は百日咳菌の施設侵入により引き起こされる可能性が指摘された。この可能性を検証するため、引続き平成23年度も同調査を実施する(2011年5月予定)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表(出版図書等)

- 1) Han H-J, Kuwae A, Abe A, Arakawa Y, Kamachi K. Differential expression of type III effector BteA protein due to IS481 insertion in *Bordetella pertussis*. PLoS ONE, in press.
- 2) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs. Clin Microbiol Infect. 17:365-70, 2011.
- 3) Kamano H, Mori T, Taminato T, Ishida T, Kishimoto N, Katami T, Sato M, Kamachi K, Mochida Y. Analysis of *Bordetella pertussis* agglutinin titers during an outbreak of pertussis at a university in Japan. Jpn J

Infect Dis, 63:108-12, 2010.

4) 蒲地一成: 感染症動向 2011 百日咳, メディカル朝日, 40(1):29-31, 2011.

2. 学会発表

1) Otsuka N, Kamachi K, Han H-J, Arakawa Y. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates in Japan. 9th International Bordetella symposium, 2010, Baltimore, USA.

2) Nakamura Y, Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Otsuka N, Saito R, Tsuruoka J, Katsuta T, Nakajima N, Okada K, Kato T, Arakawa Y. Marked difference between adults and children in *Bordetella pertussis*

DNA load in nasopharyngeal swabs. 9th International Bordetella symposium, 2010, Baltimore, USA.

3) 中村幸嗣, 蒲地一成, 豊泉裕美, 齋藤良一, 鶴岡純一郎, 勝田友博, 立山悟志, 徳竹忠臣, 中島夏樹, 岡田賢司, 加藤達夫, 荒川宜親. 成人と小児における百日咳保菌量の差異について. 第 84 回日本感染症学会総会, 平成 22 年 4 月, 京都

H. 知的所有権の出願・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

学校における百日咳集団感染事例(2007ー)

- ◇ 2007年以降、複数の大学で散発(医学部が発端)
- ◇ 2010年は中学校で散発

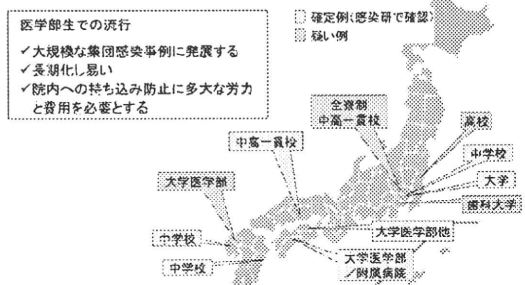


表 1. 第 1 回、第 2 回調査の結果

	大学	検査数	陽性者	陽性者/検査数
第 1 回調査 (2010年5月)	A大学医学部	50	0	0/105
	B大学医学部	55	0	
第 2 回調査 (2010年11月)	A大学医学部	50	0	0/101
	B大学医学部	51	0	

図1. 2007年以降にわが国で発生した百日咳集団感染事例

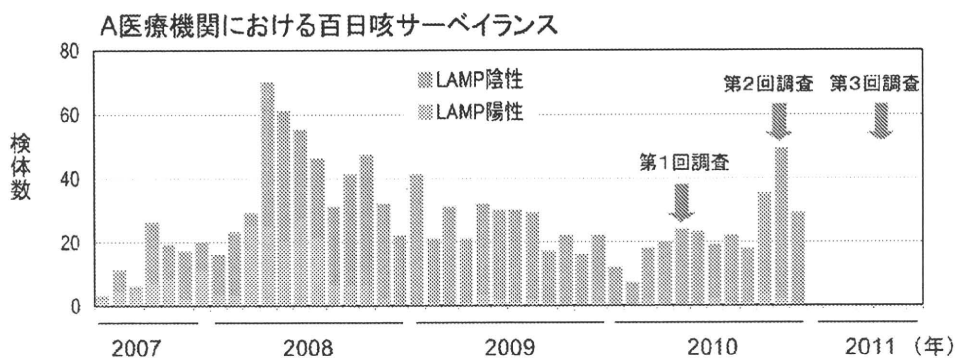


図 2. A 医療機関における百日咳病原体サーベイランス
百日咳 LAMP 法による検査データを示す。厚労省研究班事業

厚生労働科学研究費補助金（平成 22 年度）

新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業

ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究

研究分担者 中山哲夫 北里生命科学研究所

百日咳の実験室診断

-遺伝子診断とワクチン免疫と自然感染との血清学的鑑別-

北里生命科学研究所 中山哲夫

【研究要旨】乳幼児の百日咳は whooping を伴う咳込み等典型的な症状から診断されるが、成人百日咳は典型的な症状を認めないため 2 週間以上持続する咳、夜間の発作性の咳、咳込み嘔吐などの症状から診断されている。百日咳患者報告例数が増加しているが、同様の症状は他の呼吸器感染症でも認められるために、百日咳の実態を把握するためには信頼性の高い実験室診断法の開発が望まれている。臨床的に百日咳が疑われた症例で従来の凝集素価、PT, FHA 抗体と共に、ワクチンに含まれていない catACT, cFHA, Fim3 抗原に対する抗体を測定した。感染時期より 1 年から 1 年半で抗体は低下し Fim3 抗体がダイナミックに変動していた。新たに臨床的に百日咳が疑われた 34 例中百日咳菌が 3 例から分離され百日咳遺伝子が 16 例から検出された。パラ百日咳菌は 3 例分離され、パラ百日咳の遺伝子診断を確立し臨床的に百日咳と診断される中にパラ百日咳も考慮すべきである。

研究分担者：中山哲夫

北里生命科学研究所ウイルス感染制御

A. 研究目的

百日咳は乳幼児においては無呼吸発作や脳症を合併する重篤な感染症である。1950 年から全菌体百日せきワクチンが開発され接種が始まり、1974/75 年の副反応例から一時中止になり再開はされたものの接種率は低迷し 1981 年には百日咳菌の感染防御に関連する百日咳毒素(pertussis toxin: PT)、繊維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin; FHA)等を精製した無細胞型百日咳ワクチンとジフテリア・破傷風トキソイドとを混合した沈降精製三種混合ワクチン(acellular pertussis combined with DT: DTaP)が開発された。DTaP 接種後では発熱等の副反応の出現率は極めて低く、DTaP 接種率も 90%近くになり百日咳患者報告数は減少してきた。

近年、大学キャンパスでの流行も報告されている。成人百日咳は典型的な症状を認めることは少なく、多くは慢性、遷延性の咳として百日咳の疑いすら抱かれず、また確実な診断法はなく遺伝子診断法も開発されているが一般には普及してないための確な診断がなされていない。そのため成人百日咳の実態が明らかとなっ

ていないのが現状である。成人の百日咳はワクチン接種前の乳幼児への感染源となり成人百日咳の制御は大きな課題となる。我が国では乳幼児期の初回免疫と追加接種の計 4 回の接種以降は百日咳のコンポーネントを含んだワクチン接種は行われていないため成人に達するまでに追加接種を検討する必要がある。新たに Tdap を開発するには時間がかかるため現状の DT 接種を DTaP 0.2ml と減量接種することの有効性と安全性が確認され DTaP の導入が期待されている。

ワクチン政策と共に信頼性の高い実験室診断法の開発により百日咳の実態を把握する必要がある。

B. 研究方法

1) 対象

血清診断の対象は 2008 年から百日咳が疑われた症例で百日咳抗体測定を測定した 116 例を解析した。小児百日咳は 2010 年の流行期に受診した 34 例を対象とした。

2) 抗体測定方法

百日咳抗体価の測定は東浜株、山口株凝集素価、PT, FHA 抗体は和光純薬の ELISA 法で測定した。ワクチンに含まれていない抗原として catACT, cFHA, Fim3 を用い、ワクチン抗原としては Fim2 を精製した。抗体価の測定は蛍光

EIA 法で抗原 well の蛍光強度とコントロール well の蛍光強度の比率を%表示し 400 以上(抗原 well の蛍光強度がコントロール well の 4 倍以上)を陽性と判定した。

3) 百日咳菌、パラ百日咳菌の分離

後鼻腔拭い液を Charcol Regan-Lowe 輸送培地に保存し BG 培地で分離した。確認は IS481, IS1001 の PCR で確認した。

4) 百日咳 LAMP

咽頭拭い液から DNA を抽出し IS481 領域の LAMP 法で遺伝子増幅をおこなった。

C. 結果

1) 既存抗体と流行株に対する抗体

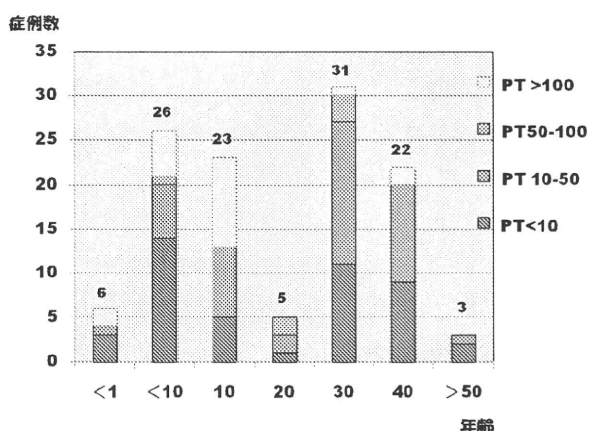


図 1. PT 抗体の分布

臨床的に百日咳と診断され、凝集素価(東浜株、山口株)、PT、FHA、catACT、cFHA、Fim2、Fim3 に対する抗体を測定した 116 例の年齢別の PT 抗体価の分布を示した(図 1)。単一血清の基準として PT>100 は 10 歳代に多く、30-40 歳代では数例に限られていた。

PT	N	Fim3	Cat ACT	cFHA	3+	2+	3-
<10	45	32	22	23	18	26	10
10 - <25	29	27	15	15	12	16	0
25 - <50	15	12	8	6	3	7	1
50 - <100	7	4	3	3	1	4	2
>100	20	14	13	11	8	12	2
合計	116	89	61	58	42	65	15

FHA	N	Fim3	Cat ACT	cFHA	3+	2+	3-
<10	20	16	7	11	7	11	4
10 - <25	21	19	10	14	10	14	2
25 - <50	25	20	10	7	6	9	3
50 - <100	19	16	13	9	6	13	1
>100	31	18	21	17	13	18	5
合計	116	89	61	58	42	65	15

凝集素価	N	Fim3	Cat ACT	cFHA	3+	2+	3-
<10	11	5	4	4	2	5	5
10-40	45	32	22	23	16	24	7
80-160	33	30	19	18	14	21	1
>320	27	22	16	13	10	15	2
合計	116	89	61	58	42	65	15

表 1. 既存抗体測定値とワクチンに含まれな

い抗原に対する抗体

現在一般的に測定されている PT, FHA, 凝集素価を階層別にワクチンに含まれない抗原に対する抗体価の陽性率を示した(表 1)。山口株に対する凝集素価の陽性率が高く 105/116 (91%)、PT 抗体陽性は 71/116 (61%)、FHA 抗体陽性は 96/116 (83%)であった。PT 抗体の階層別の陽性率は Fim3 抗体の陽性率が高く PT 抗体との相関は認めず、PT 抗体<10 の陰性血清でも Fim3 抗体は 32/45(71%)が陽性で 3 種類の抗体陽性は 18 例あった。既存抗体の抗体レベルによりワクチン株に含まれていない野生流行株の抗原に対する抗体の陽性率には差が認められないようであった。

2) 抗体の持続

2008 年末に百日咳が流行した地域の小児科医院のスタッフで臨床的に数名が百日咳と診断された 22 例についてその後の抗体について調査した。山口株凝集素価、東浜株凝集素価、PT 抗体、FHA 抗体の推移を下に示した(図 2, 3)。

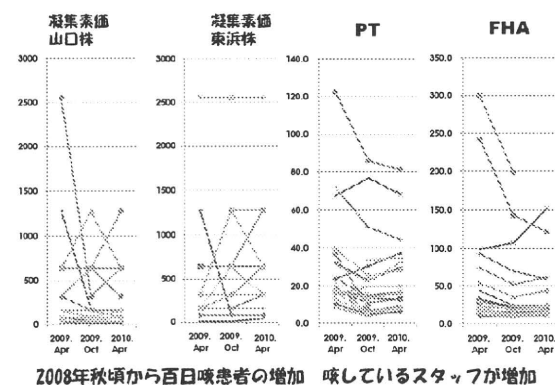


図 2. 既存抗体の経時的変動

野生流行株山口株に対する凝集素価が高値を示すと考えられたが、大きな変動は認められなかった。

ワクチン株には Fim2 が含まれているが、野生株には Fim3 が存在し、その他ワクチン株には含まれていない抗原として catACT, cFHA を精製し蛍光 ELISA 法で抗体価を測定した。catACT は大きな変動を認めなかったが Fim3 抗体はダイナミックに変動し Fim2 抗体も持ち上げられて変動した。Fim3, cFHA とともに高い抗体価は 1 年以上持続していた。

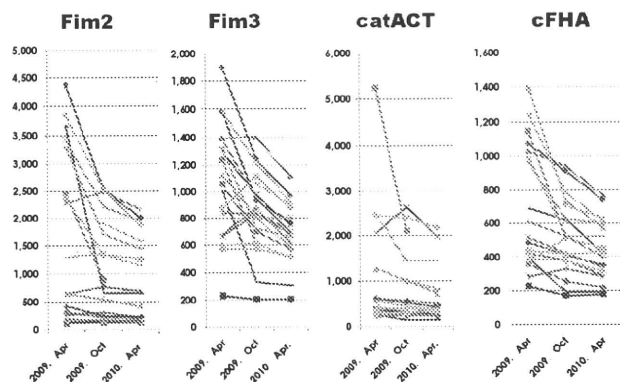


図3. 野生株の抗原に対する抗体値の変動
一方、ワクチン接種前後の血清ではFim2抗体は上昇するがFim3抗体は接種前後で変動はなかった(図4)。

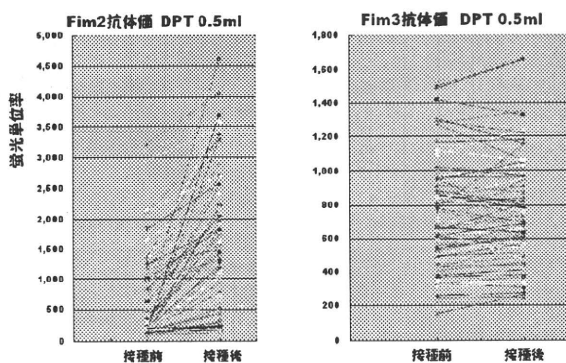


図4. ワクチン接種前後のFim2, Fim3抗体価
3) パラ百日咳の占める割合は？

臨床的に百日咳が疑われた35例から百日咳、パラ百日咳の分離を試みた。百日咳、パラ百日咳菌がそれぞれ3例分離された。百日咳菌の遺伝子は16例から検出された。パラ百日咳のDisease burdenを明らかにするためにLAMP法等による遺伝子検索を行う必要がある。

国内における百日咳、パラ百日咳菌の現状

	百日咳 分離+	百日咳 LAMP+	パラ百日咳 分離+
<1Y	4	1	1
1Y	4	0	2
2Y	3	0	1
3Y	3	0	0
4-6Y	11	2	7
7-12Y	9	0	4
>13Y	1	0	0
	35	3	16

表2. 百日咳、パラ百日咳の分離、遺伝子検索
D. 考案

2007 - 08年より学園内での成人百日咳の流行が認められ2009年にはこうした成人百日咳の症例から伝播したものと考えられる乳幼児期の百日咳の増加が認められている。百日咳の実験室診断は菌分離、PCR, LAMP法による遺伝子診断が直接的な診断方法であるが分離培地を常時準備しておくことが必要で、遺伝子診断にはそれなりの設備が必要である。乳幼児の百日咳は典型的な症状から咳期期の早期には疑いが持たれ百日咳菌も菌量が多く排泄期間も長く、分離・遺伝子検査が有用である。一方、成人百日咳は典型的な症状をとることが少なく疑いを持つまでに時間がかかり、DPTワクチン接種の既往があり、また抗生剤の投与により菌量・排泄期間も短く分離・遺伝子検査の陽性率は数%にとどまる。成人血清百日咳では血清診断に依存することになる。ペア血清での抗体レスポンスをみるのが原則になっているが単一血清では100EU以上とされており20歳以下では30%前後で陽性になるが30-40歳代の成人百日咳では陽率が低い。DPTワクチンの接種率は90-95%でありワクチン接種により獲得した免疫か自然感染によるものかを鑑別する必要がある。東浜ワクチン株は1950年頃に分離された株でその性状が変化しておりワクチン株のFimbria抗原はFim2であるが、最近流行株はFim3に変化している。Fim3抗体がダイナミックに変動しておりワクチン接種ではFim3抗体は変動ないことからFim3抗体の測定が有用と思われる。百日咳は全数報告の疾患となったが、多くは臨床症状から百日咳が疑われ山口株に対する凝集素価1:320以上が一応の診断基準とされており報告される百日咳が必ずしも実態を反映していない。今回の途中経過でも臨床的に百日咳の中の約半数から遺伝子診断により百日咳と考えられ、約10%にパラ百日咳菌が分離された。

百日咳が臨床的に疑われる中にパラ百日咳が存在し、百日咳の血清診断法だけでなくパラ百日咳の遺伝子診断法と血清学的診断法を確立する必要がある。

班員外研究協力者

北里生命科学研究所：渡邊峰雄

みやた小児科：宮田章子、小口 薫
東京都済生会中央病院：藤野元子

E. 2010 年度研究業績

1 論文発表

- 1) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine* 28: 7626-7633, 2010
- 2) Sakata M, Nakayama T. Protease and helicase domains are related to the temperature sensitivity of wild-type rubella viruses. *Vaccine* 29: 1107-1113, 2011
- 3) Sawada A, Komase K, Nakayama T. AIK-C measles vaccine expressing fusion protein of respiratory syncytial virus induces protective antibodies in cotton rats. *Vaccine* 29: 1481-1490, 2011

G. 知的財産の出願、登録状況

なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業)
「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患
の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」

分担研究報告書

「百日咳データベース、および Hib データベースの運用」

分担研究者

国立感染症研究所感染症情報センター 大日康史
国立感染症研究所感染症情報センター 菅原民枝
国立感染症研究所感染症情報センター 多屋馨子
国立感染症研究所感染症情報センター 岡部信彦

要旨

【目的】百日咳の成人層の増加の実態や Hib 感染症の発生動向は、感染症法に基づく感染症発生動向調査では得ることが困難である。そこで、詳細なデータを収集し、今後の対策の参考にする。

【方法】感染症情報センターの WEB サイトで、医師による自発的な報告システムとする。サマリーは、百日咳は、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とする。Hib は年齢別、発症月別、入院例の年齢別、検査別、薬剤使用状況、転帰とする。

【結果】「百日咳データベース」に 2008 年 5 月 8 日～2011 年 1 月 7 日に報告された百日咳症例数は 940 例であった。「Hib データベース」に 2008 年 8 月～2011 年 1 月 7 日に報告された症例数は 297 例であった。

【考察】データベースは、感染症発生動向調査では得ることのできない詳細な情報を迅速に得ることができ有用である。これらは医師の自発的報告に任せられているので全数調査ではなく、報告されていない症例も多くあると思われる。今後も、登録の協力を呼びかけていく予定であり、サマリーを定期的に報告する。

A. 研究目的

百日咳データベースは、2007 年 10 代後半から 20 代を中心とする集団発生があり、2008 年に成人で増加したことを背景に開始している。現在感染症発生動向調査では、百日咳は、5 類定点把握で全国約 3000 箇所の定点医療機関からの報告で、定点医療機関は小児科のため、成人における発生状況については限られた情報であり、今後の対策を立案するため

には、詳細な情報が必要である。かつ今後も集団発生した場合においては、迅速な対応を行うためには情報共有が不可欠である。そこでデータベースを構築し運用している。

Hib データベースは、2008 年末から国内でもワクチン接種が可能となり、ワクチンによる Hib 感染症発生動向の変化をみるためにも、患者の発生状況の情報は必要である。しかし感染症発生動向調査では細菌性髄膜炎につ

いてのみ行われているため、詳細は把握できていない。

どちらも感染症発生動向調査では得ることのできない詳細なデータを共有することで、今後の両疾患の対策の参考にする。

B. 材料と方法

感染症情報センターのホームページに、WEB サイトでの、医師による自発的な報告システムとする。

百日咳データベース

<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>

サマリーは、年齢別、月別、都道府県別、予防接種有無別、検査別、転帰とする。

Hib データベース

サマリーは、年齢別、発症月別、入院例の年齢別、検査別、薬剤使用状況、転帰とする。

<http://idsc.nih.go.jp/disease/hib/hib-db.html>

C. 結果

【百日咳データベース】

2008年5月8日～2011年1月7日報告で、報告症例数 942 例であった。そのうち後に「百日咳を否定」されたのが 2 例で、報告百日咳症例数 940 例であった。性別は、男性 405 例、女性 535 例、年齢:0 歳 1 ヶ月～98 歳(中央値 25 歳)であった。

転帰は、追跡調査ではなく、医師の自発的登録によるもので(複数回答)、外来で回復 802(85.3%)、入院で回復 28(3.0%)、合併症 9(1.0%)、後遺症 0、死亡 1(0.1%)であった。図 1 に発症週別、図 2 都道府県別、図 3 に年齢別予防接種歴別、図 4 に検査診断の有無とその内容を示した。

【Hib データベース】

2008年8月～2011年1月7日報告で、報告症例数 298 例であった。否定例はなかった。

全国の内科、小児科を標榜する医療機関約 8 万医療機関に、2009年5月、2010年11月に登録の案内を送付した。

性別は、男性 169 例(56.9%)、女性 128 例(43.1%)、性別未記入 1 例であった。年齢は、0 歳～13 歳(平均値 1.31)で、0 歳 109 例(36.8%)、1 歳 86 例(29.1%)が多かった。

転帰は、外来のみで治療は 4 例、通院中は 9 例、入院(退院)は 207 例、入院中は 61 例であった。

軽度後遺症(脳波、CT、MRI など異常所見有り)は 32 例、聴覚障害は 4 例、てんかんは 3 例、中程度後遺症(日常生活に支障ない程度の障害)は 5 例、重度後遺症(発達・知能・運動障害など) 5 例であった。死亡例は 4 例であった。

死亡例は、1 歳、2 歳、3 歳、5 歳であった。発症月を下記の通りである。

1 歳:発症月 2009 年 5 月

2 歳:発症月 2008 年 11 月

3 歳:発症月 2009 年 5 月

5 歳:発症月 2009 年 1 月

予防接種歴は 4 例に認められたが、1 例は発症の 1 か月後に接種を実施していた。2 例は発症の 2 日前および約 1 か半月前に接種が実施されていた。いずれも転帰は入院後退院と記載されていた。詳細は下記の通りである。

1 例目:4 歳、発症日 2009 年 1 月 30 日、初回接種日 2009 年 2 月 27 日

2 例目:4 歳、2009 年 6 月 7 日発症日、初回接種日 2009 年 6 月 5 日

3 例目:9 ヶ月、発症日 2009 年 11 月 17 日、

初回接種日 2009 年 10 月 1 日

4 例目:発症日 2009 年 2 月 28 日、接種日不明

図 5 に年齢別、図 6 に発症月別、図 7 に発症月別転帰別、図 8 に発症月別年齢別、図 9 に発症月別月齢別、図 10 に入院例の年齢別、図 11 に入院例の月齢別、図 12 に診断名、図 13 に診断名(複数回答)、図 14 に薬剤使用状況、図 15 に検査状況、図 16 に薬剤使用状況と効果、図 17 に髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、水頭症が診断名に含まれていた者の薬剤使用状況を示した。

図 18 に年別年齢別、図 19 に年別月齢別を示した。平均値における有意な差はなかった($p=0.5391$)。

D. 考察

百日咳データベース

感染症発生動向調査では得ることのできない詳細な情報を得ることができ有用であった。百日咳は、感染症発生動向調査では小児科定点からの報告であるにもかかわらず、成人の割合が年々増加傾向にある。しかし、小児科定点であるため、成人層の実態は明らかにならない。一方で予防接種状況や検査状況、転帰の情報は一切ない。その点で百日咳データベースから得られる情報量は大きい。百日咳データベースでのこれまでの累積による年齢割合は 20 歳以上が 59%で、15 歳以上が 65%であり、20 歳以上の罹患者が多いことが明らかになった。しかし検査状況から、1回の検査が多く確定診断であるかどうかは判断が難しいと思われた。今後の課題は、検査診断方法の確立と、精度の高い検査方法で陽性が確定された症例での検討である。

Hib データベース

感染症発生動向調査では得ることのできない、Hib侵襲性感染症の報告数が明らかになること、予防接種状況、検査状況、薬剤使用状況の情報が明らかになった。

これらは医師の自発的報告に任せられているので全数調査ではなく、報告されていない症例も多くあると思われる。

今後も、協力を呼びかけていく予定であり、サマリーを定期的に報告することで、周知を図り参加を促したいと考えている。

なお、平成 23 年 2 月 14 日付けで、都道府県の感染症対策担当部に対して、厚生労働省健康局結核感染症課事務連絡「細菌性髄膜炎患者等の発生動向の把握について」が発出された。

E. 結論

詳細な情報としてデータベースは活用され、情報共有として運用された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 論文発表

論文発表

菅原民枝、大日康史、多屋馨子、山本久美、佐藤弘、安井良則、岡部信彦:百日咳のデータベース構築と運用の検討、小児科、51(7): 929-934、2010

学会等での報告

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

図4 百日咳データベース

検査診断の有無とその内容:2008年5月8日～2011年1月7日報告

検査依頼あり:あり898(95.5%) なし42(0.4%)

		実施件数	陽性/検出件数
菌分離		129	6
菌凝集素価	ペア血清	78	63
	シングル血清	664	598
抗PT抗体・ 抗FHA抗体	ペア血清	9	8
	シングル血清	195	176
遺伝子検査(PCR, LAMP)		112	93
その他(詳細不明)		8	7

図5 Hib 感染症データベース 年齢別

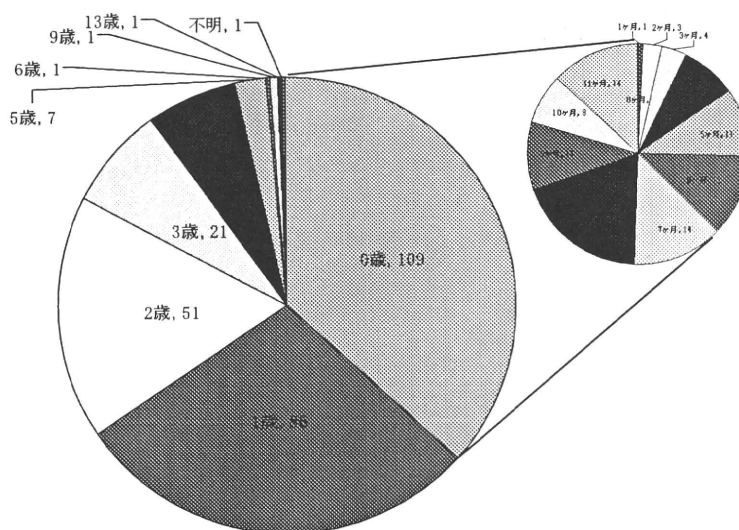


図6 Hib 感染症データベース 発症月別

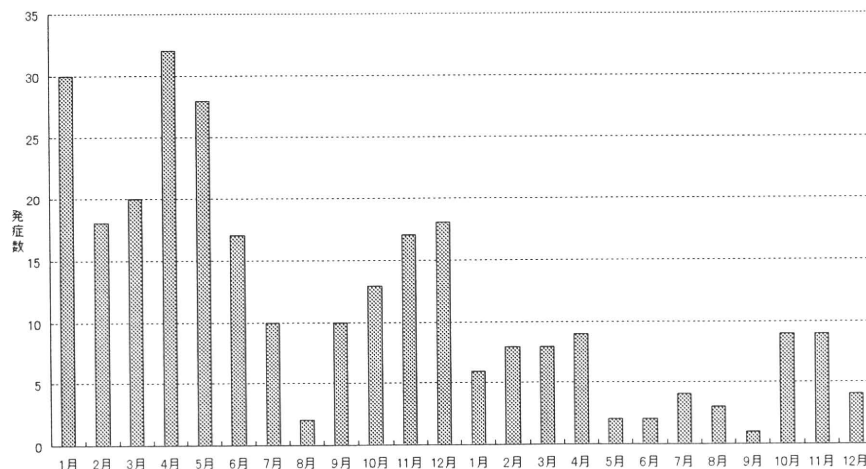


図7 Hib 感染症データベース 発症月別転帰別

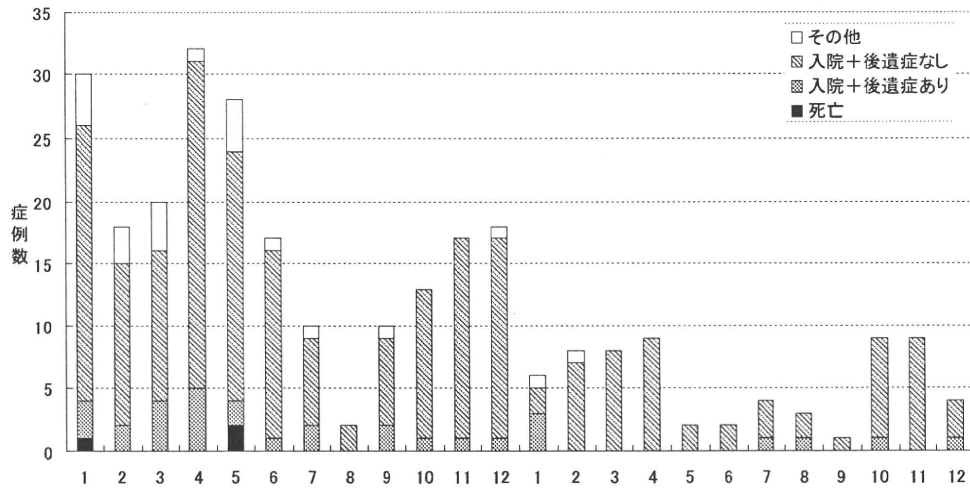


図8 Hib 感染症データベース 年齢別転帰別

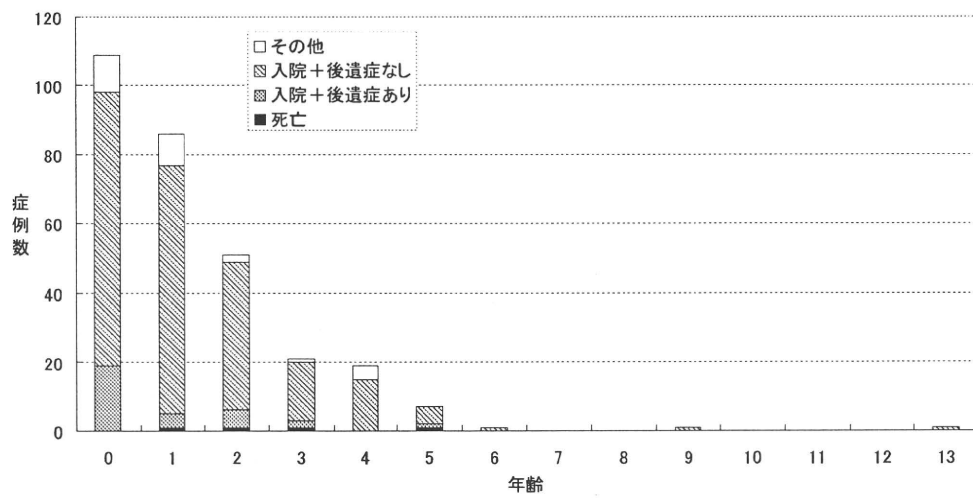


図9 Hib 感染症データベース 月齢別転帰別

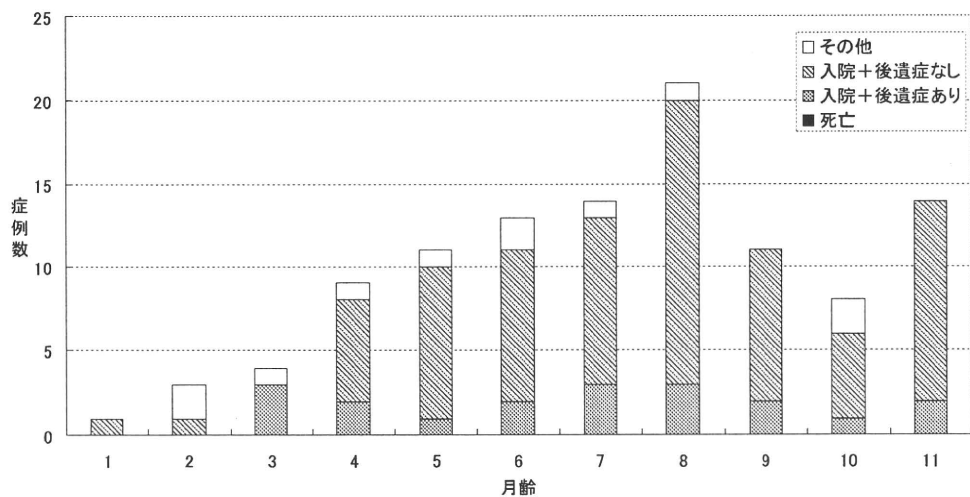


図 10 Hib 感染症データベース 入院例の年齢別

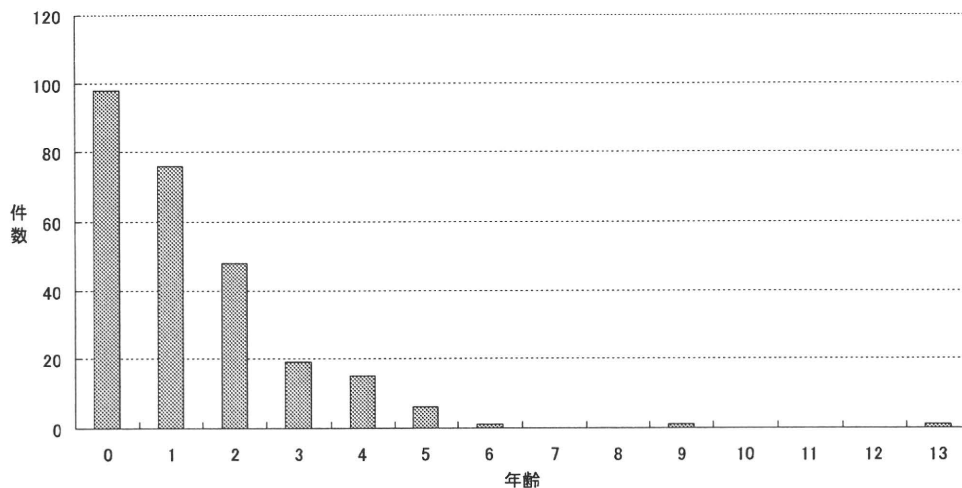


図 11 Hib 感染症データベース 入院例の月齢別

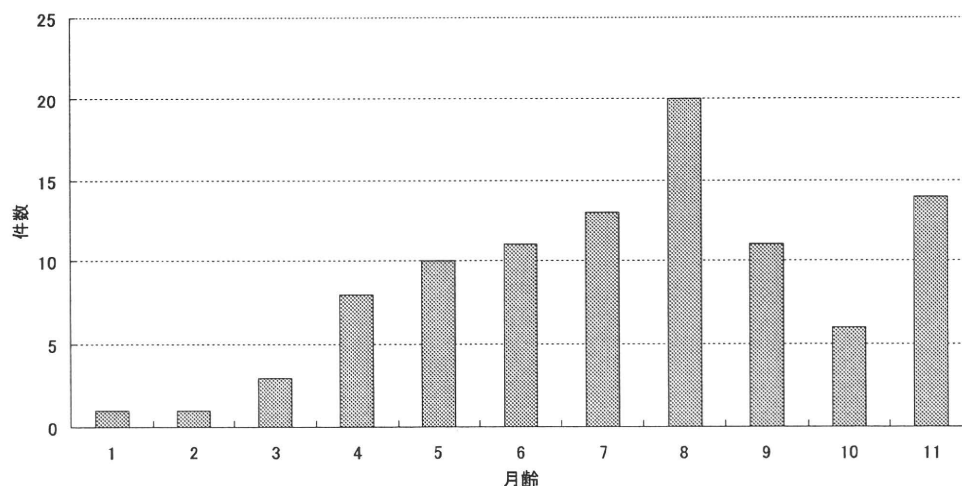


図 12 Hib 感染症データベース 診断名

診断名	人数	%
髄膜炎／髄膜炎+菌血症／髄膜炎+敗血症／髄膜炎+硬膜下膿瘍／髄膜炎+菌血症+その他／髄膜炎+菌血症+硬膜下膿瘍／髄膜炎+菌血症+脳炎／髄膜炎+敗血症+その他／髄膜炎+水頭症+その他／髄膜炎+硬膜下膿瘍+敗血症／髄膜炎+脳炎／髄膜炎+菌血症+敗血症／髄膜炎+菌血症+水頭症／髄膜炎+菌血症+脳膿瘍+硬膜下膿瘍+敗血症+その他／髄膜炎+その他／髄膜炎+脳症／髄膜炎+脳症+脳炎／髄膜炎+脳膿瘍+敗血症／髄膜炎+菌血症+蜂窩織炎+硬膜下膿瘍	201	67.7
菌血症／敗血症／菌血症+その他／菌血症+敗血症	31	10.4
肺炎／肺炎+菌血症／肺炎+その他	24	8.1
急性喉頭蓋炎／急性喉頭蓋炎+菌血症／急性喉頭蓋炎+敗血症	13	4.4
蜂窩織炎／蜂窩織炎+菌血症／蜂窩織炎+その他	11	3.7
関節炎／関節炎+菌血症／関節炎+敗血症+その他	8	2.7
髄膜炎+肺炎+敗血症／髄膜炎+肺炎+菌血症	4	1.3
その他	5	1.7