

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

研究分担者 蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者 大塚菜緒 国立感染症研究所 細菌第二部  
文元 礼 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨 2016年に百日咳血清診断法として新たに健康保険が適用された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)の性能評価を実施した。遺伝子検査により確定診断された患者血清(n=26)と健常人血清(n=18)を供試し、本測定キットの感度と特異度を検討した。その結果、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と高い特異度を示した。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。

#### A. 研究目的

2016年に百日咳の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。また、2018年1月から感染症法における百日咳の届け出基準が変更され、これまでの臨床診断から検査診断に基づく報告となった。この検査診断には病原体の分離・同定、病原体の遺伝子検出のほか、抗体検出が検査所見となっており、百日咳サーベイランスの精度向上に大きく貢献するものと考えられている。抗体検査には従来の抗百日咳毒素IgGに加え、抗百日咳菌IgAとIgMによる診断が含まれ、ノバグノストIgAとノバグノストIgMキットはワクチンの影響を受けない新規血清診断法として期待されている。

過去の国内臨床試験において、ノバグノストIgAキットの感度は25~44%、特異度は99%、ノバグノストIgMの感度は29~56%、特異度は93%と評価されている。ただし、両測定キットの感度評価に用いた症例数(n=24)は少なく、その感度についてはさらなる評価が必要である。本研究では、

百日咳サーベイランスの精度向上を目的に、ノバグノストIgMとノバグノストIgAキットの性能評価を実施した。

#### B. 研究方法

##### 1. 血清検体

国立感染症研究所に保存されている百日咳患者血清 26 検体(15 人, 0~14 歳)と健常人血清 18 検体(18 人, 0~62 歳)を供試した。患者は遺伝子検査(LAMP 法)により確定診断されたものを供試し、その内訳は患者 4 名から採取された単血清 4 検体と患者 11 名のペア血清 22 検体(11 セット)であった。

##### 2. 抗体価測定

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8.5~11.5 NTU、陽性を>11.5 NTUとした。

(倫理面への配慮)

試料提供者の個人情報情報は削除され、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。

## C. 研究結果

### 1. ノバグノスト IgA 測定キットの成績

表1に患者血清 26 検体と健常人血清 18 検体の成績、図1にその抗体価分布を示した。ノバグノスト IgA キットは患者血清 3 検体が陽性、残り 23 検体が陰性と判定された。一方、健常人血清は 1 検体が陽性、1 検体が判定保留、残り 16 検体が陰性と判定された。この成績から本キットの感度は 11.5%、特異度は 88.9%と評価された。

### 2. ノバグノスト IgM 測定キットの成績

表1に患者血清 26 検体と健常人血清 18 検体の成績、図1にその抗体価分布を示した。ノバグノスト IgM キットは患者血清 2 検体が陽性、4 検体が判定保留、残り 20 検体が陰性と判定された。一方、健常人血清はすべて陰性と判定された。この成績から本キットの感度は 7.7%、特異度は 100%と評価された。

### 3. 患者ペア血清を用いたキット評価

患者ペア血清 11 セットをノバグノスト IgA, IgM キットに供試し、得られたノバグノスト単位 (NTU) を発症からの病日でプロットした (図2)。百日咳菌 IgA 抗体は 6 セットで 2 倍以上の上昇を示し、そのうち 2 セットが陰性 (<8.5 NTU) から陽性 (>11.5 NTU) に転化した。一方、百日咳菌 IgM 抗体は 5 セットで 2 倍以上の上昇を示し、そのうち 2 セットが陰性から判定保留 (8.5~11.5 NTU) または陽性に転化した。

ペア血清 11 セットの平均変動率は IgA 抗体で 210%、IgM 抗体で 308%と算出され、IgA 抗体に比較して IgM 抗体が高い変動率を示した。

## D. 考察

本研究ではノバグノスト IgA, IgM 測定キットの

性能評価を実施した。両測定キットともに高い特異度を示したが、過去の国内臨床試験と同様に感度が低いことが確認された。

米国 CDC では百日咳検査の使い分けを提唱しており、遺伝子検査は発症から 0~2 週間の患者への適用を推奨している。一方、血清学的検査は抗体上昇に時間を要するため、発症 2 週間以降の患者に適用することを推奨している。本評価では遺伝子検査で確定診断された感染早期の患者血清を多数含むため、感度が低く評価された可能性がある。ただし、11 セットの患者ペア血清のうち、抗体上昇が 2 倍未満のものが IgA 抗体で 5 セット、IgM 抗体で 6 セットあり、特に IgA 抗体では抗体の上昇率が低い傾向を示した。

今回の評価により、ノバグノスト IgA, IgM 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。今後、判定基準の見直しを含めた検討が必要である。

## E. 結論

百日咳の新規血清診断法である百日咳抗体測定キット (ノバグノスト百日咳/IgM, IgA) の性能評価を実施した。両測定キットともに高い特異性を示したが、感度は 10%前後と低いことが示された。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。

## F. 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.

### 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.

- 1. 特許取得  
なし
- 2. 実用新案登録  
なし
- 3. その他  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

表1. ノバグノストIgA, ノバグノストIgMキットの患者血清と健常人血清に対する判定結果

	ノバグノストIgA			ノバグノストIgM		
	陽性	判定保留	陰性	陽性	判定保留	陰性
患者血清 (n=26)	3	0	23	2	4	20
健常人血清 (n=18)	1	1	16	0	0	18

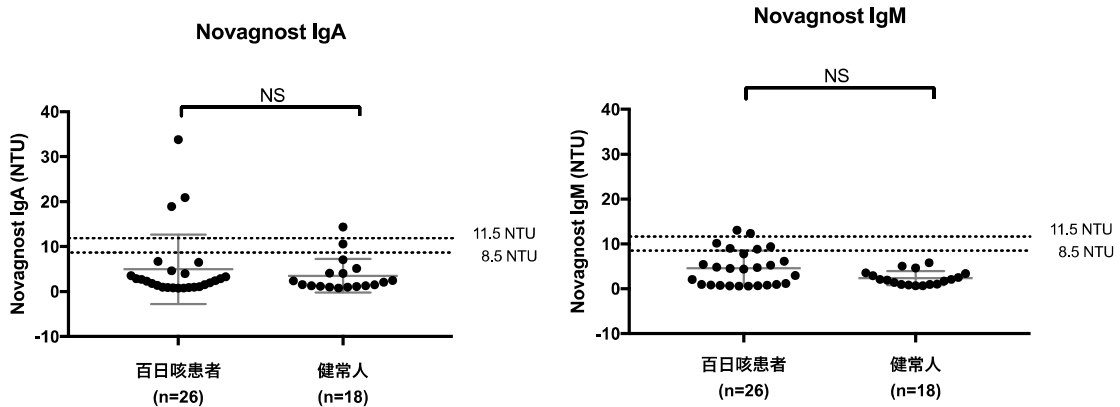


図1. 百日咳患者と健常人における百日咳菌IgAとIgM抗体価の分布. 患者血清(26検体)と健常人血清(18検体)をノバグノストIgA, IgM測定キットに供試し, 百日咳菌IgAとIgMのノバグノスト単位(NTU)をプロットした

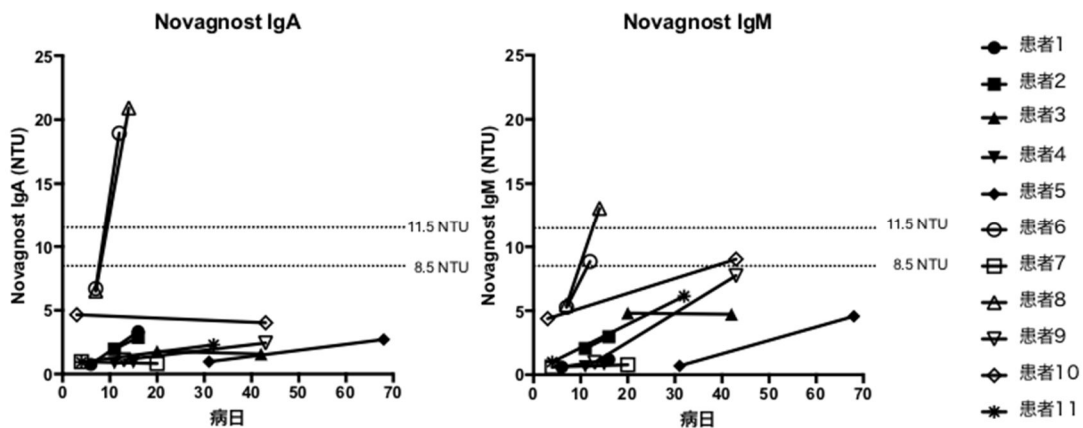


図2 . 百日咳患者11名における百日咳菌IgAとIgM抗体価の変動 . 患者ペア血清(11セット)をノバグノストIgA, IgMキットに供試し, 百日咳菌IgAとIgMのノバグノスト単位(NTU)を発症からの病日でプロットした