

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神谷 元

平成30(2018)年 3月

目 次

I . 総括研究報告		
1. 研究総括 代表：神谷 元	-----	1
II . 分担研究報告		
1. 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 神谷 元	-----	5
2. 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と疫学的分析 砂川 富正	-----	9
3. 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 . 蒲池 一成	-----	13
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17

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8.5~11.5 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

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。

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

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と疫学的分析

研究分担者 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究要旨 本研究グループではインフルエンザのサーベイランスの向上に向けて、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ことを目的としている。初年度は地域を絞り、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。定点ではない医療機関からの結果を踏まえて評価することと、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ている。

A. 研究目的

季節性インフルエンザは毎シーズン大きな健康被害が発生しているほか、南西諸島では夏季のインフルエンザが発生するなど、患者及び病原体の両面からサーベイランスの精度を高め、発生動向調査上の変化や疾病負荷を正確に捉える体制の構築が適切な対応に重要である。2016(平成28)年4月に施行された改正感染症法において、各自治体はインフルエンザ病原体定点の整備を行っているほか、検体採取時期について患者発生動向情報を用いることが規定されるなど、患者・病原体双方の総合的なサーベイランスの向上が求められ、全国的に標準化の途上にあると考えられる。本研究で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ことを目的としている。また、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。

B. 研究方法

H29年度はパイロット調査としての協力自治体(保健所単位)のリクルートを行う。インフルエンザ流行期・非流行期の両方を含める期間を設定し、都道府県・保健所レベルの患者発生動向調査の定点当たり受診者数、インフルエンザ診療医療機関における各週インフルエンザ受診者数(実数)、届出数(実数)、インフルエンザ検体提出数(病原体定点、定点以外)、インフルエンザ陽性数(病原体定点、定点以外)、定点で週毎に検体を提出した割合、について情報収集を行うためのプロトコルの作成を行う。これらには、病原体サーベイランスへの当該自治体からの報告のタイミングの情報を加味する。各医療機関における1か月間の外来延べ受診者数の情報を収集することについて検討する。上記により得られた情報に基づき、患者及び病原体サーベイランスの感度・特異度等の評価を行い、適切な流行期・非流行期の区分の在り方について提言することを含める。また、H29年度はリスク要因等の疫学的特徴を明らかにすることを目的とした施設内集団感染、夏季の

インフルエンザ流行等の事例調査の方法に関する文献的調査、及び後方視的なパイロット調査について検討する。海外における効率的なインフルエンザ病原体サーベイランスのサンプリング方法を中心とした取り組みについて分析する。次年度以降の標準的かつ出来るだけ簡略な調査方法の確立を目指す。

(倫理面への配慮)

本研究は本年度の活動、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. 研究結果

1. 協力自治体のリクルート及び調整

協議を行っている複数の自治体のうち、沖縄県内保健所との具体的な調整に入っており、次年度以降の調査方法実質的なやり取りを行っている。保健所管内のインフルエンザ定点を中心とする後方視的な調査、シーズン中インタビュー、前方視的調査として、それぞれ協議中のデータ収集項目は以下である。

後方視的調査(データ収集)

- ・ 総受診者数(理由を問わず)
- ・ うち、インフルエンザ迅速検査実施数
- ・ うち、迅速検査によるインフルエンザ A
- ・ うち、迅速検査によるインフルエンザ B
- ・ うち、インフルエンザ臨床診断のみ
- ・ 衛研等へのインフルエンザ臨床検体提出数
- ・ うち、インフルエンザ陽性数(A)
- ・ うち、インフルエンザ陽性数(B)
- ・ うち、インフルエンザ以外の病原体検出

シーズン中インタビュー

- ・ 流行期・非流行期の切り替え
- ・ インフルエンザ様疾患
- ・ 採取対象検体の偏り

- ・ サーベイランス実施上の課題(患者報告、検体採取、検体搬送、予算)

うち、一部の医療機関においては、ワクチンに関して以下を含む項目を網羅したラインリストの作成を協議中である。

- ・ インフルエンザ迅速検査実施有無と結果
- ・ インフルエンザ迅速検査実施日
- ・ 衛研等へのインフルエンザ臨床検体提出の有無と結果
- ・ 衛研等へインフルエンザ臨床検体採取日
- ・ 性別
- ・ 年齢群
- ・ 居住地(郵便番号)
- ・ 発熱の有無(37度以上)
- ・ 発熱発症日
- ・ 最高体温
- ・ 入院の有無
- ・ 入院日
- ・ 入院理由
- ・ 死亡の有無・死亡日
- ・ 対象シーズン向けインフルエンザワクチン接種回数
- ・ 最終ワクチン接種日
- ・ 最終診断(インフルエンザ、それ以外)
- ・ 他の病原体検出、コメント

2. 海外におけるインフルエンザ病原体サーベイランスに関する情報収集

複数の国々について情報収集を行っており、以下、米国、香港等に関して情報を得た。

(米国 CDC) Influenza Virologic Surveillance Right Size Sample Size Calculators (2013): https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/Documents/ID_2013July_User-Guide-Sample-Size-Calculators.pdf

(香港 CHP) Monitoring of seasonal influenza activity

Laboratory: surveillance

- Percentage of respiratory specimens received by the Public Health Laboratory Services Branch (PHLSB) tested positive for influenza viruses - Remarks: About 4000-5000 specimens (collected mainly from hospitals) per week

Community based / out-patient settings

- Influenza-like illness (ILI) consultation rates at sentinel general out-patient clinics (GOPCs), private general practitioners (GPs) clinics, and Chinese medicine practitioners (CMPs) - 64 GOPCs, around 55 GPs and around 30 CMPs distributed over HK
- ILI syndromic surveillance at Accident and Emergency Departments (AEDs) - 18 AEDs in acute hospitals in HK, ILI syndrome group covers about 60 diagnosis codes related to influenza, upper respiratory tract infection, fever, cough, throat pain and pneumonia
- Fever surveillance at sentinel kindergartens/childcare centres (KGs/CCCs) and residential care homes for the elderly (RCHEs) - Around 120 KGs/CCCs and 60 RCHEs
- Notification of ILI outbreaks in schools and institutions

Hospital based /in-patient settings

- Admission rates and deaths with principal discharge diagnosis of influenza in public hospitals
- Admissions to public hospitals with laboratory confirmation of influenza (during influenza seasons only)

D. 考察

インフルエンザについては、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り、本研究においては、疫学的な観点からのサーベイランスの評価に加えて、政策的な観点を含めていきたいと考えている。これらのサーベイランスの観点を中心に、アウトブレイクや流行像の分析についても知見が得られることが今後期待される。

また、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うことにより、我が国のインフルエンザ病原体サーベイランスのより良いあり方に関する示唆を与えることが出来る。各国の状況を比較したうえでの検討が重要である。

E. 結論

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。定点ではない医療機関からの結果を踏まえて評価することと、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。

F. 研究発表

論文発表

なし.

学会発表

なし

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

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。

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

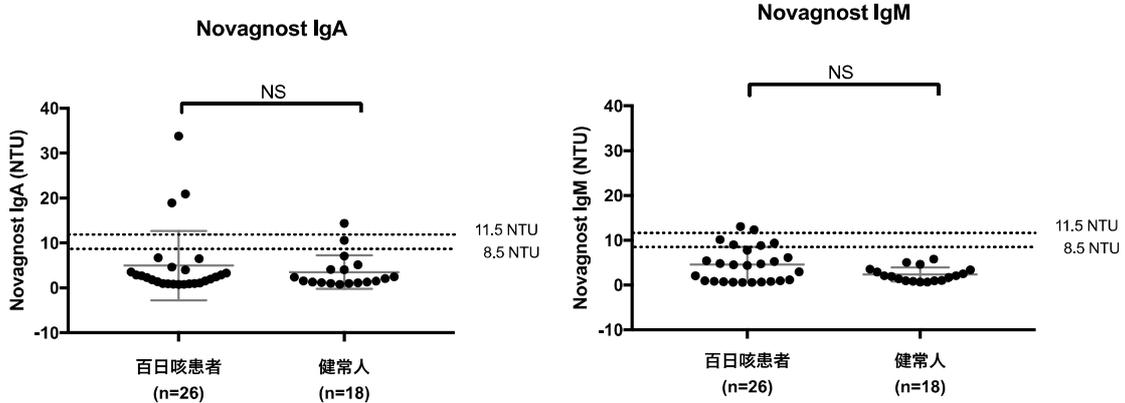


図1. 百日咳患者と健常人における百日咳菌IgAとIgM抗体価の分布. 患者血清(26検体)と健常人血清(18検体)をノバグノストIgA, IgM測定キットに供試し, 百日咳菌IgAとIgMのノバグノスト単位(NTU)をプロットした

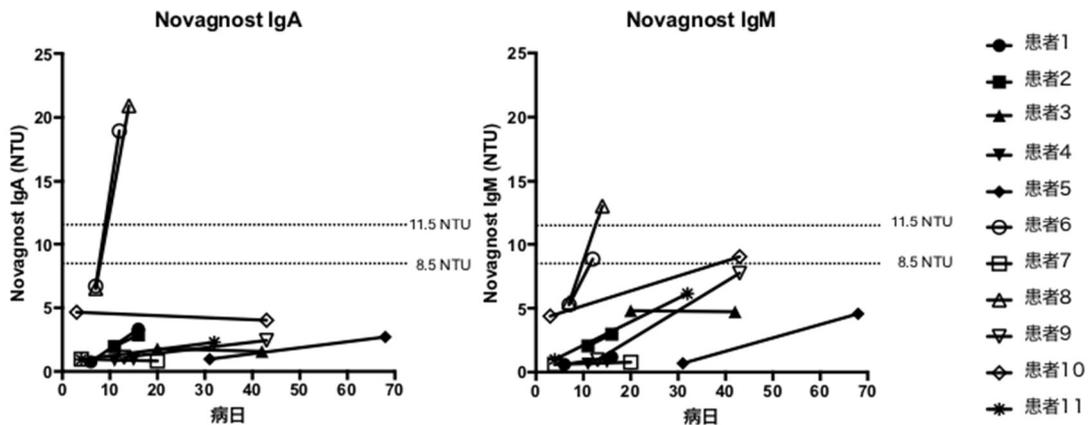


図2 . 百日咳患者11名における百日咳菌IgAとIgM抗体価の変動 . 患者ペア血清(11セット)をノバグノストIgA, IgMキットに供試し, 百日咳菌IgAとIgMのノバグノスト単位(NTU)を発症からの病日でプロットした

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷元	百日咳 4種混合を含めて	中野貴司	小児看護	へるす出版	東京	2017年5月	572-577

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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