

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神谷 元

令和2年（2020）年 3月

目 次

I.総括研究報告書

1. 研究総括代表報告書 8

II.分担研究報告書

1. インフルエンザ疫学に関する研究
地域における季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析
に関する研究 12
2. 国内健常人における抗百日咳抗体の量的・質的評価 17

III.研究成果の刊行に関する一覧表 22

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)。

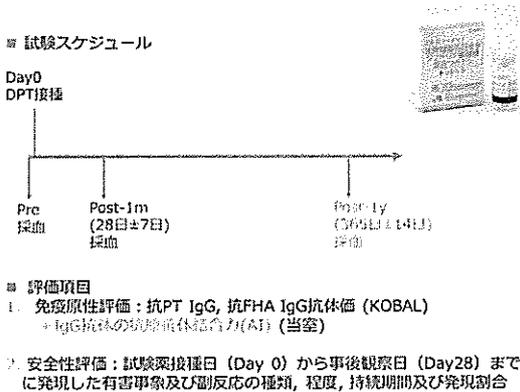


図1. 本研究の概要(使用したワクチンは沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「トリビック」(一般財団法人阪大微生物病研究会, BIKEN) 用法・用量は皮下接種で1回 0.5 ml 接種した。

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)。

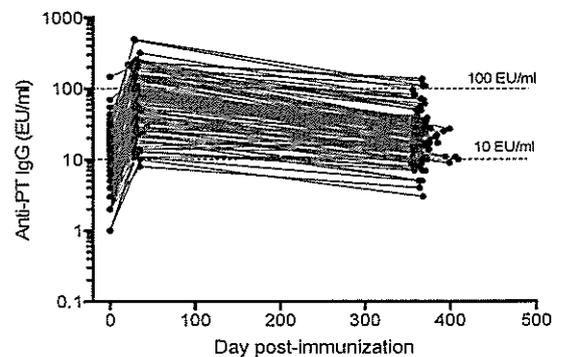


図2. DPT追加接種後の抗PT-IgG抗体価の変動

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

II 分担報告書

1. インフルエンザの疫学に関する研究

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

地域における季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析に関する研究

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
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	松井 佑亮	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	安座間 陽輝	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	浦崎 達貴	琉球大学医学部医学科学生(同上実習生)
	宮里 義久	沖縄県宮古保健所
	向川原 充	沖縄県立宮古病院
	福岡 夕紀	沖縄県立宮古病院
	竹井 太	うむやすみやあす・ん診療所

研究要旨 季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、地域における公開されている疫学・病原体等の情報を収集すると共に、インフルエンザ迅速検査に関する情報収集を継続した。定点当たり10以上の期間に限定し迅速検査結果を元にTest-negative designを用いたインフルエンザワクチン効果の分析を行った結果、6か月~5歳のワクチン効果(VE)は56.3%、65歳以上のVEは83.4%と算出することができた。また、地域のVEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり12程度以上から4週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期のVE情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

A. 研究目的

季節性インフルエンザのサーベイランスは、従来の、患者情報としては、全国約5000か所で行われている定点サーベイランス、全国約500か所の基幹病院定点におけるインフルエンザによる入院サーベイランスがあり、病原体情報としては、ワクチン株採取の目的を主としたウイルスサーベ

イランスなどが行われてきた。2016年4月からの改正感染症法施行により、インフルエンザのウイルスサーベイランスの根拠(感染症法第14条の2)や調査単位(病原体定点、流行期、非流行期の区別化、インフルエンザ様疾患)が明確化された。患者情報と病原体情報を有機的に組み合わせ、我が国のインフルエンザサーベイランスをさ

らに改善させる可能性がある点で大きな試みである。また、2018/19 シーズンからは、受診患者数を定点当たり報告数から推計するにあたり、外来延べ受診者数で割り戻す方式が採られる結果、推計受診患者数は正確性をより増している。

これらのサーベイランスシステムの変更に関して、運用面での課題、総合的にどのような有用性があるかなどの検証は重要である。加えて、インフルエンザ対策において重要なワクチンの有効性を毎シーズン検証していくにあたり、地域における流行状態を、サーベイランスにおいてどのように規定出来るか、という点は重要である。すなわち、地域住民を対象としてインフルエンザワクチンの有効性を把握するにあたり、対象集団(住民)がウイルスの曝露を受けていることが担保される必要がある(at risk の確保)。そのための指標として、サーベイランスがどの程度以上の数値(定点当たり報告数あるいは推計受診患者数を用いた人口当たりの発生数など)を示している場合にワクチン有効性検証が可能かを、サーベイランスのシステム評価と共に行うのが本研究の目的である。

沖縄県など多くの離島からなる地域においては、島嶼地域の特色として感染症に対する住民の免疫学的な背景については比較的単一と考えられ、インフルエンザなどが流行している状況下におけるワクチン有効性の評価などを行うには有利な地理的特色を有する。また、沖縄県においては、毎冬のように八重山保健所管内では突出した定点当たり患者報告数を記録するなど(2018年第3週は定点当たり203.33と全国最高値)、インフルエンザサーベイランスシステムの評価と連動したワクチン有効性の検証を実施するにふさわしいフィールドである。また、宮古島市においては、長年に渡りインフルエンザワクチン接種補助事業が主に小児を対象として行われていることから、ワクチン有効性についての分析の重要性が高い。

本研究の実施により、インフルエンザサーベイランスのシステム評価及び関連するワクチン有効性のサーベイランス上の実施可能な指標を把握することで、インフルエンザサーベイランスの地域及び国レベルにおける改善案を提言出来るほか、ワクチン有効性に関する研究の在り方にも重要な示唆を与えるものであると考える。

B. 研究方法

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。地域における協力医療機関の選定方針としては、対象地域を保健所管内とし、当該保健所管内においては、インフルエンザ定点医療機関を含み、インフルエンザ患者の診療にあたる医療機関を網羅する。実際の調整は地域の保健所及び医師会等と共に行う。

調査開始時点における対象地域は沖縄県宮古保健所管内である(宮古島市:2019年1月1日時点の推計人口は 51,449 人)。同地域にある宮古地区医師会(<http://miyakotikuishikai.org/>)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)は 7 施設である(人工のほぼ 9 割強をカバーしていると考えられるとのこと)。

研究協力機関では、あらかじめ、インフルエンザ定点医療機関であるかどうかを確認する。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以下の研究デザインにて実施する。

<ワクチン効果に関する症例対照研究>

症例:別に定める流行期間(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。

対照: 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。

解析: オッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (CI) を計算する。P 値が 0.05 未満 (両側) を統計学的に有意とする。Vaccine effectiveness (VE) = (1 - OR) × 100% として算出。

本研究においては、対象となるシーズンにおけるインフルエンザワクチン有効率を算出すると共に、各週の定点当たり報告数、推計受診患者数 (及び人口あたりの推計患者数)、対象研究協力機関の全受診者数、対象医療機関における陽性割合 (%) を別途算出し、それぞれの情報に応じて流行期間を定義し、それぞれのインフルエンザ発症に関するオッズ比と VE を算出する。VE が一定となる最小の流行指標を分析する。

(倫理面への配慮)

元より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。国立感染症研究所倫理審査承認: 受付番号 991

C. 研究結果

2018/19 シーズンの宮古島におけるインフルエンザ強化サーベイランス

本報告書作成時点では、研究協力医療機関において情報収集がなされた患者数は 3508 例 (うち陽性者は 1218 例) であった。流行曲線並びに陽性率の推移を図 1 に、患者の属性を表 1 に示す。

ワクチン効果に関する情報としては、同保健所

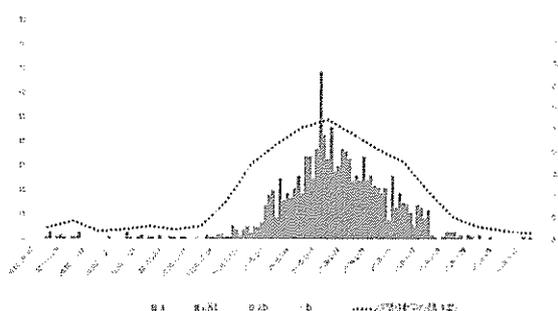


図 1. 沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線及び陽性率の推移 (2018 年第 44 週 ~ 2019 年第 12 週)

	陽性 (n=1218)	陰性 (n=2288)	不明 (n=2)
性別 (男)*	656/1218 (53.9%)	1202/2288 (52.5%)	
年齢*	16.1 (0-98)	28.0 (0-100)	
年齢群†	6か月未満	8 (0.7%)	27 (1.2%)
	6か月～1歳	467 (38.3%)	785 (34.3%)
	1歳～17歳	174 (14.3%)	133 (5.8%)
	18歳～64歳	467 (38.3%)	843 (36.8%)
	65歳以上	100 (8.2%)	485 (21.2%)
不明	2	15	
体温 (°C)†	38.6 (±0.85)	38.4 (±0.85)	

* 施設 (n) / 中央値 (範囲) / 平均 (標準偏差)
† 国立宮古病院、総合病院、下地診療所、まじしと内科、ひがし内科、いしむら内科、うしずみクリニック、みぎやま内科

表 1. 陽性患者の属性

管内において注意報・警報発令期間に限定し、定義した「流行期間」(2018 年第 44 週から 2019 年第 12 週)において、発熱がない・38°C 未満・不明のものと除外し、生後 6 カ月未満、インフルエンザ B 型陽性の者・記入漏れの者を除くと、解析対象者は 1060 人となった (図 2)。

解析対象者について

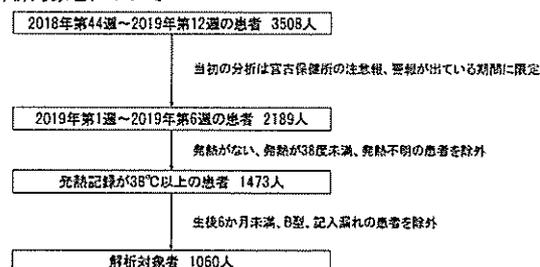


図 2. ワクチン効果分析解析対象者

この患者群の属性として、インフルエンザ A 型陽性者 (613 人) の年齢中央値は 12.8 歳 (範囲 0 - 89 歳)、陰性者 (447 人) のそれは 10.7 歳 (範囲 0

—95歳)であり、年長小児に比較的偏った対象者となった。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: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6カ月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された(表2)。

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR(95% CI)	VE(%)
6か月～5歳	有/無	49/86	82/63	0.44(0.27-0.71)	56.2
6～12歳	有/無	62/113	34/69	1.11(0.67-1.86)	
13～17歳	有/無	34/93	9/21	0.85(0.36-2.04)	14.7
18～64歳	有/無	45/109	41/97	0.98(0.59-1.62)	2.3
65歳以上	有/無	9/13	25/6	0.17(0.05-0.57)	83.4
全年齢	有/無	199/414	191/256	0.64(0.50-0.83)	35.6

■ 2回接種のみ

年齢群	ワクチン接種歴	陽性(人)	陰性(人)	OR(95% CI)	VE(%)
6か月～5歳	有/無	32/86	54/63	0.43(0.25-0.75)	56.6
6～12歳	有/無	44/113	24/69	1.12(0.63-2.00)	

2018～2019 回数の影響はなかった

表2. 年齢群とワクチン効果. 接種回数考慮しない場合(上)と2回接種(下)で大きな違いは認めなかった

また、患者数の多かった6か月から5歳に関して4週間ごとのVEを比較した(図3)。これによると、2019年第1週から8週まで比較的一定なVEが得られた。この8週間の宮古保健所管内におけるインフルエンザ定点当たり報告数推移を検討すると、おおよそ定点当たり12程度以上の報告数であった(図4)。

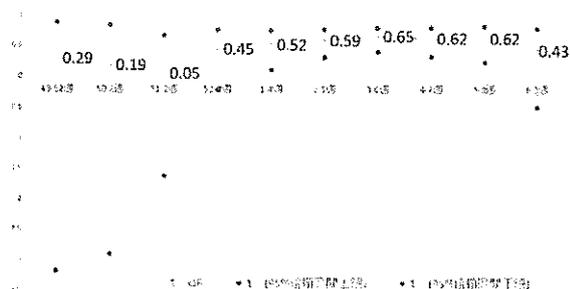


図3. 6ヶ月～5歳に限定した4週間毎のワクチン効果(1-OR)比較

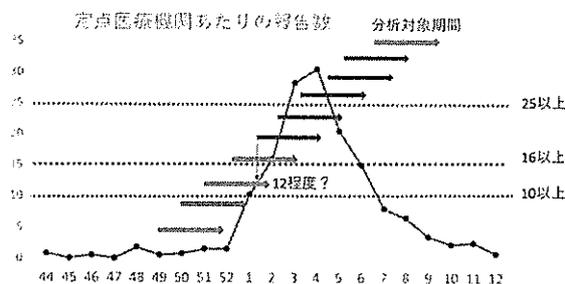


図4 2018/19シーズンの宮古保健所管内における定点当たり報告数推移(青線)と定点当たりの報告数(縦軸)、ならびにVE分析の期間(4週毎)

D. 考察

本研究は、一定の状況下で流行期に限定した提供された情報から、地域の断片的な情報ではあるが、予備的なワクチン効果については分析が可能ではないかと検討した結果である。

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: 0.50-0.83)、VEは35.6%と算出された。生後6カ月から5歳の年齢群におけるワクチン効果は、OR 0.44(95%CI: 0.27-0.71)、VEは56.2%と算出された。また、2回接種をした場合のワクチン効果はOR 0.43(95%CI: 0.25-0.75)、VEは56.6%と算出された。また、65歳以上でも、発症を抑える点で有意な有効性を示す結果が得られたが、やはり年齢中央値の情報等から代表性と言う点で、高齢者に関する知見とするには情報が不足していると考えられる。

本研究が宮古保健所管内で実施されるきっかけが行政によるインフルエンザワクチン補助事業の有効性に関する関心の高まりであり、その対象は主に小児であったことから、暫定ながら、重症化しやすい乳幼児への有意な有効性と言う結果は意義のあるものと考えられた。

今回VEを算出に当たり、地域のインフルエンザの流行状況を加味したところ、VEの分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり

12 程度以上から 4 週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。海外でシーズン中から早期の VE に関する情報が発信されることと同様に、シーズン中であっても、国内サーベイランスを目安として早期の VE 情報が得られる可能性があると考えられた。インフルエンザは毎シーズンの流行ウイルスが異なるなど、1 シーズンの観察では VE 把握に必要な指標の把握とするには不十分であるが、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待できる結果となった。

今回の調査においては、検査は迅速診断検査であり、PCR は一部のみしか行っていない、ワクチン接種日の記載があいまいな場合があった、医療機関ごとの検査対象の基準が若干異なっていた可能性があったといった制限があった。これらを補完し、調査の精度を上げることでより正確な結果が期待できると考える。

E. 結論

季節性インフルエンザのサーベイランス評価及びワクチン効果の分析を行うに当たり、ウイルスの曝露が比較的一定と考えられる離島において、情報収集、解析を行った。地域の VE の分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり 12 程度以上から 4 週間の分析で、その後大きく変化しない統計学的に有意な結果が得られた。インフルエンザシーズン中であっても、国内サーベイランス情報を目安として早期の VE 情報が得られる可能性が示唆され、迅速で安定的なインフルエンザワクチンの有効性が例年報告されることが期待される。

F. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

国内健常人における抗百日咳抗体の量的・質的評価

研究分担者 大塚菜緒 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者 文元 礼 国立感染症研究所 細菌第二部
蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部

【研究要旨】国内健常人の保有する抗百日咳抗体の量的・質的評価を行うために、抗百日咳毒素(PT) IgGおよび抗繊維状赤血球凝集素(FHA) IgGの抗体価および抗原抗体結合力(avidity index: AI)を測定し、年齢群別解析を加えた。乳幼児期の百日せきワクチン接種直後の年齢である1-2歳群を基準とすると、3-6歳群では抗PT IgGの抗体価・AIともに有意に低いことが判明した。このことから、ワクチン接種により得られる有効な抗PT IgGは急速に減弱する可能性が示唆された。今後、国内百日咳患者数を抑制するためには、3-6歳群へのワクチン追加接種など対策を講じる必要がある。

A. 研究目的

百日咳は主に百日咳菌(*Bordetella pertussis*)によって引き起こされる急性呼吸器感染症である。百日咳はワクチン予防可能疾患(vaccine preventable diseases: VPDs)の一つとされ、最も有効な予防策はワクチン接種である。我が国では、1950年に全菌体百日せきワクチン(whole cell vaccines: WCVs)、そして1981年には世界に先駆けて安全性の高い無細胞精製百日せきワクチン(acellular vaccines: ACVs)が導入された。現行の国内ACVsは、ワクチン抗原として百日咳毒素(PT)、繊維状赤血球凝集素(FHA)を主に含有しており、乳幼児期に初回接種3回(3, 4, 5ヶ月)および追加接種1回(18~23ヶ月)の合計4回接種するスケジュールとなっている。

ところが、諸外国の疫学研究からACVsの免疫持続期間は4~12年と推定されており、これを我が国に当てはめると中学生以降の年齢では百日咳に感受性となる可能性が指摘されていた。2018年の百日咳国内サーベイランスでは11,946件の患者

報告のうち、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患者が全体の64%を占めた。さらに、この患者年齢群の81%に4回のワクチン接種歴があったことから、百日せきワクチンのさらなる追加接種が検討されている。本研究では、国内健常人が保有する百日咳抗体の量的・質的評価を目的に抗体価および抗原抗体結合力(avidity index: AI)の解析を行った。

B. 研究方法

1. 血清検体

国立感染症研究所・血清銀行に保存されている国内健常人血清460検体(2015-2016年採血、1~60歳)を供試した。抗体価、AIの年齢群別解析では1~60歳を9つの年齢群に分けて解析を行った(表1)。

2. 抗体価測定

血清中の抗PT IgG, FHA IgG抗体価はin-house enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs)法で測定した。96穴プレートに

PTまたはFHA抗原をコートし、スキムミルク液でブロッキングしたのち、1:200希釈した非加熱血清検体を添加して36°Cで2時間インキュベートした。抗原に結合したIgG抗体はアルカリホスファターゼラベルした2次抗体と結合し、最終的にはp-ニトロフェニルホスフェイトの添加により用量依存的に発色する。測定には波長405 nm、参照波長650 nmを用いた。国内標準ヒト血清(JNIH-10)を1~160 EU/mlの範囲で段階希釈して得られた検量線を抗体価の算出に用いた。国内単位EU/mlとして算出された抗体価は、抗PT IgGの場合1.19、抗FHA IgGの場合1.01を乗じて国際単位IU/mlに換算した。

3. 抗原抗体結合力(AI)の測定

抗PT IgG、FHA IgG抗体の抗原抗体結合力は、1.5 Mチオシアン酸アンモニウム(NH₄SCN)を解離剤として用いて測定した。測定は上述のin-house ELISAsと同様に実施し、血清添加後にNH₄SCNを添加する操作を加えた。AIは次に示す計算式で算出した：([NH₄SCN存在下での検体のOD₄₀₅値-ブランクのOD₄₀₅値]/[NH₄SCN非存在下での検体のOD₄₀₅値-ブランクのOD₄₀₅値])×100%

(倫理面への配慮)

国内血清銀行では血清検体の研究利用について、試料提供者に対し口頭および文書により説明し同意を得ている。本研究は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(承認番号886)。

C. 研究結果

1. 抗PT IgG、FHA IgG抗体価とAI

表1に年齢群ごとの抗PT IgG、抗FHA IgG抗体価およびAI(%)を示した。抗PT IgG抗体価は1-2歳群で最も高く(45.1 IU/ml)、51-60歳群で最も低かった(7.9 IU/ml)。1-2歳群を基準とすると、その他全ての年齢群で有意な抗体価の減少が認められた(図1A)。同様に、抗FHA IgG抗体価も

1-2歳群で最も高く(35.5 IU/ml)、51-60歳で最も低かった(17.1 IU/ml)。抗FHA IgG抗体価は1-2歳群と51-60歳群間でのみ有意な抗体価の差が検出された(図1B)。抗PT IgG、FHA IgGともに1-2歳群と比較すると、3-6歳群では非常に低い抗体価を示した。

次に、抗体の質的評価を加えるため抗PT IgG、FHA IgGの抗原抗体結合力を年齢群別に解析した(表1,図1CD)。抗PT IgGはやはり1-2歳群で最もAIが高く(40.5%)、11-15歳群を除くその他の年齢群では1-2歳群と比較して有意にAIが低かった(26.5-31.9%)。また、3-6歳群で最も低いAIを示した(26.5%)。一方、抗FHA IgGは16-20歳群で最も高いAIを示し(50.4%)、51-60歳群で最も低いAIを示した(39.4%)。また、1-2歳群と比較して7-10歳群および16-20歳群では有意に高いAIを示した。1-2歳群を比較基準とすると、3-6歳群は抗PT IgGのAIが非常に低かったのに対し($P < 0.01$)、抗FHA IgGのAIは同程度であった($P = 0.715$)。

2. 抗体価と抗原抗体結合力の相関

抗PT IgGの抗体価とAIは全体的に正の相関を示した($r_s = 0.498$; $P < 0.01$)。年齢群別解析では、16-20歳群を除いて全ての年齢群で統計的に有意な正の相関を示した(図2, $r_s = 0.288-0.753$)。相関の程度は、1-2、3-6、7-10、11-15歳群で中程度($r_s = 0.508-0.685$)、41-50歳群で強い相関が認められた($r_s = 0.753$)。41-50歳群の例外はあるが、全体的な傾向としては加齢に伴い抗体価とAIの相関の程度が低下していた。

抗FHA IgGの抗体価とAIも全体的に正の相関を示した($r_s = 0.653$; $P < 0.01$)。年齢群別解析では、全ての年齢群で抗体価とAIは有意な正の相関を示した(図3, $r_s = 0.489-0.782$; $P < 0.01$)。特に7-10、11-15、16-20歳群で強い相関を示し($r_s = 0.728-0.782$)、その他の年齢群では中程度の相関を示した($r_s = 0.489-0.652$)。

D. 考察

本研究で、乳幼児期の百日せきワクチン接種直後の年齢である1-2歳群は、抗PT IgG, FHA IgGともに他の年齢群よりも有意に高い抗体価を有することが明らかとなった。抗体の質を評価する指標であるAIも、抗PT IgGについては他の年齢群よりも高い値を示したが、抗FHA IgGに関しては比較的低い値であった。また、3-6歳群では抗PT IgG, FHA IgGともに抗体価・AIが低い値を示した。このことより、乳幼児期のワクチン接種により得られた有効な抗PT IgGが急速に減弱する可能性が示唆された。一方、抗FHA IgGに関しては同様の傾向は認められなかった。

抗原抗体結合力(AI)は、抗体の抗原との親和性の度合いを機能的に評価する指標であり、AIが高い抗体ほど強固な抗原抗体複合体を形成すると考えられている。百日咳菌感染および百日せきワクチン接種によっても、抗PT IgGのAIが上昇することが報告されているが、両者では自然感染により得られた抗体の方がよりAIが高いことが知られている。以前の研究で、抗PT抗体のAIが高いレベルを維持できるのはワクチン追加接種から2年以内であるとの報告があり、我々が本研究で見出した結果もこれに一致する。

抗FHA IgGのAI持続期間に関してはこれまでに研究が行われていないことから、抗FHA IgGのAIが抗PT IgGのAIと同様の挙動を示さなかったことに関しての考察は難しいが、小児において抗FHA IgGは抗PT IgGよりもワクチン接種により誘導されたAIレベルがより長く持続する可能性が考察された。ただし、抗PT IgGに比べるとワクチン接種により誘導された抗FHA IgGは、AIが低いレベルであることから、ワクチン抗原として含まれる

FHAの立体構造などの影響で現行ACVsの接種では十分に質の高いFHA抗体を得るのが難しいという可能性が示唆された。

E. 結論

我が国では、乳幼児期のワクチン接種直後の年齢である1-2歳群と比較して、3-6歳群では抗PT IgGが抗体価・AIともに有意に低いことが明らかとなった。これはワクチン接種により得られた有効な抗PT IgGが急速に減弱する可能性を示唆している。今後国内百日咳患者数を抑制するためには、3-6歳群へのワクチンの追加接種など感染防止策が必要であることが指摘された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, et al. Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to *Bordetella pertussis* in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis. PLoS One 2019; 14(7): e0219255.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(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

表 1. 抗 PT IgG, 抗 FHA IgG の年齢群別抗体価および抗原抗体結合力(AI)

年齢群 (歳)	平均年齢 (歳)	検体数	抗PT IgG抗体		抗FHA IgG抗体	
			IU/mL (95%CI)	AI(%) (95%CI)	IU/mL (95%CI)	AI(%) (95%CI)
1-2	1.4	20	45.1 (31.2-65.3)	40.5 (33.7-48.7)	35.5 (25.2-50.0)	41.8 (35.4-49.4)
3-6	4.5	21	8.2 (4.4-15.3)	26.5 (20.6-34.2)	19.2 (10.9-33.8)	40.4 (31.2-52.3)
7-10	8.7	35	10.4 (6.7-16.1)	29.0 (23.5-35.8)	30.9 (22.0-43.5)	50.0 (43.1-58.0)
11-15	12.6	43	11.5 (8.1-16.5)	30.6 (25.9-36.2)	28.6 (20.1-40.8)	49.1 (43.7-55.1)
16-20	18.2	34	10.4 (7.3-14.8)	31.9 (27.4-37.1)	30.2 (21.1-43.2)	50.4 (43.5-58.3)
21-30	25.5	77	10.1 (7.8-13.0)	30.0 (26.7-33.6)	28.1 (22.8-35.0)	47.3 (43.6-51.4)
31-40	35.4	77	9.1 (6.9-12.0)	30.4 (27.2-34.1)	27.3 (22.2-33.7)	46.5 (42.2-51.3)
41-50	45.3	77	13.0 (9.8-17.2)	28.0 (23.9-32.9)	22.1 (17.5-27.9)	40.9 (37.2-44.9)
51-60	55.3	76	7.9 (5.9-10.5)	29.1 (25.7-33.0)	17.1 (14.0-20.9)	39.4 (36.0-43.2)

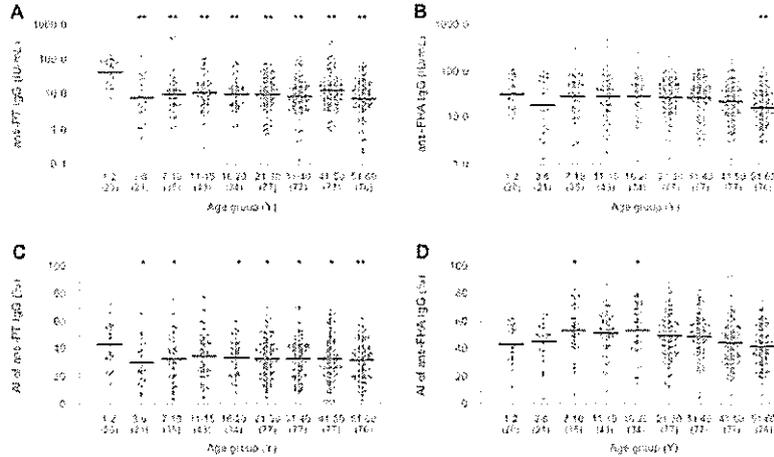


図 1. 1-2 歳群を基準とした各年齢群の抗 PT IgG, 抗 FHA IgG 抗体価および抗原抗体結合力(AI) 1-2 歳群と比較して統計的有意差が認められた年齢群は* ($P < 0.05$)または** ($P < 0.01$)で示した。

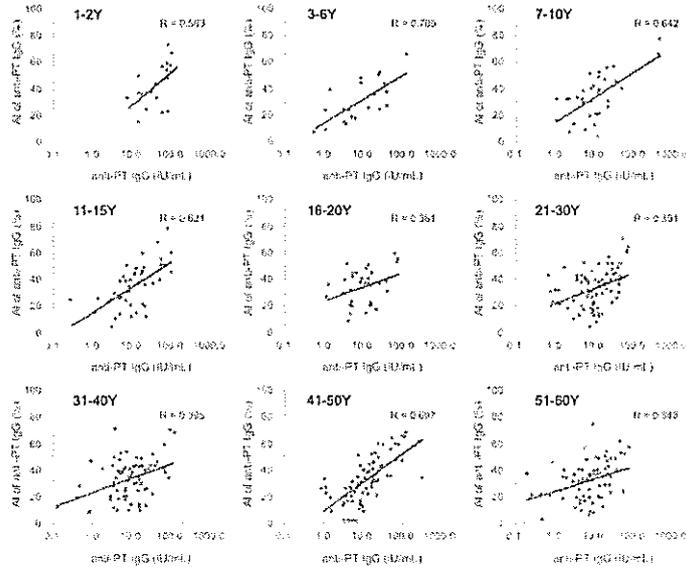


図 2. 抗 PT IgG 抗体価と AI の年齢群別相関解析

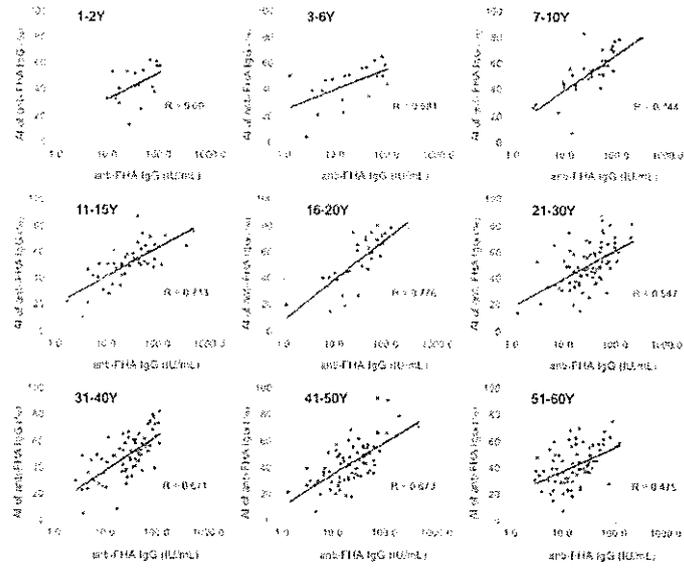


図 3. 抗 FHA IgG 抗体価と AI の年齢群別解析

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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	竹下望	エキスパート たちが教える！ワクチン 【総整理】	日本医事 新報社	東京	2020	

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
Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, et al	Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to Bordetella pertussis in healthy Japanese donors: Assessment for the serological diagnosis of pertussis.	PLoS One	14(7)	e0219255	2019
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

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

2. 研究課題名 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 (H29—新興行政—一般—007)

3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・主任研究官
(氏名・フリガナ) 神谷 元 (カミヤ ハジメ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

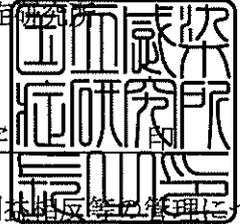
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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 (H29—新興行政—一般—007)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 感染症疫学センター・室長
(氏名・フリガナ) 砂川 富正 (スナガワ トミマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

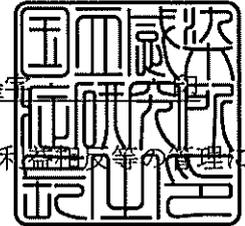
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆幸



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第二部・主任研究官
(氏名・フリガナ) 大塚菜緒・オオツカナオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。