

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

代表分担研究報告書

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
	高橋琢理	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	有馬雄三	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)	
	竹田飛鳥	実地疫学専門家養成コース(FETP)	
	渡邊佳奈	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。本研究班で「百日咳届出ガイドライン」を作成し、統一した報告基準の元収集したデータにより、国内の百日咳の疫学は①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にかけての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①については多くがワクチン未接種な6か月未満児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②については80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。この結果に基づき三種混合ワクチン(DPT)に関して、就学前児に対する追加接種の効果と安全性の評価を昨年度から開始し、今年度は追加接種後1年経過した時点での報告である。結果としてDPT追加接種はブースター効果を認めた。抗PT-IgG抗体の陽性率は追加接種1年後も80%を超えていた。就学時にDPT追加接種することで7歳付近の患者ピークとそのから発生する6ヶ月未満の乳児への兄弟間感染を抑制する効果は期待できると考えられた。安全性については特に大きな問題となる事例は報告されなかった。

A. 研究目的

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法など複数の検査法の健康保険適応が大きく影響している。本研究では全数サーベイランス移行時に患者の届け出の統一を図るべく「百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン」を作成し正確な国内の百日咳患者の疫学の把握に努めた。

初年度の全数百日咳サーベイランス結果より、国内の百日咳の疫学は①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にか

けての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①については多くがワクチン未接種な6か月未満児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②については80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。この結果に基づき三種混合ワクチン(DPT)に関して、就学前児に対する追加接種の必要性が明確となった。今年度の研究は実際に追加接種を導入するエビデンスの構築を目的とし、研究2年目から開始したDPT追加接種の追加接種後1年経過した時点での効果と安全性の評価報告である。

B. 研究方法

DPTの就学前の児童に対する追加接種の効果と

安全性の評価

DPT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、任意接種扱いで協力医療機関においてDPT4回接種歴のある就学前の児童をリクルートし、説明と同意を得られた児に対しDPTを接種し、抗体価測定のための採血や接種後の健康観察を実施した(図1)。

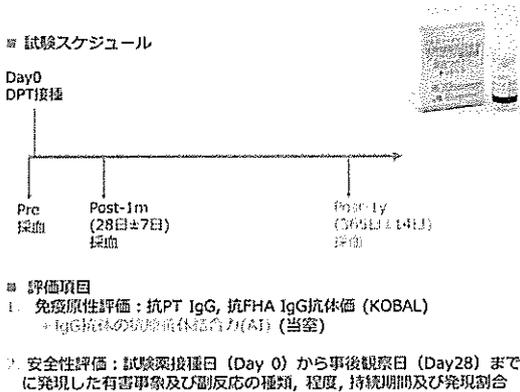


図1. 本研究の概要(使用したワクチンは沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「トリビック」(一般財団法人阪大微生物病研究会, BIKEN) 用法・用量は皮下接種で1回 0.5 ml 接種した。

具体的には全国14の小児科クリニックにおいて、DPT4回接種歴のある基礎疾患などのない就学前児童(5~6歳)をリクルートし、保護者の同意を得たうえで、児童に対してDPTの追加接種を行い接種前、接種1か月後、接種1年後の抗体価の測定と接種後1か月以内の有害事象の調査を行い、就学前児童のDPT追加接種の効果と安全性をモニタリングした。

(倫理面への配慮)

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(受付番号886)。

C. 結果

全国14の協力医療機関において113名の4回

DPT接種歴のある就学前の児童をリクルートし、5回目のDPT接種を行うとともに、接種前、接種1か月後、接種1年後の抗PT-IgG抗体の抗体価の測定を行った。なお、ブースター反応の定義は国内診断基準をもとに、ELISA法で接種前の血清抗体価が <10 EU/mlの場合 ≥ 10 EU/mlかつ4倍以上の上昇を認めた場合、接種前の血清抗体価が ≥ 10 EU/mlの場合は2倍以上の上昇を認めた場合にブースター反応ありとした。その結果113検体中103検体、91.2% (95% CI 85.5-96.5) においてブースター反応が認められた。

また、血清抗PT-IgG抗体価 ≥ 10 EU/mlを抗体陽性として、DPT追加接種接種1か月後、1年後の抗体を測定したところ、1か月後は99.1%が、1年後は86.7%が血清抗体価陽性であった(図2)。

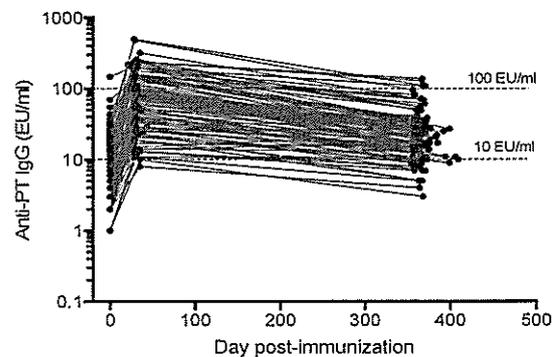


図2. DPT追加接種後の抗PT-IgG抗体価の変動

DPT追加接種後30分以内、および1か月以内に発生した有害事象について、被験者に依頼した健康日誌の記録結果を解析した。全身性の有害事象(有害事象A)に関して日誌を提出した67人のうち12名(17.9%)と局所性の有害事象(有害事象B)に関して日誌を提出した78名のうち53名(67.9%)が有害事象を認めたと報告した。このうち有害事象Aは発熱、倦怠感が多く、有害事象Bは接種部位の腫脹、発赤、疼痛、掻痒感が多く認められた。ただし、入院を要するような重篤な事象は認められなかった。

D. 考察

これまで百日咳の NESID への届出は、小児

科定点の医療機関から臨床診断例のみであったため、正確な国内の百日咳患者の疫学はわかっていなかった。今回全数報告への移行を機に、検査診断が求められるようになったため、検査検体の時期、検査結果の解釈などをガイドラインで統一し、より正確な国内の百日咳の疫学が把握できた。それによると①6か月未満、②5～15歳を中心とした学童、③30代後半から40代にかけての成人の3つのグループにピークがあることが判明した。特に①については多くがワクチン未接種な6か月未満児が多く、その感染源として一番多いのが兄弟であること、②については80%近くが定期接種で求められているDPTワクチンの4回接種を接種していた。従って重篤な合併症を発症しやすい6か月未満児を百日咳から守るためには、感染源である兄弟世代の百日咳をコントロールすることが重要であることが分かった。ただし、主な感染源であるこれらの世代は高いDPTワクチン接種率を達成しており、またサーベイランスの結果から4回の定期接種を実施している児の感染者が多くなっていることからDPTの就学前の児に対する追加接種が、国内の百日咳対策の最も効果的な対策であると考えられた。

この結果に基づき、就学前の児童に対する5回目のDPT接種(追加接種)の効果と安全性の評価を開始した。113名の就学前児童(5～6歳)でDPT4回接種者を全国の協力医療機関においてリクルートし、ワクチン接種前後の抗PT-IgG抗体価の測定、並びに接種後の副反応の有無について調査を行った。

その結果DPT追加接種を行うことにより90%近くはブースター効果を認めた。また、抗PT-IgG抗体の陽性率も1か月後が99%、1年後も80%を超えていた。就学時にDPT追加接種することで7歳付近の患者ピークとそのから発生する6ヶ月未満の乳児への兄弟間感染を抑制する効果は期待できると考えられた。ただし、抗体の質(抗原抗体結合能力など)なども考慮して評価する必要がある。

安全性については接種部位に有害事象(発赤、腫脹、疼痛、掻痒感など)を認めたが、特に大きな問題となる事例は報告されなかった。

E. 結論

本研究の結果により、就学前児童へのDPT追加接種には一定の効果が期待でき、重篤な副反応の発生の可能性は低いと考えられた。前年度までの結果で示された疫学による追加接種の必要性と合わせて、国内の6か月未満児が百日咳から守られるための一つの方法が明確になったと考えられる。

F. 研究発表

論文発表

1. 神谷元. 新たなサーベイランスによる百日咳対策の変化. *Pharma Medica* Vol.37 No.5, 57-60, 2019

学会発表

1. 神谷元. 百日咳を再考する. 第82回小児実地医家懇話会. 2019年5月 名古屋
2. 神谷元. 疫学的な視点から考える百日咳とその対策. 第554回医学研修の日. 2019年7月 横浜
3. 神谷元. 疫学から見た国内の百日咳の現状と対策. 令和元年度感染症発生情報セミナー. 2019年10月 新潟

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、並びに検査機関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 正博

北里大塚バイオメディカルアッセイ研究所
[KOBAL] 検査部 菱沼直美