

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

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査キットの評価を含めた検討を行うと共に、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30年度は全数サーベイランスへ変更になった百日咳サーベイランスの初年度の解析、国内で実施可能な検査診断の評価、ならびに就学前児DPT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30年度は、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を開始した。

#### 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。しかし、本キットの性能およ

び抗体価の分布は明らかにされていない。そこで、本研究では国内健常人における抗百日咳菌IgA, IgMの保有状況を調査した。

全数サーベイランスは今年度初めて実施された。昨年度の調査結果を踏まえ、届出ガイドラインを作成し、一定の基準の下で国内百日咳の疫学をまとめた。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(DPT)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、DPT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。今年度は実際に就学前の児に対するDPT追加接種を行い、効果と安全性の評価を開始した。

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。今年度はインフルエンザサーベイランスの強化を基盤としてワクチンの有効性を安定的に分析するために、流行状態をどのように定義するかを知見を提出することを目的とした。

## B. 研究方法

### ●百日咳

#### ①百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)の血清と健康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8.5~11.5 NTU, 陽性を>11.5 NTUとした。

#### ②全数サーベイランスの評価

昨年度の研究班の調査結果をもとに、届出ガイドラインを作成し、統一基準に基づいた発生届出調査の解析を実施する。また、重症化が懸念される6か月未満児に対しては、積極的に問い合わせを報告自治体に行い、症例の詳細な情報を収集し、重症化症例予防に向けたエビデンスの構築を試みた。

#### ③DPTの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価

昨年度の研究班で実施した準備に沿って、DPT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

とを開始した。

### ●インフルエンザ

対象地域にある協力医療機関において、調査票による情報収集を行う。対象地域は沖縄県宮古保健所管内で同地域にある宮古地区医師会より推薦された、インフルエンザの診療にあたる主な医療機関(研究協力機関)7施設である。

調査期間において、発熱で受診し、臨床症状から医師がインフルエンザを疑って迅速検査を行った患者(インフルエンザ様疾患患者:ILI)を対象とする。

得られた情報について記述疫学(流行曲線の作成、地理的情報、属性・症状・入院及びワクチン接種歴等に関するまとめ)を行うと共に、ワクチン効果については流行期間(例:2019年第1~7週など)に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陽性A型であった者を症例、対照は症例と同じ流行期間に対象研究協力機関を受診した生後6か月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査陰性であった者としてオッズ比(OR)とその95%信頼区間(CI)を計算し  $Vaccine\ effectiveness(VE)=(1-OR) \times 100\%$  として算出する。

#### (倫理面への配慮)

百日咳については①は試料提供者の個人情報には削除され、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。②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。③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し、承認を得た。

インフルエンザについては研究協力機関から提供される情報には個人を特定しうる情報を一切含めるものではなく、情報は匿名化されているが、さらに取り扱いには十分に注意する。各研究実施

機関において、情報取り扱いに必要な手続きを実施している。また、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. 結果

#### ●百日咳

①感染研・血清銀行保存の健常者血清(460検体)を用いて、百日咳IgA/IgM抗体保有状況を年齢群別に調査した。百日咳IgAは中高年、百日咳IgMは学童期の年齢群で抗体保有率が有意に高いことが明らかとなり、国内健常人において百日咳菌の不顕性感染が高頻度で発生していることを明らかにした。また、百日咳IgA/IgMを指標とした血清診断は、抗体保有率の高い年齢層への適用に注意が必要であることが示された。

②全数サーベイランス移行に際し検査診断等の課題を評価し、感染症に基づく百日咳届出ガイドラインを作成した。そのガイドラインに基づいて、2018年1年間の全数サーベイランスの結果をまとめ、国内の百日咳対策の課題を明確にした。具体的には6か月未満児、特に3ヶ月未満の児において重症例が多く、ワクチンを接種する前に罹患していること、彼らの感染源のうち最多は同胞であること、4回のDPTワクチン接種を行っていても学童期の児は百日咳に罹患していること、成人にも百日咳患者がいること等が明確になった。

③DPTの就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価

DPT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全国15の協力医療機関において開始した。最終的に114名(うち1名途中離脱)をリクルートし、DPTの追加接種並びに接種前後の血清を採集した。現在抗体価測定中である。

#### ●インフルエンザ

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、研究協力医療機関において情報収集がなされた。本報告書作成時点で患者数は約2000例とのことであり、現在も情報収集が継続されている。結果はいずれも暫定であるが、全年齢に関する、接種回数を考慮しないワクチン効果はOR 0.64(95%CI: 0.49-0.84)、VEは35.7%と算出された。生後6か月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.46(95%CI: 0.28-0.75)、VEは54.1%と算出された。

### 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。今年度の研究において、新規血清診断キットはである抗百日咳菌IgA、IgMは健常人においても特定の年齢層で抗体保有率が高いことが判明し、当該キットを用いた百日咳診断には注意を要すると判断された。

また、届出ガイドラインを作成し、一定の基準で発生動向調査のデータを解析し、検査結果に基づいた百日咳の疫学を評価した。初回ワクチン接種前の時期を含む6か月未満児(5%)、7歳をピークとした5歳から15歳未満までの学童期の小児(64%)、さらには小児科定点報告では把握できていなかった30~50代の成人(16%)においても患者が散見された。全体の58%に当たる6,518例が4回の百日せき含有ワクチン接種歴があり、5-15歳未満に限定するとその割合は81%(5,768/7,131例)となり、6か月未満児の症例において推定される感染源は、同胞が最も多かった(42%)ことから、学童期の百日咳をコントロールすることが、国内の百日咳対策で最優先されるべき課題であることが判明した。

次年度はサーベイランスの結果に基づき、より有効な介入策と思われる就学前の児に対するDPT追加接種の有効性、安全性について評価を行う。

## ●インフルエンザ

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。今回の調査をさらに補完し、全体像を記述していくと共に、インフルエンザワクチンの有効性に関する評価を行う上で必要な流行期間の設定を、人口当たりの患者数の情報のみならず、現在国内で標準的な指標となっている定点当たりの情報として提出することが出来ると考える。宮古地区における病原体(インフルエンザ検体)の結果も踏まえて、全体の流行期間の設定に資する情報が得られることが期待される。

### E. 結論

百日咳に関しては検査結果に基づく全数サーベイランスによる疫学が把握され、現行の予防接種の問題点が明確となった。より正確なサーベイランスが実施できるように検査の評価を行いつつ、有効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引き続き情報収集を進めて解析をおこなう。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 論文発表

1. Fumimoto R, Otsuka N, Sunagawa T, Tanaka-Taya K, Kamiya H, Kamachi K. 2019. Age-related differences in antibody avidities to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in a healthy Japanese population. *Vaccine* 37:2463-2469.

2. 神谷元. 百日咳患者の全数把握の意義～新しいサーベイランス開始に際して～  
東京小児科医会報 (0287-3613)36 巻 3 号  
Page41-45

3. 黒田 萌、神谷 元、砂川 富正. 沖縄県北大東村における百日咳集団発生の分析. *小児科* 60 巻 2 号 Page173-181

#### 学会発表

1. 文元礼, 大塚菜緒, 神谷元, 蒲地一成. 健康人における抗百日咳菌 IgA 抗体と抗 IgM 抗体の保有調査. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.
2. 砂川富正, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 上月愛留, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳. 百日咳新時代～新しいサーベイランスの導入と疫学の現状～. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.
3. 上月愛留, 神谷元, 高橋琢理, 有馬雄三, 松井珠乃, 蒲地一成, 大塚菜緒, 文元礼, 大石和徳, 砂川富正. 全数把握疾患への変更により明らかになった日本の乳児百日咳の疫学. 第 50 回日本小児感染症学会総会. 2018 年 11 月, 福岡.
4. Asuka Takeda, Hajime Kamiya et al. Pertussis Surveillance System in Japan. Taiwan Japan symposium, 2018, Sept. Taiwan CDC, Taipei

### 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

謝辞:本研究には非常に多くの皆様の多大なご協力をいただきました。サーベイランスに関しては、全国の自治体、地方衛生研究所、並びに全医療機関の皆様へ深謝いたします。また、DPT追加接種の検討については全国の以下の医療機関の先生方のご協力をたまわっております。深く深謝いたします。

<協力医療機関と協力研究者(敬称略)>

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| 外房こどもクリニック院長              | 黒木 春郎  |
| いいずみファミリークリニック院長          | 飯泉 哲哉  |
| 大久保クリニック院長                | 大久保 俊樹 |
| おちあいこどもクリニック院長            | 落合 仁   |
| うめもとこどもクリニック院長            | 梅本 正和  |
| 西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック院長 | 西藤 なるを |
| なかにしこどもクリニック院長            | 中西 恭一  |
| 永井小児科医院院長                 | 永井 崇雄  |
| はまだ小児科院長                  | 浜田 文彦  |
| ひらおか公園小児科院長               | 長田 伸夫  |
| ゆたかこどもクリニック院長             | 中村 豊   |
| まえはら小児科院長                 | 前原 幸治  |
| くぼたこどもクリニック院長             | 久保田恵巳  |
| すずかこどもクリニック院長             | 渡邊 正   |