

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)  
「百日咳とインフルエンザの患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策の推進に資する疫学  
手法の確立のための研究」班  
総括研究報告書

百日咳サーベイランスと検査診断方法の評価、DTP追加接種の必要性、効果、安全性の評価の研究

研究代表者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター 主任研究官

研究要旨: 本研究は、代表的な呼吸器感染症である百日咳とインフルエンザについて、患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策推進に資する疫学手法の確立を目的としている。

2018年1月1日より百日咳サーベイランスが小児科定点から検査診断に基づいた全数報告へと変更になった。この変更に伴う最適な百日咳サーベイランスの在り方について検討すると共に、百日咳の疾病負荷、ワクチンの適正年齢へ接種した場合の効果と安全性、成人における百日咳の疫学的特徴やリスクについて明らかにする。平成29年度は小児科定点の百日咳サーベイランスの検討と解析、国内で実施可能な検査診断の評価、ならびに就学前児DTPワクチンの追加接種を行いその安全性、有効性について検討の準備を行った。

インフルエンザについては、インフルエンザの患者・病原体を一体視したサーベイランスシステムの評価を行い、さらに、サーベイランスを通じたインフルエンザの疾病負荷やワクチンの有用性を中心に疫学的な知見の提出を行う。その際には海外における病原体サーベイランスを中心としたインフルエンザサーベイランスの考え方についても情報収集を行い、国内体制に資する情報を整理する。平成29年度はパイロット研究実施地域を絞り、検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立に向けた準備を行った。病原体サーベイランスについてはインフルエンザ様疾患の情報の評価について方法論を積み上げること、集団感染をどのように評価するかについて海外も含め情報収集を行った。

#### A. 研究目的

感染症対策を計画、実施、評価するにあたり、サーベイランスのデータは根幹をなす。従ってサーベイランスの質は感染症対策の効果に直結する。そして質の高い(より正確な)サーベイランスの実施には正確な患者情報の把握と検査診断法が不可欠である。本研究は、代表的な呼吸器感染症である百日咳とインフルエンザを題材に、患者情報及び検査診断の連携強化による感染症対策推進に資する疫学手法の確立を目的としている。

2018年1月1日よりこれまで感染症発生動向調査において5類感染症小児科定点把握疾患であった百日咳は全数把握疾患へと変更になった。こ

の変更は2016年に百日咳核酸検出 / LAMP法や新規血清診断法として、IgAとIgM抗体を指標とする百日咳抗体測定キット(ノバグノスト百日咳/IgA, ノバグノスト百日咳/IgM)が健康保険適用となったことが大きい。全数把握になる前のサーベイランスの評価、ならびに新規血清診断法として2016年に保険適用となったIgAとIgM抗体を指標とする百日咳抗体測定キット(ノバグノスト百日咳/IgA, ノバグノスト百日咳/IgM)の評価を行った。また過去のサーベイランスや百日咳のアウトブレイクの調査から国内の百日咳患者は小学校の高学年ごろより多くなることが分かってきている。2016年2月医薬品製造販売承認事項一部変更

承認により接種年齢拡大され三種混合ワクチン(DTP)に関して、就学前児や成人に対する追加接種が可能となった。このため、DTPの追加接種の適切な時期における効果や安全性について検討が必要である。本研究班では次年度DTPの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価を行う予定としており、今年度はその準備を行うこととした。

インフルエンザはすでに定点報告と病原体サーベイランスが実施されているが、本研究班においては海外における病原体サーベイランスを中心としたインフルエンザサーベイランスの考え方を参考にしつつ、国内のインフルエンザの患者情報・病原体情報を一体視したサーベイランスシステムの評価を行い、さらに、サーベイランスを通じたインフルエンザの疾病負荷やワクチンの有用性を中心に疫学的な知見の提出を行うことを目的としている。

## B. 研究方法

### 百日咳

百日咳抗体測定キット(ノバグノスト百日咳/IgA, ノバグノスト百日咳/IgM)の性能評価  
国立感染症研究所に保存されている百日咳患者(遺伝子検査(LAMP法)により確定診断された人)の血清と健常人血清をノバグノストIgMとノバグノストIgAキットの添付文書に従って、百日咳菌に対するIgAとIgM抗体価を測定した。IgAとIgM抗体価はノバグノスト単位(NTU)として算出し、添付文書に従って陰性を $<8.5$  NTU, 判定保留を $8.5 \sim 11.5$  NTU, 陽性を $>11.5$  NTUとした。

山梨県峡東保健所管内でのアウトブレイク感染症発生动向調査(NESID)に山梨県峡東保健所から百日咳患者の通常を上回る報告数が認められたため、保健所の協力と医療機関の同意を得て医療機関より患者の個人情報が分からな

い形で年齢、性別、ワクチン接種歴、検査の種類と結果について記述的に解析した。

### DTPの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価

過去のサーベイランスデータやアウトブレイク調査報告書、感染症流行予測調査などより、小学校以降での百日咳患者増加の傾向があることからDTPの就学前児への任意接種扱いでの接種、抗体価測定のための採血や接種後の健康観察をすることを行う必要があると判断し、研究の枠組みを構築した。同意を得た医療機関を含め、計画書を専門家と作成の上、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に提出する申請書を作成した。

### インフルエンザ

初年度のパイロット研究では地域を絞り、検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立に向けて協議を行った。特に病原体サーベイランスについてはインフルエンザ様疾患の情報の評価について方法論を積み上げること、集団感染をどのように評価するかについて海外も含め情報収集を行った。

### (倫理面への配慮)

百日咳については は試料提供者の個人情報 は削除され、個人が特定できないよう配慮した。国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認を受けた。 は連結不可能匿名化されているデータのみを用いた疫学研究である。 については国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請する準備段階である。

インフルエンザについては本年度の活動、すなわち調査案作成の段階では特定の個人情報との接

点はなく、個人が特定されるような懸念はない。次年度に国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会において承認を受ける予定である。

### C. 結果

#### 百日咳

ノバグノストIgAキットの感度は11.5%、特異度は88.9%、ノバグノストIgMキットの感度は7.7%、特異度は100%と評価され、両測定キットともに低い感度を有することが示された。患者ペア血清を用いた評価から、本測定キットは現行の判定基準では十分な感度を得ることは困難と判断された。

診断の根拠について調査をしたところ、70/95 (74%)が単一血清抗体によって診断されていた。ただし、その中で世界的にコンセンサスが得られている抗PT-IgG抗体100EU/mL以上で診断されているものは25/70 (36%)に過ぎなかった。検査の時期に関しては正確に診断されている症例についてはLAMP法が主に発症後2週間以内、血清抗体価の診断は発症後2週間以上経過した症例について実施されていた。

#### DTPの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価

DTPの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価を実施する研究を専門家とともに計画し、国立感染症研究所ヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請し、2018年3月22日承認された(受付番号886)。

#### インフルエンザ

地域を絞り、検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立に向けて協力自治体(保健所単位)と協議を行った。特に病原体サーベイランスについてはインフルエンザ様疾患の情報の評価について方法論を積み上げること、集団感染をどのよう

に評価するかについて海外も含め情報収集を行った。

### D. 考察

これまで百日咳のNESIDへの届出は臨床診断のみであったため、正確な検査診断がどの程度これまで行われてきたか、という点は不明であった。今回の研究において、新規血清診断キットは現行の判定基準では十分な感度を得ることは困難であること、臨床現場では単一血清抗体価を用いた検査診断が最も多く実施されており、実際には百日咳と診断できないものや結果の解釈が間違っている症例も含まれていることが判明した。2018年1月1日より開始されたサーベイランスは咳の期間に関係なく検査診断に基づいて診断されたものを全例報告することとなっている。従って正しい検査の選択と実施時期、検査結果の解釈が重要となる。これまで臨床診断でのみで届けられていたため、検査についてはガイドラインなどで適宜通知、啓発していく必要があることが判明した。

次年度は正確なサーベイランスによる正確な国内百日咳患者の把握と、より有効な介入策の検討を行う予定である。これまでのサーベイランスやアウトブレイク調査において認められるのは小学生の高学年の患者であり、現時点では追加接種について就学前児も対象となり得ると思われるため、その効果や安全性が評価できるように、今年度は準備を行った。次年度は就学1年前の5~6歳児で4回の百日咳含有ワクチンを接種している児に対してDTPを接種し抗体価の上昇、並びに健康観察を行うこととしている。

#### インフルエンザ

平成29年度はインフルエンザの患者・病原体サーベイランス評価については、保健所単位での地域の選出や、当該医療機関への説明などを実施

しており、本格的な調査については次年度からとなる。新しく強化された病原体定点を中心としたサーベイランスシステム評価の観点から、サーベイランスの感度を考慮した病原体収集の切り替え方法などを中心に、質向上に資する、対策と直結した提言を具体的に行っていくことが重要である。海外における病原体サーベイランスを中心としたインフルエンザサーベイランスの状況に関する情報収集と分析を行い、各国の状況を比較したうえで国内体制へのフィードバックを予定している。

#### E. 結論

百日咳に関してはこれまでのサーベイランスの問題点や新しいサーベイランス実施の課題の検討を行った。その中で新規検査診断キットの評価や検査結果の解釈などにおける問題点が明らかになったため、正しい診断ができるようガイドラインの作成などを行いサーベイランスの精度を高め、その結果に基づいた効果的な介入ができるよう研究を進めていく。インフルエンザについては今年度に関しては次年度以降の準備が中心となったが、検査診断を中心としたインフルエンザ・サーベイランスシステムの定量的な評価の手法の確立に向けて海外の知見なども活用しながら研究を進めていく。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

論文発表

1. Moriuchi T, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K, Kamachi K. A high seroprevalence of antibodies to pertussis toxin among Japanese adults: Qualitative and quantitative analyses. PLoS One 12(7):e0181181, 2017.
2. 神谷元. 【誰でもわかる予防接種】話題のワクチン 百日咳 4種混合を含めて. 小児看護 40巻5号 Page572-577

#### 学会発表

1. 神谷元, 蒲地一成. 2016年の百日咳流行とその細菌学的解析. 第91回日本細菌学会総会. 2018年3月, 福岡.
2. 黒田萌, 田沢広美, 砂川富正, 神谷元ら. 2016年8月以降の沖縄県北大東村における百日咳集団発生に対する感染対策の報告と百日咳ワクチン有効性の検討. 2017年12月. 第21回ワクチン学会. 福岡
3. 神谷元. 百日咳対策 ~新しいサーベイランス開始に際して~. 第21回日本ワクチン学会学術集会. 教育セミナー5. 2017年12月. 福岡

#### 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