

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

分担研究報告書

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

研究分担者 神谷 元 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究協力者 砂川富正 国立感染症研究所 感染症疫学センター
多屋馨子 国立感染症研究所 感染症疫学センター
蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部
大塚菜緒 国立感染症研究所 細菌第二部
上月愛留 実地疫学専門家養成コース(FETP)

研究要旨 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。変更前の2017年12月に山梨県峡東保健所管内で百日咳アウトブレイクが発生した。このアウトブレイクに関して現地調査を行い、患者の疫学、並びに診断方法について情報収集並びに解析を行った。その結果として就学児前の年齢(5~6歳)ごろより患者数の増加が認められることから、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た三種混合ワクチン(DTP)に関して、就学前児に対する追加接種の必要性が認められたため、次年度本研究班で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準備を実施した。診断方法についてはアウトブレイク発生時届出基準が臨床所見のみであったため、臨床診断例が多く、また単一血清抗体価による診断に関しては陽性と診断されない結果(抗PT-IgG10EU/mLから100EU/mL未満、あるいは抗PT-IgG10EU/mL未満で抗FHA抗体が10EU/mL以上)が多かった。今回の調査で認められた検査診断方法の間違いや注意点などを踏まえ、2018年1月1日以降の新しいサーベイランスの正しい届出とそれによる正確な疫学の把握のためのガイドラインや通知の発出の必要性があると考えられた。

A. 研究目的

2

018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。そのため、正しい検査の実施と結果の解釈が

新しいサーベイランスの質を決定する。

今回2017年12月に山梨県峡東保健所管内で発生した百日咳アウトブレイクに関して現地調査を実施し患者の疫学情報を収集するとともに、診断確定に至った理由について検討し、新しいサーベイランスの導入に向けて注意すべき点などについて調査を行った。

また、小児科定点で実施されていたサーベイランスのデータや過去のアウトブレイク調査、

流行予測調査の結果など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。

B. 研究方法

1. 山梨県峡東保健所管内でのアウトブレイク感染症発生動向調査(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情報提供いただいた。いただいたデータについて記述的に解析した。

また、国立感染症研究所において、病原体検索として遺伝子検査と菌培養検査を実施した。

2. 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はこれまでも国内で認可されていたワクチンであり、小児へも接種されていた。従って治験にはならないものの、任意接種扱いで接種し、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が前提となるため、あらかじめ協力医療機関を選出し、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。

(倫理面への配慮)

1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。2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。

C. 結果

1. 山梨県峡東保健所管内でのアウトブレイク

山梨県峡東保健所管内では2017年7月10日に症状を発現した初発例を発端に同年12月末までに合計95例の百日咳患者が診断されていた(図1)。年齢中央値は13歳(範囲:1-58歳)、男性が45人(47%)、ワクチン接種歴が明らかな人が58人(61%)であった(表1)。年齢分布としては5歳ごろから患者報告数が増えはじめ、9歳、13歳にピークが認められた(図2)。

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。

百日咳疑い患者14名(9~29歳)を対象に病原体検索を実施し、遺伝子検査陽性者1名(9歳、男児)から百日咳菌が分離された。

2. DTPの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価

山梨県での調査結果、過去のサーベイランスや百日咳アウトブレイク調査のデータの整理、百日咳の流行予測調査によって得られた抗体価の分布などから就学前の小児へのDTP

の接種が百日咳のコントロールを行う上で重要になると考えられた。そこで、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)。なお、倫理審査に提出した研究計画書や同意書などを資料として添付する。

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、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いるものの、その結果の解釈については検査結果報告の表記の仕方も誤解を生む表記(例:FHA-IgG 基準値 10)であったため百日咳ではない症例も検査陽性と判断されていた。

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。

今回の山梨県や、これまでのアウトブレイク調査において認められるのは中学生、高校生がまず百日咳に感染し、家族内や学校などでの地域への感染拡大が起こり、小学生も罹患するパターンが多い。今回も中学生は検査が実施される前から咳をしていた人が多く、年齢分布でその年代が低くなっているのは正しい時期に検査が行われていなかったことを示していると思われる。小学生の罹患者は高学年

に多く、小学校入学前の小児はワクチン接種の影響もあり患者数は少ない。

これは小学校入学前の小児はワクチンで守られている一方、それ以降についてはワクチンの効果が漸減していることを示していると考えられた。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DTPが就学前児や成人に対して任意接種として追加接種が可能となった。

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。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。

E. 結論

今年度は探知された百日咳アウトブレイクの診断状況などを検討した。その結果検査の時期は問題ないものの、検査結果の解釈や方法の選択においてより正確が可能なLAMP法などの周知を行っていく必要性が明らかになった。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。

F. 研究発表

論文発表

1. 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

G. 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

謝辞: 本研究に多大なご協力をいただきました山梨県峡東保健所藤井充所長、同地域保健課齊藤由美子様、佐野純子様、ほかスタッフの皆様、山梨県福祉保健部健康増進課感染症担当 浅山光一様、山梨県厚生病院小児科診療部長池田久剛先生、池田内科小児科医院院長 池田康子先生に深謝いたします。