

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エビデンス構築のための研究

令和2年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 神谷 元

目 次

I. 総合研究報告	
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エビデンス構築のための研究	----- 8
神谷 元	
(資料) 分担研究総合報告書百日咳 (疫学)	
(資料) 分担研究総合報告書百日咳 (病原体診断)	
(資料) 分担研究総合報告書インフルエンザ (今後の新興感染症の発生時に備えたサーベイランス戦略と枠組みの開発)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 32
(添付資料) 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (第二版)	

令和2～4年度

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)

総合研究報告書

「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エビデンス構築のための研究」班

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予防接種総括研究官

【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とエビデンスの構築、ならびに政策への反映を目的としている。百日咳の疫学に関しては、正確な国内の百日咳の疫学をCOVID-19の影響も含め明らかにし、保健所単位で百日咳のアウトブレイクを探知できることを示した。精度の高いサーベイランスの維持を目的として行った検査法の評価では、血清抗体価(IgM,IgA)の測定による診断の精度、FHA欠損株の検査法に与える影響やMALDI-TOF MS解析、新たに保険収載されたイムクロマト法について検討した。特にイムクロマト法は、有病率が低い場合に偽陽性が多く発生する可能性が示唆された。インフルエンザに関しては、去のインフルエンザのデータを用いてシーズン中に暫定のインフルエンザワクチンの有効性を正確に算出する条件を検討した。また、COVID-19が定点サーベイランスに移行した場合の状況について検討し、全数サーベイランスと比較し定点当たり報告数は全数の報告数と同様のトレンドを示すことを示した。

分担研究者

大塚菜緒	国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官
砂川富正	国立感染症研究所 実地疫学研究センター センター長

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作成された「百日咳感染症法に基づく医師届出ガイドライン」に基づいて、国の発生動向調査に報告された症例からより百日咳菌による感染者を抽出し、正確な国内の百日咳患者の疫学の把握に努めること、並びにその疫学データから得られる知見に基づいた課題の指摘と解決への検討、提言等を行うことを目的としている。

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つ

正確な疫学情報を得るためには精度の高い検査診断法が用いられなければならない。そこで、本研究では新規百日咳検査法について検査精度の評価を行った。百日咳の検査診断法は大きく分けて①抗体検査、②菌分離および同定、③イムノクロマト法による抗原検査、④遺伝子検査の4種類があるが、近年は新規の検査法が次々と開発されているため、新規の検査法を評価の対象とした。インフルエンザについては、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必要とされている。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、疫学的知見の提出を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 百日咳(疫学)

令和2年度は当初小学校入学前にDTPの追加接種を実施した児童の血液検体を採取し抗体価の時間的推移を検討する予定であったが、COVID-19流行下での実施が困難となったため、COVID-19流行下での国内の百日咳の疫学をまとめた。令和3年度も同様にCOVID-19流行下での百日咳の疫学をまとめたが、その経過中に新規にイムノクロマト法による迅速診断キットが保険収載され、その影響によるアウトブレイクが散見されたため、令和4年度はイムノクロマト法により届けられた百日咳について検討した。

2. 百日咳(病原体診断)

R2年度はノバグノスト百日咳IgA, IgMキットを用いて、DTP追加接種児血清の抗体価測定を行った。また、遺伝子組み換えにより百日咳菌FHA欠損変異株の作製を行った。R3年度は臨床分離株およびFHA欠損変異株を用いて、MALDI微生物同定装置による菌種同定試験を実施した。R4年度は百日咳疑い患者34名に対して、リボテスト百日咳および遺伝子検査LAMP法を適用し、リボテスト百日

咳の精度評価を行うとともに、偽陽性原因の探索研究を行った。

3. インフルエンザ

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考えられたため沖縄県宮古島市にて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(人口のほぼ9割強をカバー)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)を対象とし、患者について得られた情報について記述疫学、ワクチン効果に関する症例対照研究、ワクチン効果の分析に必要な流行状況の指標、定点サーベイランスの質について評価した。

(倫理面への配慮)

百日咳に関しては、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, 1410)。インフルエンザに関しては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

1. 百日咳(疫学)

2020年以降のCOVID-19の流行により百日咳の疫学は2018-19年と大幅に変化した。この変化の中で、就学前児童へのDTP追加接種による学童期患者の減少の意義、成人層の更なる百日咳患者の存在を示唆する所見が得られた。一方、新規保険収載されたイムノクロマト法は現時点では高い偽陽性率が明らかとなり、イムノクロマト法による検

査結果の解釈には注意が必要であることが示唆された。

2. 百日咳(病原体診断)

血清診断法「ノバグノスト百日咳 IgA, IgM」は DPT ワクチン接種による抗体価変動を受けないが、健常児での抗体高値が散見されるため小児百日咳の検査診断適用は見直す必要があると指摘された。MALDI 微生物同定装置は FHA 抗原の産生を欠損した百日咳菌に対して、著しく同定精度が低下することが示された。また、百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」は高い偽陽性率が示された。

3. インフルエンザ

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。地域のインフルエンザワクチンの VE 分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり 10 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。また、定点医療機関に地域の中核病院が含まれる離島において、定点当たり報告数は全数の報告数と同様のトレンドを示しており、定点サーベイランスも定点の設定によっては十分疾病の流行や疾病負荷を捉えることができる可能性が示された。

D. 考察

2020 年以降の COVID-19 の流行により百日咳の疫学は 2018-19 年と大幅に変化した。この変化の中で、就学前児童への DTP 追加接種による学童期患者の減少の意義、成人層の更なる百日咳患者の存在を示唆する所見が得られた。

一方、検査診断の評価に関しては、血清診断法「ノバグノスト百日咳 IgA, IgM」、MALDI 微生物同定装置による菌種同定、抗原検査キット「リボテスト百日咳」はいずれも百日咳の検査診断法として用いる際に注意すべき点があることが指摘された。新規保険収載されたイムクロマト法は現時点では高い偽陽性率が明らかとなり、イムクロマト法による検査結果の解釈には注意が必要であることが示唆された。また、この結果が百日咳サーベイランスへ及ぼす影響が非常に大きいため今後サンプル数やサンプルサイズを拡大し、イムクロマト法の精度評価及び偽陽性原因の探索を継続する必要がある。新規に開発された検査診断法については、臨床知見や評価研究の蓄積により検査精度の実態を明らかにしていく必要がある。

インフルエンザに関しては、強化サーベイランスによって地域のワクチン効果の分析に必要な流行状態の指標として、定点当たり 10 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。この結果から、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ワクチン効果情報が得られる可能性が示唆された。また、定点医療機関に地域の中核病院が含まれる離島において、定点当たり報告数は全数の報告数と同様のトレンドを示しており、定点サーベイランスも定点の設定によっては十分疾病の流行や疾病負荷を捉えることができる可能性が示された。

E. 結論

百日咳、インフルエンザ、ともに患者情報と病原体検査を組み合わせることで、質の高いサーベイランスの実施と、そのデータを用いた研究により正確な疫学の把握による課題の指摘と介入、介入策の評価が実施できることが明らかになった。そのためには検査の質が高く保たれること、検査の実施率を高め、報告まで行うことを徹底することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Wakimoto Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. The First Reported Case of *Bordetella pertussis* Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Feb 7;9(3):ofac020.
- 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症流行下の国内百日咳の疫学のまとめ. 病原微生物検出情報(IASR) Vol. 42 p113-114. 2021年6月号.

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

百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (第二版).

https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_211228.pdf

- 国立感染症研究所. 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学(更新情報) - 2020年疫学週第1週~第53週 - <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11721-2020-1-53.html>
- 国立感染症研究所. 2021年第1週から第52週(*)までにNESIDに報告された百日咳患者のまとめ(2021年第52週週報データ集計時点) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11719-2021-1-52.html>

令和2～4年度
厚生労働行政推進調査事業費補助金(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エビデンス構築のための研究」班

分担研究総合報告書

百日咳(疫学)

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 実地疫学研究センター
	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
	小出健太郎	国立感染症研究所 細菌第二部
	後藤雅貴	国立感染症研究所 細菌第二部
	渡邊佳奈	実地疫学専門家養成コース(FETP)第21期生
	黒澤克樹	実地疫学専門家養成コース(FETP)第22期生
	大森 俊	実地疫学専門家養成コース(FETP)第23期生
	高橋賢亮	実地疫学専門家養成コース(FETP)第23期生
	塚田敬子	実地疫学専門家養成コース(FETP)第23期生
	梶月由香	実地疫学専門家養成コース(FETP)第24期生
	大沼 恵	実地疫学専門家養成コース(FETP)第24期生

【研究要旨】2018年より全数把握疾患として百日咳のサーベイランスが開始された。その結果定点把握疾患サーベイランスでは詳細がわからなかった百日咳の疫学や患者の特徴等が明確になり、百日咳の疾病対策に関する新たな課題が明確になった。研究機関実施中、サーベイランスのデータからより正確な百日咳届け出例を「届け出ガイドライン」に沿って抽出し、国内の百日咳疫学情報をまとめるとともに、全数サーベイランスの利点(アウトブレイクの早期探知、新型コロナウイルスの影響の評価など)や課題(新規診断法のサーベイランスに与える影響など)を評価、分析し、必要な課題に関しては追加で研究を実施した。

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作成された「百日咳感染症法に基づく医師届出ガイドライン」に基づいて、国の発生動向調査に報告された症例からより百日咳菌による感染者を抽出し、正確な国内の百日咳患者の疫学の把握に努めること、並びにその

疫学データから得られる知見に基づいた課題の指摘と解決への検討、提言等を行うことを目的としている。

令和2年2月以降、国内で新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行し、緊急事態宣言の発令や学校閉鎖等の対策により、国民の行動が大幅に変化した。また、行動制限解除後も多くの国民がマスクの着用やソーシャルディスタンスなど、飛沫感染対策を実施した。これらの変化は百日咳の疫学にも影響を及ぼし、当研究班の研究計画も変更せざるを得なかった。

B. 研究方法

令和2年度は当初小学校入学前にDTPの追加接種を実施した児童の血液検体を採取し抗体価の時間的推移を検討する予定であったが、COVID-19流行下での実施が困難となったため、COVID-19流行下での国内の百日咳の疫学をまとめた。令和3年度も同様にCOVID-19流行下での百日咳の疫学をまとめたが、その経過中に新規にイムノクロマト法による迅速診断キットが保険収載され、その影響によるアウトブレイクが散見されたため、令和4年度はイムノクロマト法により届けられた百日咳について検討した。

①サーベイランス情報の解析

2020年1月1日～2022年12月31日までに発生動向調査へ報告された百日咳の症例について、「感染症法に基づく医師届出ガイドライン(第二版)2021年12月28日、国立感染症研究所」(以下ガイドライン)に基づき症例を選別し、ガイドラインの届出基準に合致した症例のみをまとめ、患者の年齢分布や予防接種歴などを中心に記述疫学的手法を用いてまとめた。

【症例定義】

症例定義は以下のように定めた。

- ・感染症発生動向調査の届出基準を使用

- ・検査診断例:百日咳が疑われる症状を有し、表中の検査方法により診断された者

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	
核酸増幅法による病原体の遺伝子の検出(PCR法・LAMP法・その他)	鼻腔、咽頭、気管支などから採取された検体
イムノクロマト法による病原体の抗原の検出	鼻咽頭拭い液
抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意な上昇、血清又は単一血清で抗体価の高値)	

- ・臨床診断例:百日咳が疑われる症状を有し、検査確定例と接触がある者

抗体検出にあたっては、ガイドラインの基準を満たす症例を抽出

- ・単一血清抗体価高値:抗PT-IgG抗体 $\geq 100\text{EU/ml}$ または抗百日咳菌IgMまたはIgA抗体陽性

- ・ペア血清で抗体価の有意上昇

- (1)1回目の抗PT-IgG抗体価 $< 10\text{EU/ml}$ かつ 2回目(1回目から2週間以上の間隔)の抗PT-IgG抗体価 $\geq 10\text{EU/ml}$

- (2)1回目が $10\text{EU/ml} \leq$ 抗PT-IgG抗体価 $< 100\text{EU/ml}$ かつ 2回目(1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が2倍以上

②イムノクロマト法の結果に基づいて報告された百日咳症例の検討

倫理審査承認後の2022年10月以降に、咳嗽や百日咳に特徴的な症状(吸気性笛声、連続性の咳嗽、咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作)を主訴に全国の協力医療機関を受診し、臨床的・疫学的に百日咳が疑われた小児(0歳～15歳)を対象とした。

全国10の協力医療機関において、百日咳疑い患者を対象に、滅菌綿棒を用いて患者の鼻咽頭拭い液(2検体)を採取し、1検体は通常診療の一環として、民間検査会社に百日咳菌LAMP検査を依頼し、残り1検体は協力医療機関で添付文書に従ってリポテスト百日咳(研究班より配布)のイムノクロマト法による抗原検査を実施し、比較研究を行った。イムノクロマト法を実施した残検体を用いて、国立感染症研究所細菌第二部において、DNAを抽出し、各種遺伝子検査(マルチプレックスリアルタイムPCR測定、16S rRNAメタゲノム解析)により、百日咳類縁菌の菌種同定や網羅的な病原体検索を行った。

なお、LAMP 法は、百日咳菌への特異性が高い、リアルタイム PCR 法と同等の検出感度をもつ利点を有すること、一方で、リアルタイム PCR 法は他の *Bordetella* 属菌も検出することがあるため、今回比較研究における基準検査として LAMP 法を対照とした。また、被験者の性別、年齢、初診年月日、検査にかかる情報(検査日、検査結果)、抗菌薬投与の有無、ワクチン接種歴の有無(接種日、製造会社)、受診時の症状(各発症日)、基礎疾患の有無、推定感染原因や感染源の情報を収集した。

(倫理面への配慮)

①について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1410)

C. 研究結果

①サーベイランス情報の解析

1. 2020 年の百日咳疫学

図 1-1 に百日咳全数報告が開始してから現在までの週別患者報告数を示す。サーベイランスを開始した 2018 年は 11,190 人、2019 年は 15,972 人の報告数があったが、2020 年は 2,671 人と報告数が激減した。特に、COVID-19 が本格的に国内で流行し始めた 5 月(第 21 週)ごろ以降、報告患者数は前 2 年と比較し極めて少ない数で推移した。

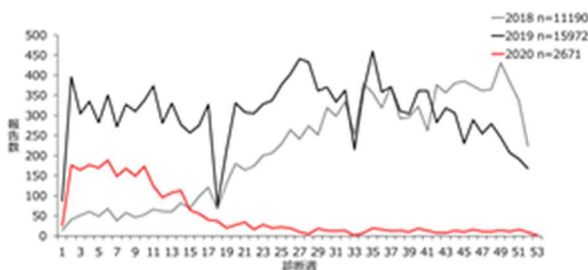


図 1-1. 2018-2020 年のガイドラインに合致した百

日咳報告患者数(診断週別)

2020 年に NESID に報告された百日咳患者は 2,932 例であったが、このうちガイドラインに合致した症例は 2,671 例(91.1%)であった。年齢分布では、5-14 歳の学童期の小児が 1,364 例(51.1%)、20 歳以上の成人は 868 例(32.5%)、30-40 代に緩やかな集積を認めた(図 1-2)。

また、ガイドライン合致例のうち、4 回のワクチン接種歴ありは 51%、5-14 歳に限定すると 83%(1,126/1,364 例)であった。また、生後 6 か月未満の患者が 148 例(5.0%)おり、うち 73.0%はワクチン未接種であった。その生後 6 か月未満患者の推定感染源は、多い順に同胞(39%)、父親(16%)、母親(16%)となっている。

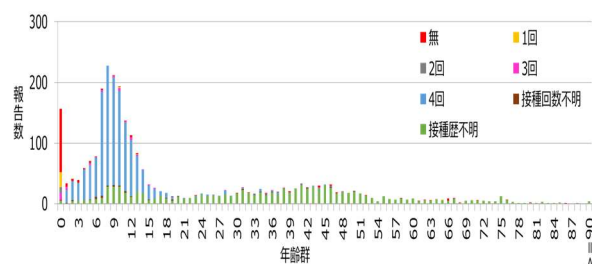
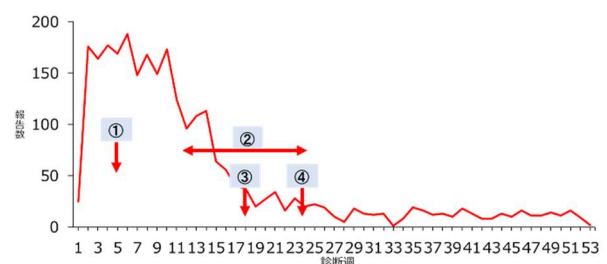


図 1-2. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020 年

2. COVID-19 の流行前後の比較

図 1-3 は 2020 年のガイドライン合致百日咳報告患者数と国内の COVID-19 の主な対応について示している。第 3 週に国内 COVID-19 第 1 例目が探知され、その後第 10 週に小学校から高校まで一斉臨時休校(最長第 22 週まで)が施行され、第 16 週には全国を対象に緊急事態宣言が出され、第 22 週まで続いた。



- ① 3週 新型コロナウイルス感染症 国内1例目確認
- ② 10週 小中学校、高校等が一斉臨時休校（最長22週頃まで）
- ③ 16週 全国を対象に緊急事態宣言
- ④ 22週 緊急事態宣言解除

図 1-3. ガイドラインに合致した百日咳報告患者数、診断週別(2020年)と国内の主な COVID-19 対応

これらの状況を加味し、2020年の報告患者数を第20週までとそれ以降に分けて年齢分布などをまとめたものが図 1-4 である。第20週までの年齢分布は、報告数は少ないものの、過去2年と同様に、学童、0歳児、30~40代の成人に患者の集積が認められた。一方第21週以降は患者数の著減に加え、これまでに見られていた国内百日咳報告患者の年齢分布が崩れ、0歳から40歳代まで報告患者数はほぼ横ばいになっていた。

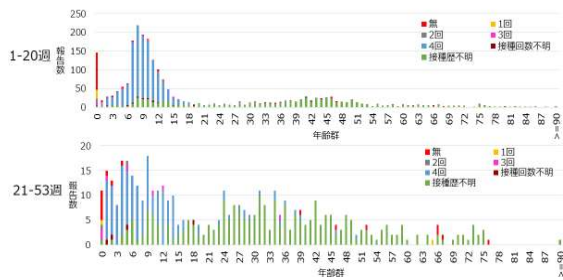


図 1-4. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020年(上:第1~20週まで、下第21~53週)

3. 転帰、合併症

入院例については、2018年が228例(全体の2.0%)、2019年が264例(全体の1.7%)、2020年は45例(全体の1.7%)と大きな変化はなかった。また、2019年同様1例の死亡例を認めた。合併症についても例年とほとんど割合は変化なかったが、肺炎のみ若干上昇した(2018年162例全体の1.4%、2019年172例全体の1.1%、2020年60例全体の2.2%)。

図 1-5 は過去3年の年齢群別の合併症のうち肺炎を合併した患者の報告割合の推移である。過去2年は小児、特に6か月未満からの肺炎合併例の報告割合高かったが、2020年は60歳以上や学童、

30代などが高くなっている。なお、2020年に報告された20歳以上の成人37症例のうち、第15週以降に診断された症例は19例(51%)であった。

2. 2021年の百日咳疫学

2021年も引き続き COVID-19 の流行の影響を受け、

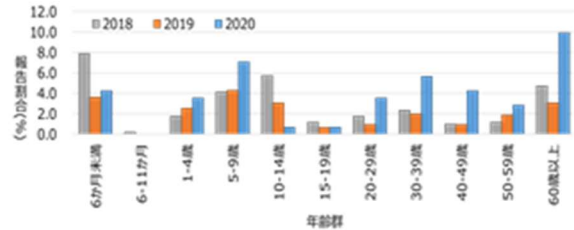


図 1-5. 各年齢群百日咳報告患者数のうち肺炎の報告割合、2018年-2020年

報告患者数は低かった。一方で、イムノクロマト法が新たに保険収載され、届け出基準の診断方法として追加された(それに伴い、2021年12月28日、ガイドラインを第二版にアップデートした)。

2021年1月4日から2022年1月2日まで(2021年第1週から第52週まで)に感染症発生動向調査(NESID)へ746例の百日咳の報告があった。そのうち、感染症法上の届出基準を満たし、かつ、「感染症法に基づく医師届出ガイドライン第二版(以下、届出ガイドラインと略す。)において示された基準の考え方に合致するとみなされた患者は712例(95%)であった。

百日咳患者の年齢分布並びにワクチン接種回数を図 2-1 に示す。初回ワクチン接種前の時期を含む6か月未満児(2%)、1歳をピークとした1歳から5歳未満までの小児(25%)、6歳をピークにした5歳から15歳未満までの学童期の小児(23%)、さらには小児科定点報告では把握できていなかった20~30代の成人(25%)においても患者が散見された。全体の45%に当たる320例に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84%(139/165例)であった。

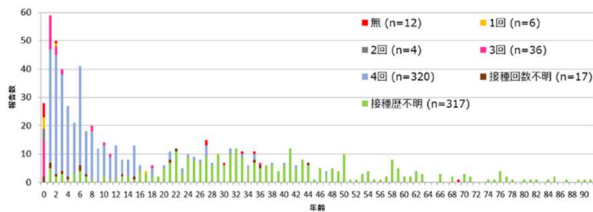


図 2-1 百日咳症例の年齢分布と予防接種歴 (2021 年第 1～52 週): n=712*

*百日咳感染症法に基づく医師届出ガイドライン (第二版)の症例定義を満たした症例のみを抽出

検査診断方法について複数の検査方法の記載がある場合、診断の確からしさに基づいて分離同定 > 遺伝子検査 > ペア血清 > 単一血清抗体価高値、の順に一つの診断方法を選択した (イムノクロマト法は百日咳菌以外の *Bordetella* 属細菌に交差するため、今回の更新情報ではイムノクロマト法以外の診断方法を優先した)。そのうち、全届出症例 746 例では、単一血清抗体価高値が 67%、次いでイムノクロマト法が 28%であった (図 2)。

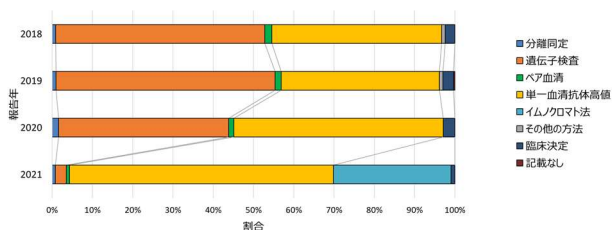


図 2-2. 届出ガイドラインに合致した百日咳報告患者の診断方法別割合、2018 年-2021 年

(複数の検査方法の記載がある場合、下記の順に 1 つの診断方法を決定: 分離同定 → 遺伝子検査 → ペア血清 → 単一血清抗体高値 → イムノクロマト法 → 臨床決定)

②イムノクロマト法の結果に基づいて報告された百日咳症例の検討

2022 年 10 月～2022 年 12 月に百日咳疑いと診断され、本研究に同意された 34 名を被験者とした。本研究には国内 10 医療機関に研究協力を依頼したが、令和 4 年度の研究期間内に上記百日咳疑

い患者を診察したのは 5 医療機関 (5 都道府県) であった。34 検体のうち、イムノクロマト法では 21 検体が陽性、13 検体が陰性と判定された。一方、百日咳菌 LAMP 法では全て陰性となり、百日咳菌 DNA は検出されなかった。

表 3-1 にイムノクロマト法と百日咳菌 LAMP 法の相関を示した。百日咳菌 LAMP 法の結果を基準とした場合、イムノクロマト法の偽陽性率は 61.8% (21/34) と算出された。百日咳菌 LAMP 法陽性と判定された者を感染者、陰性と判定された者を非感染者とした場合、有病率は 0% (0/34) となった。感度は N/A、特異度は 38% (13/34)、陽性的中率は 0% (0/21) であり、イムノクロマト法と LAMP 法の相関は非常に低い結果となった。

表 3-1. イムノクロマト法 (リボテスト百日咳) と百日咳菌 LAMP 法の相関

		百日咳菌 LAMP 法		合計
		陽性	陰性	
イムノクロマト法 (リボテスト 百日咳)	陽性	0	21	21
	陰性	0	13	13
合計		0	34	34

一方、リボテスト百日咳の事前評価 (添付文書) によると、リアルタイム PCR 法と比較したイムノクロマト法の感度と特異度は、それぞれ 86.4% (19/22)、97.1% (168/173) であり、高い相関性を示していた。表 3-2 に本研究におけるイムノクロマト法陽例と陰性例の基本属性を示す。陽性例は、男性 14 例 (67%)、年齢中央値 4 歳 (四分位範囲 3-5 歳、範囲 1-12 歳)、ワクチン接種歴は、すべて 3 回以上接種済であった。発症から検査までの日数は、中央値 4 日 (四分位範囲 3-7 日、範囲 1-21 日) であった。症状 (重複あり) は、持続する咳 95%、夜間の咳き込み 90%、連続性の咳嗽 81%、嘔吐 24%、吸気

性笛声 10%であった。無呼吸発作はみられなかった。基礎疾患を有する患者は 81%(17/21)、さらに基礎疾患(喘息)を有する患者は 76%(17/21)であった。また、地域別では、福島県が 90%と最も多くみられたが、大阪府や三重県からも確認された。陰性例は、男性 7 例(54%)、年齢中央値(四分位範囲 4-7 歳、範囲 0-9 歳)、ワクチン接種歴は、すべて 3 回以上接種済であった。発症から検査までの日数は、中央値 4 日(四分位範囲 3-7 日、範囲

		リボテスト陽性 n=21		リボテスト陰性 n=13	
		n	割合	n	割合
性別	男性	14	67%	7	54%
年齢, 歳 (中央値[四分位範囲], [範囲])		4	[3-5], (1-12)	5	[4-7], (0-9)
年齢群	0 歳	0	0%	1	8%
	1-5 歳	16	76%	7	54%
	6-12 歳	5	24%	5	38%
ワクチン接種歴	4 回接種	17	81%	12	92%
	3 回接種	4	19%	1	8%
	2 回接種	0	0%	0	0%
	1 回接種	0	0%	0	0%
	未接種	0	0%	0	0%
発症日-検査日(中央値[四分位範囲], [範囲])		4	[3-7], (1-21)	4	[3-7], (1-39)
症状(重複あり)	持続する咳	20	95%	12	92%
	夜間の咳き込み	19	90%	10	77%
	連続性の咳嗽	17	81%	4	31%
	嘔吐	5	24%	2	15%
	吸気性笛声	2	10%	2	15%
	無呼吸発作	0	0%	0	0%
基礎疾患	あり	17	81%	6	46%
	あり(喘息)	16	76%	5	38%
協力医療機関地域	福島県	19	90%	7	54%
	滋賀県	0	0%	3	23%
	大阪府	1	5%	1	8%
	兵庫県	0	0%	2	15%
	三重県	1	5%	0	0%

表 3-2. イムノクロマト法陽性例と陰性例の基本属性

1-39 日)であった。症状(重複あり)は、持続する咳 92%、夜間の咳き込み 77%、連続性の咳嗽 31%、嘔吐 15%、吸気性笛声 15%であった。無呼吸発作はみられなかった。基礎疾患を有する患者は 46%(6/13)、さらに基礎疾患(喘息)を有する患者は 38%(5/13)であった。また、地域別では、陽性例と同様に福島県が 54%と最も多くみられたが、滋賀県、大阪府、兵庫県からも確認された。陽性例と陰性例を比較して、性別や年齢に大きな違いは認められず、すべての被験者が 3 回以上のワクチン接種歴があり、百日咳様の臨床症状を呈していた。基礎疾患は、陽性例の方においてやや高い割合で確認された。

図 3-1 に本研究における被験者のリボテスト結果別の発症日別発生状況を示す。発生状況に特徴はみられなかった。

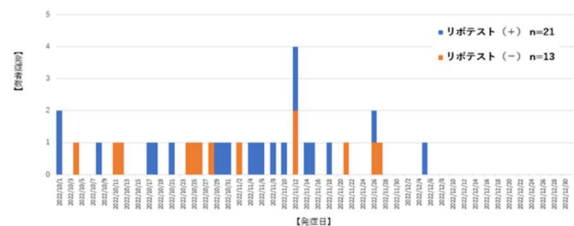


図 3-1: 被験者のリボテスト結果別発生状況、2022 年 10 月 1 日~12 月 31 日 (n=34)

D. 考察

COVID-19 流行下の百日咳のサーベイランス結果は流行前と比較し大きく異なっていた。全体の患者数の減少は、COVID-19 に対する集団、個人での感染対策の実施が百日咳の感染伝播に影響を及ぼした可能性があったが、最も患者数が多い年齢がこれまでの学童期と異なり 1~2 歳児となっており、非常に多くの患児が 4 回の 4 種混合ワクチンを接種しており、通常であればワクチンの効果に懸念を抱かなくてはならないような状況である。

現時点では、小児においても学校閉鎖やマスク着用などの感染対策の効果が学童に多く影響を及ぼ

したため、結果として乳幼児が多くなっていると考えられる。また、新しく保険収載されたイムノクロマト法の検査実施率が乳幼児の年代において非常に高くなっており、真の百日咳患者の疫学の変化なのか、新たな検査導入による見かけ上の変化なのか判断が必要である。

イムノクロマト法による診断に対して注目した理由は、これまでの百日咳は地域流行があるとその地域の医療機関から一斉に百日咳の報告が認められるが、2021年の報告ではある特定の医療機関からイムノクロマト法で報告されているケースが急増していたからである。本研究において、イムノクロマト法は、LAMP法を標準検査法とした場合、高頻度で偽陽性(61.8%)が確認された。偽陽性が生じるメカニズムとして、検体の性質(粘性物質)による影響、患者検体中に含まれる抗マウス抗体 HAMAs による非特異反応、他の病原体による交差反応などが考えられるが、現時点では特定できていない。イムノクロマト法陽性例と陰性例では疫学情報に大きな違いは認められなかった。

今回の調査では LAMP 法で陽性となった検体が含まれていなかったことから、流行期も含めた検討が必要であるが、非流行期など事前確率が低いことが想定される場合、イムノクロマト法陽性は必ずしも百日咳菌感染を意味しない可能性が高いことを念頭に置き、LAMP 法などの検査結果や臨床症状等も考慮して総合的な判断が必要である。百日咳を疑った際はまず遺伝子検査を実施し、感染経路や LAMP 法等から地域流行やアウトブレイク探知時のような有病率の高い場合にイムノクロマト法を使用することは有効な可能性がある。

E. 結論

2020年以降の COVID-19 の流行により百日咳の疫学は 2018-19年と大幅に変化した。この変化の中で、就学前児童への DTP 追加接種による学童期患者の減少の意義、成人層の更なる百日咳患

者の存在を示唆する所見が得られた。

一方、新規保険収載されたイムノクロマト法は現時点では高い偽陽性率が明らかとなり、イムノクロマト法による検査結果の解釈には注意が必要であることが示唆された。また、この結果が百日咳サーベイランスへ及ぼす影響が非常に大きいため今後サンプル数やサンプルサイズを拡大し、イムノクロマト法の精度評価及び偽陽性原因の探索を継続する必要がある。

<協力医療機関一覧>

森 秀樹(森小児科医院)、西藤 成雄(西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック)、中村 豊(ゆたかこどもクリニック)、飯泉 哲哉(いいずみファミリークリニック)、久保田 恵巳(くぼたこどもクリニック)、梅本 正和(うめもとこどもクリニック)、菅谷 明則(すがやこどもクリニック)、大久保 俊樹(大久保クリニック)、中山 栄一(レーブ子どもクリニック)、黒木 春郎(外房こどもクリニック)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 国立感染症研究所. 新型コロナウイルス感染症流行下の国内百日咳の疫学のまとめ. 病原微生物検出情報(IASR) Vol. 42 p113-114. 2021年6月号.

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

- ・ 百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライ

ン(第二版).

https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_211228.pdf

- 国立感染症研究所.全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学(更新情報) -2020 年疫学週第 1 週～第 53 週-
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis->

[m/pertussis-idwrs/11721-2020-1-53.html](https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11721-2020-1-53.html)

- 国立感染症研究所. 2021 年第 1 週から第 52 週(*)までに NESID に報告された百日咳患者のまとめ(2021 年第 52 週週報データ集計時点) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11719-2021-1-52.html>

「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エビデンス構築のための研究」班

分担研究総合報告書

百日咳(病原体診断)

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	小出健太郎	国立感染症研究所	細菌第二部
	後藤雅貴	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】百日咳の検査診断法について精度評価を行った。血清診断法「ノバグノスト百日咳IgA, IgMキット」は百日せきワクチン接種による抗体価の上昇は認められなかったが、健常児でも高頻度で抗体高値が検出されたことから小児百日咳診断への本検査キットの適用は見直しが必要であることが指摘された。また、MALDI微生物同定装置はFHA抗原を欠損した百日咳菌に対する同定精度が低く注意が必要であることが示された。百日咳抗原キット「リボテスト百日咳」は偽陽性率が高いことが示され、ある種の病原細菌および抗マウスIg (HAMA) が当該キットで交差反応を引き起こす可能性が指摘された。

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。感染症法における百日咳患者届出の検査診断法は大きく分けて①抗体検査、②菌分離および同定、③イムノクロマト法による抗原検査、④遺伝子検査の4種類があるが、近年は新規の検査法が次々と開発されている。百日咳の国内サーベイランスは、2018年1月から検査診断に基づく全数報告システムを取り入れたが、正確な疫学情報を得るためには精度の高い検査診断法が用いられなければならない。そこで、本研究では新規百日咳検査法について検査精度の評価を行った。

血清診断法「ノバグノスト百日咳 IgA, IgM キット」は、これまでの研究で①特異度は高いが感度が低い、②被験者の年齢が抗体価に影響する、という知見が得られていた。本キットはさらに「測定抗体価が百日せきワクチン接種の影響を受けない」こと

を一つの利点としているため、本研究では DPT 接種が本診断キットで測定される抗体価に与える影響を評価した。百日咳菌が臨床分離された場合、菌種同定試験が必須となる。百日咳菌を含む *Bordetella* 属細菌は、16S rRNA 遺伝子配列の類似性が高く、質量分析計による菌種鑑別が困難であるとされてきた。本研究では、臨床現場で百日咳菌 FHA 欠損株の菌種同定が難渋した事例を受けて、MALDI 微生物同定装置による百日咳菌 FHA 欠損株の同定精度を検証した。また、疫学調査により、百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」を診断に用いた特定の医療機関から、百日咳患者の集積が探知された。そこで本抗原検査キットの精度評価を目的に、百日咳疑い患者に対して本キットと遺伝子検査 LAMP 法を適用し、検査結果の比較を行った。また、偽陽性原因となる病原体およびその他の物質の探索を合わせて実施した。

B. 研究方法

1. 血清検体

本研究班で別に実施した DPT 追加接種臨床試験 (DPT-5-BST) に参加した就学前児童 (5~6 歳、113 名) の血清を用いて抗体価の変動を調査した。DPT 接種歴が 4 回あり基礎疾患などのない就学前児童をリクルートし、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 年後の血清を採取した。

2. 抗百日咳菌 IgA, IgM 抗体価測定

ノバグノスト百日咳/IgA とノバグノスト百日咳/IgM キット (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) 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。

3. 菌株

百日咳菌ワクチン株 Tohama I, 百日咳菌ストレプトマイシン耐性株 TSm^r, 百日咳菌 FHA 欠損変異株 TSm^rΔfhaB, 百日咳菌臨床分離株 5 株 (BP267, BP374, BP394, BP579, BP611) は、30 μg/mL ストレプトマイシン含有または不含の 15% 馬脱繊維血加ボルデジャング寒天培地に塗布し、36°C で 4 日間生育させた。

4. MALDI 微生物同定装置による菌種同定試験

菌種同定試験には Microflex NID-1 Biotyper (ブルカー社) を用いた。シングルコロニーをターゲットプレート上の所定のウェルに塗布し、HCCA マトリックスを 1 μl 添加した。内部標準物質には Bacterial Test Standard (ブルカー社) を用いた。マトリックス液が乾燥したのち直ちに装置で解析を行った。操作は MALDI Biotyper v3.1 ソフトウェアにより行い、スペクトル解析には MALDI Biotyper Library (MBT Compass Library, BDAL#7854) を適用した。

5. リボテスト評価における被験者

百日咳疑いと診断された 34 名を被験者とした (5 ヶ月~12 歳 2 ヶ月、中央値: 4 歳 10 ヶ月)。本

研究には国内 10 医療機関に研究協力を依頼したが、令和 4 年度の研究期間内に上記百日咳疑い患者を診察したのは 3 医療機関であった。なお、すべての被験者が百日咳様の咳嗽症状を呈していた。

6. リボテスト百日咳

被験者からキット付属の綿棒を使用して鼻咽頭ぬぐい液を採取し、添付文書に従い綿棒付着抗原の抽出を行った。調製試料をイムノクロマトグラフィーカセットに滴下し (4 滴)、15 分間室温で静置したのち目視判定を行った。なお、検査は各医療機関で実施された。

7. 16S rDNA 解析

リボテスト陽性検体 (n=21) の検査残液から精製した DNA を用いて、16S rDNA 解析 (細菌叢解析) を行った。16S rRNA 遺伝子 (16S rDNA) の V3-V4 可変領域を PCR 増幅し、次世代シーケンサー Miseq (イルミナ) によるシーケンス解析に供試した。得られたリードデータを OTU (operational taxonomic unit) により分類し、検体に含まれる菌種の帰属および菌叢構成種を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究では、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, 1410)。

C. 研究結果

1. DPT 接種のノバグノスト百日咳への影響

DPT 接種に伴う抗百日咳菌 IgA, IgM 判定値の変動を表 1 に示した。抗百日咳菌 IgA を指標にした場合、百日咳陽性値を示す人の割合が、DPT 接種前は 3.5% であったのに対し、接種 1 ヶ月後には 8.8% (2.5 倍) に上昇することが明らかとなった。また、接種 1 ヶ月後に陽性または判定保留域の抗体価を示す割合は 11.5% であった。

抗百日咳菌 IgM を指標とした場合は、抗体価

の変動と同じく、判定値においても DPT 接種の影響は認められなかった。本研究班では以前、抗百日咳菌 IgM を指標にした場合は健常人であっても若年層で抗体価が高くなる傾向があることを見出していたが、(平成 30 年度神谷班)、本研究でも同様の傾向が認められた。被験者である 5~6 歳児では DPT 接種前でも 18.6%が百日咳陽性と判定される抗体価を示した。また、陽性または判定保留域の抗体価を示す割合が被験者の約 50%に達していた。

2. MALDI 微生物同定装置による百日咳菌 FHA 欠損株の菌種同定精度

臨床分離百日咳菌 FHA 欠損株 5 株はいずれも score value >2.00 の高い精度で *B. bronchiseptica* と判定される確率が 50%を越えていた(図 1)。特に、BP267 に至っては供試したシングルコロニー全てが *B. bronchiseptica* と誤同定され、その score value は種レベルの信頼性が期待できるとされる 2.34 であった。

次に、FHA 欠損が菌種同定精度の低下に影響することを確認するため、FHA を産生する Tohama I 株から遺伝子組み換えにより $\Delta fhaB$ 株 (TSM^r $\Delta fhaB$) を作製して Biotyper による菌種同定試験に供試した。親株 Tohama I、TSM^r はいずれも 70%の頻度で百日咳菌と同定されたが、30%は *B. bronchiseptica* と誤同定され、両者の同定スコアはいずれも高値を示した (score value 2.20~2.31)。一方、FHA を欠損させた TSM^r $\Delta fhaB$ では供試した全てのシングルコロニーが *B. bronchiseptica* と誤同定され、同定スコアも 2.27 と高い値を示した。以上のことから、Biotyper による百日咳菌の菌種同定試験では、FHA を欠損することにより同定精度が低下することが明らかとなった。

3. リボテスト百日咳の性能評価

百日咳疑い患者 34 名から得られた検体について、リボテスト百日咳と LAMP 法の比較解析を行った。34 検体のうち、リボテスト百日咳では 21 検体が陽性、13 検体が陰性と判定された。一方、百日咳

菌 LAMP 法では全て陰性となり、リボテスト百日咳の偽陽性率は 61.8%と算出された。リボテスト百日咳で偽陽性を引き起こす病原体検索のため、16S rDNA 解析を実施した(図 2)。その結果、キットが標的とする L7/L12 配列が *Bordetella* 属菌と類似する 5 菌属 (*Streptomyces*, *Derxia*, *Parasutterella*, *Providencia*, *Turicibacter*)、リボテスト陽性検体で検出頻度が高い細菌属として 2 菌属 (*Pandora*, *Dolosigranulum*) が同定された。一方、患者検体中に抗マウス Ig (HAMA) が含まれると、マウス抗体を利用したイムノクロマト法で偽陽性を引き起こすことが報告されている。そこで、リボテスト残検体の HAMA 抗体価を測定したところ、リボテスト陽性/*Bordetella* 属 DNA 陰性の 1 検体でリボテスト陽性となりうる濃度の HAMA が検出された。

D. 考察

抗百日咳菌 IgA は DPT 接種により若干の抗体価上昇が認められたが、ワクチン接種の影響は非常に小さいものであった。被験者全体としては接種 1 ヶ月後に 1.3 倍の抗体価上昇を認めたが、上昇率には個人差が観察された(0.4~19.2 倍)。今回の治験に使用された DPT ワクチン(阪大微生物病研究会, トリビック)には百日せきワクチン抗原として精製 PT および FHA が含有されている。従って、本 DPT ワクチンの接種で抗 PT IgA および抗 FHA IgA の上昇が生じるため、ノバグノスト百日咳/IgA キットでもこれらが総合的に検出され抗百日咳菌 IgA の上昇に反映されていると考えられた。抗百日咳菌 IgM は DPT 接種の影響が認められなかった。しかし、ノバグノスト百日咳/IgM キットは測定抗原として百日咳菌全菌体を用いているため、DPT 接種後に抗百日咳菌 IgM が上昇しなかった理由が、①非特異抗原の存在による抗 PT IgM、抗 FHA IgM の上昇阻害の為なのか、②真に DPT 接種では IgM 抗体価が上昇しない為なのか、判別することができなかった。

MALDI 微生物同定装置 Biotyper は、百日咳

菌が FHA 抗原の産生を欠損すると菌種同定精度を著しく低下させ、百日咳菌を類縁菌 *B. bronchiseptica* と誤同定する確率が上昇することが明らかとなった。各々の菌株で検出されたピークを比較したところ、Tohama I と TSm^r で存在する 5,544 m/z のピークが FHA 欠損変異株 TSm^rΔfhaB では消失していることが判明した。当該ピークの消失が百日咳菌と *B. bronchiseptica* の鑑別を困難にする要因であることが考察された。また、MALDI 微生物同定装置による菌種同定が難渋した場合でも、代替試験による菌種の鑑別が必要となる。遺伝子検査法である百日咳菌 LAMP 法および 4Plex リアルタイム法は FHA 欠損の影響を受けず菌種同定が可能であることが確認されたが、従前より使用されていた百日咳菌抗血清を用いたスライド凝集法は同定精度が低い。百日咳菌の菌種同定が困難な場合には、これら遺伝子検査法の使用が推奨される。

E. 結論

血清診断法「ノバグノスト百日咳 IgA, IgM」、MALDI 微生物同定装置による菌種同定、抗原検査キット「リボテスト百日咳」はいずれも百日咳の検査診断法として用いる際に注意すべき点があること

が指摘された。新規に開発された検査診断法については、臨床知見や評価研究の蓄積により検査精度の実態を明らかにしていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wakimoto Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. The First Reported Case of *Bordetella pertussis* Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2022 Feb 7;9(3):ofac020.

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. DPT 接種と抗百日咳菌 IgA, IgM を指標とした判定値の変動

	抗百日咳菌 IgA			抗百日咳菌 IgM		
	接種前	接種 1 ヶ月後	接種 1 年後	接種前	接種 1 ヶ月後	接種 1 年後
GMT (NTU)	2.9	3.7	2.2	8.2	8.1	8.5
GMT fold-increase	-	1.3	0.8	-	1.0	1.0
陽性 (%)	3.5	8.8	2.7	18.6	15.9	24.8
判定保留 (%)	1.8	2.7	0.9	29.2	27.4	23.9
陰性 (%)	94.7	88.5	96.5	52.2	56.6	51.3
陽性+判定保留 (%)	5.3	11.5	3.5	47.8	43.4	48.7

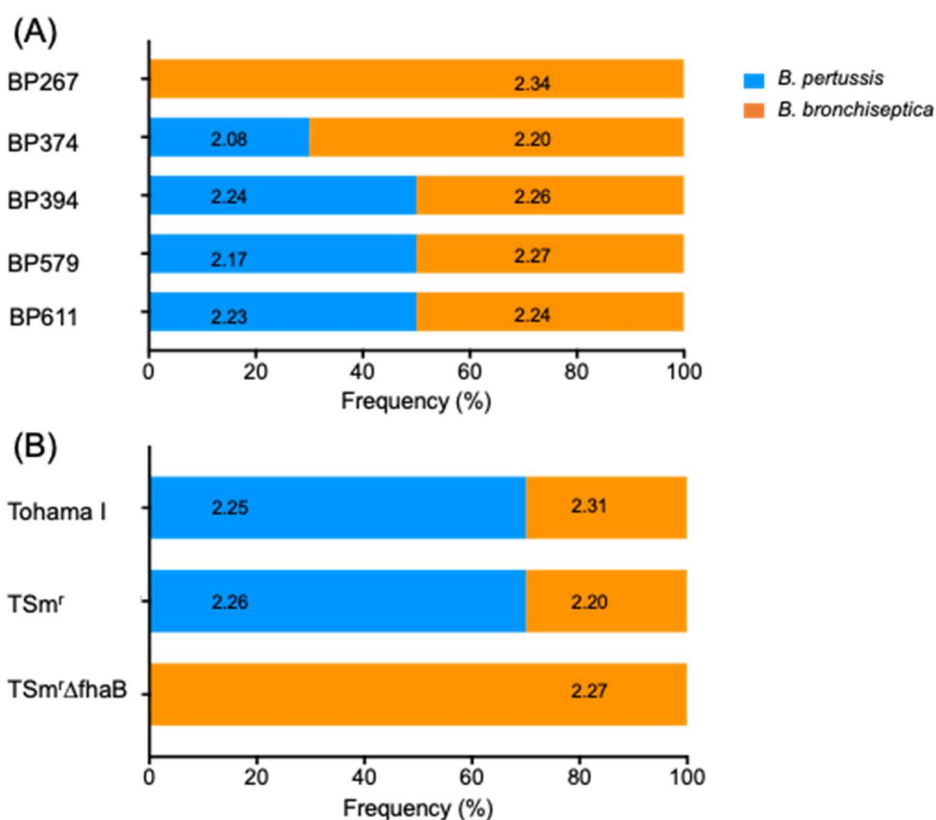


図 1. MALDI Biotyper による百日咳菌の菌種同定結果

各菌株 10 コロニーを供試し、百日咳菌または気管支敗血症菌と判定された頻度を示した。数字は同定スコアの平均値。(A)百日咳菌 FHA 欠損株 (B)*fhaB* 遺伝子破壊株およびその親株(Tohama I, TSm^f)

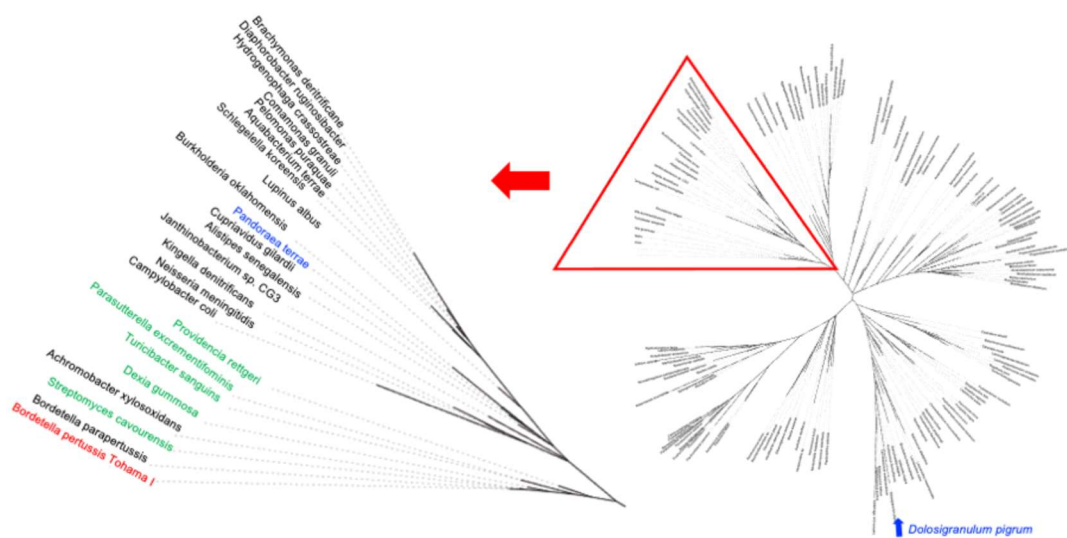


図 2. リボテスト陽性検体から検出された 143 細菌属の系統樹解析

代表的な菌種の L7/L12 アミノ酸配列に基づき最尤推定法による系統樹解析を行った。百日咳菌 Tohama I (赤色) を含む *Bordetella* 属との L7/L12 類似性が高い 5 菌種を緑色、リボテスト陽性検体で高い検出頻度を示した 2 菌種を青色で示した。

令和2～4年度
厚生労働行政推進調査事業費補助金(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エビデンス構築のための研究」班

分担研究総合報告書

インフルエンザ

(今後の新興感染症の発生時に備えたサーベイランス戦略と枠組みの開発)

研究分担者	砂川富正	国立感染症研究所 実地疫学研究センター
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
	小林祐介	国立感染症研究所 感染症疫学センター
	中下愛実	国立感染症研究所 実地疫学研究センター
	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
	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行いワクチンの効果の評価を行った。2020/21、21/22シーズンはCOVID-19流行のためインフルエンザの患者数が激減したため患者数が少なく、評価ができなかったため、インフルエンザの代替としてCOVID-19を用いて定点サーベイランスについて評価を行った。

A. 研究目的

季節性インフルエンザのサーベイランスは、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て、

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。

また、2022年2月、全国的に新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の報告数の急速な増加が続いたことにより、医療機関、保健所ともに業務がひっ迫し、それまでの全数把握サーベイランスの継続が困難となった。このような状況下で、サーベイランスシステムの全数から定点への移行が課題として挙げられていた。しかしながら、2022年4月時点において、定点の設定を含む実施方法については確定していなかった。本研究では、宮古保健所管内におけるCOVID-19の発生状況について、インフルエンザ定点によりトレンドの把握が可能であるか、定点の変更により、トレンドをより正確に把握することが可能であるかを検討した。

B. 研究方法

1. 調査地域

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。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と考えられた。以上より本研究の実施地域を沖縄県宮古島市とした。(宮古島市:2019年1月1日時点の推計人口は51,449人)。

2. インフルエンザ強化サーベイランス

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(人口のほぼ9割強をカバー)。研究協力機関において、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)を対象とし、患者について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)を行った。

3. ワクチン効果に関する症例対照研究

2018年44週~2019年第12週に研究協力機関を受診しインフルエンザ迅速診断検査を行った患者計3,508人のうち、生後6ヶ月以上の者のうち、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査を行い陽性A型であった者を症例、発熱が38度以上あり、インフルエンザ迅速診断検査を行い陰性であった者を対象としてオッズ比(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し、 $Vaccine\ effectiveness(VE)=(1-OR)\times 100\%$ として算出した。

4. ワクチン効果の分析に必要な流行状態の指標の検証

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。

5. 定点サーベイランスの評価

沖縄県宮古保健所が所有する、保健所管内のCOVID-19患者リストを用いて、インフルエンザ定点医療機関4施設(小児定点_A、小児定点_B、内科定点_C、内科定点_D)と島内全体との届出状況

のトレンドを比較した。対象は、2021 年第 9 週から 2021 年第 48 週の期間に、宮古保健所管内の居住者で、宮古保健所管内・管外の医療機関で COVID-19 と診断され発生届の届出が行われた者とした。トレンドの比較は 5 つの年齢群(15 歳未満、15～29 歳、30～49 歳、50～64 歳、65 歳以上)にわけて行った。インフルエンザ定点、小児科定点の報告数については、施設数で除した定点あたり報告数を用いた。届出数の多い小児科標ぼう 2 施設(小児定点_A、医療機関_m)、内科標ぼう 2 施設(医療機関_e、医療機関_f)の 4 施設を定点(案)として、全数と推移を比較した。

(倫理面への配慮)

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

1. 2018/19 シーズンの宮古島市におけるインフルエンザの流行状況

図 1 に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を示した。陽性数、陽性率ともに、2019 年第 2 週から 4 週にかけて、ピークになったと考えられる。

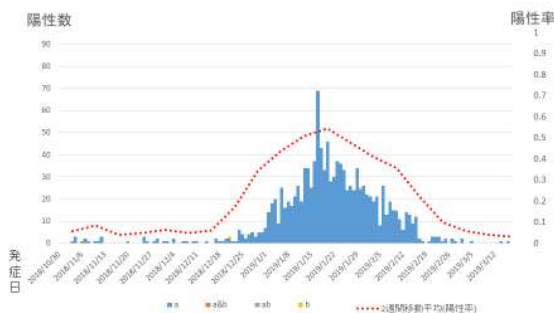


図1. 沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線及び陽性率の推移。(2018 年第 44 週～2019 年第 12 週) n=1218(陽性数)

次に、全 7 医療施設にて、インフルエンザ迅速診断検査を行った患者、3508 例についての特性をまとめた(表1)。陽性が 1218 例、陰性が 2288 例であった。性別は陽性、陰性ともに、男女の差は特に見られなかった。年齢は、陽性例は中央値が 16 歳、陰性例は 28 歳であり、やや陰性例のほうが、年齢中央値が高かった。年齢群について、65 歳以上の割合が、陽性例とくらべて、陰性例では大きかった。体温については、どちらも 38℃半ば程度で、特に差は認められなかった

表1. 迅速診断検査を行った患者の概要 (n=3508)

	陽性 (n=1218)	陰性 (n=2288)	不明 (n=2)
性別(男) ^a	656/1218(53.9%)	1202/2288(52.5%)	
年齢 ^b	16.1(0-98)	28.0(0-100)	
年齢群 ^c			
6か月未満	8(0.7%)	27(1.2%)	
6か月～12歳	467(38.3%)	785(34.3%)	
13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(℃) ^d	38.6(±0.85)	38.4(±0.86)	

^a度数(%)^b中央値(範囲) ^c平均(標準偏差)
^d宮古病院、徳洲会病院、下地診療所、きしもと内科、ひが小児科、いけむら小児科、うむやすみやあす・ん診療所

2. ワクチン効果に関する症例対照研究

ワクチン効果の分析を行うために、2018 年第 44 週から 2019 年第 12 週までの患者、3508 人から、解析対象を図 2 のように選出した。まず宮古保健所の注意報、警報が出ていた、2019 年第 1 週から第 6 週までの患者に限定し、発熱が 38℃以上の患者で、さらに、生後 6 か月未満・B 型・ワクチン接種歴などの記入漏れの患者を除外し、1060 人の解析対象者が選定された。

解析対象者について



図2. ワクチン効果解析対象者の選出方法

解析対象者 1060 人の特性を表 2 にまとめた。陽性例、陰性例に性差はなく、年齢は、陽性例は中央値が 12.8 歳、陰性例は 10.7 歳であり、どちらも小児が多くなっていた。体温については、特に差はなく、ワクチン接種回数については、陽性例のほうが、陰性例に比べて、ワクチンを打っていない割合が若干多かった。

表2. ワクチン効果分析における解析対象者 1060 人の属性

	陽性 (n=613)	陰性 (n=447)
性別[男] ^a	327/613(53.3%)	242/447(54.1%)
年齢 ^b	12.8 (0-89)	10.7 (0-95)
年齢群 ^a		
6か月-12歳	310(50.6%)	248(55.5%)
13歳-17歳	127(20.7%)	30(6.7%)
18歳-64歳	154(25.1%)	138(30.9%)
65歳以上	22(3.6%)	31(6.9%)
体温[°C] ^c	38.9 (±0.63)	38.7 (±0.57)
ワクチン接種回数 ^a		
0回	414(67.5%)	256(57.3%)
1回	118(19.2%)	110(24.6%)
2回	81(13.2%)	81(18.1%)

^a度数(%) ^b中央値(範囲) ^c平均(標準偏差)

※全7医療機関

解析対象者にたいして、年齢群別にワクチン効果を分析した結果を表 3 に示す。ワクチン接種回数を考慮せずに、ワクチン効果を分析した結果(上)では、算出した OR と 95%信頼区間の結果から、生後 6 か月から 5 歳と 65 歳以上の年齢群、そして全年齢において統計学的に有意なワクチン効果が得られた。ただし、65 歳以上の年齢群の母数が少ないことから、65 歳以上におけるワクチンの有効性は正確ではない可能性がある。

次にワクチンを 2 回接種した患者と、0 回の患者を比較して、ワクチン効果分析(下)。分析した、2 つの年齢群の結果を、接種回数を考慮せずに、分析した時と比較しても、OR や 95%信頼区間に大きな変化は見られなかった。

表3. 年齢群とワクチン接種回数に基づいたワクチン効果

■ 接種回数考慮せず

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 宮古

回数の影響はなかった

3. ワクチン効果の分析に必要な流行 状態の指標の検証

調査対象期間の流行状態の指標(定点当たり報告数)ごとに OR を計算し、VE が一定となる最小の流行指標を分析した。対象は母数が多かった 6 か月-5 歳児に限定した。3~6 週間の期間ごとに VE を算出し比較した(図3)。

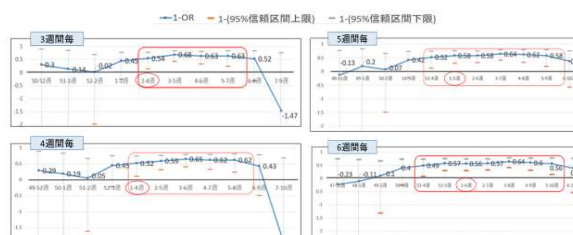


図3. 3~6 週間毎のワクチン効果(1-OR)比較

この結果の比較により、4 週ごとに VE を算出することでそのシーズンの VE と最も近い値が得られた。特に安定した時期をそのシーズンの流行状況と比較すると、定点当たり 10 以上を最初に記録した週から 4 週間毎の分析で、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(図4)。

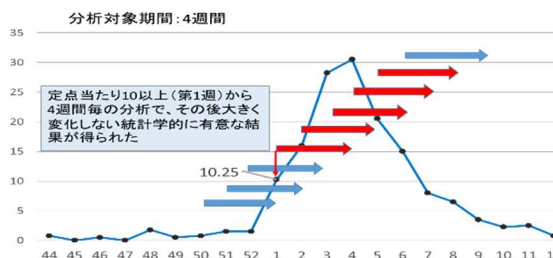


図4. 流行状態の指標(定点当たり報告数)ごとのワクチン効果の分析

5. 定点サーベイランスの評価

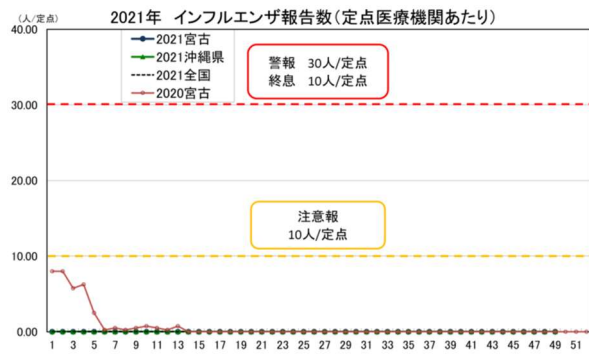


図5沖縄県宮古島におけるインフルエンザ流行曲線

図5に示す通り、過去2シーズン、宮古保健所管内においてインフルエンザはCOVID-19が流行する前に注意報未満の患者報告を認めたが、その後インフルエンザ流行を示す定点当たりの報告数1以下の報告が続いている。この間、インフルエンザの入院患者も認められなかった。そこでCOVID-19を用いて定点サーベイランスの評価を行った。

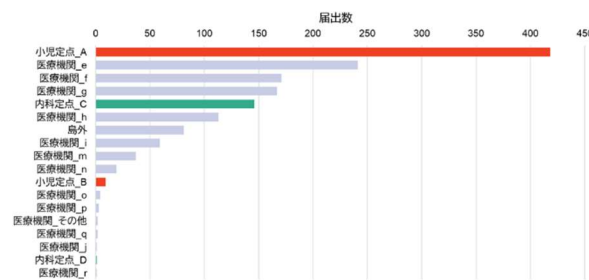


図6. 届出医療機関の内訳, 2021年第9週～第48週, n=1,475

期間中に島内・島外あわせ30医療機関から1,475例の症例が報告された(図6)。報告症例における、届出医療機関の内訳は、小児科定点医療機関からの届出が427例(29%)、内科定点医療機関が147例(10%)、島内の他の医療機関が820例(56%)、島外の医療機関が81例(5%)であった。

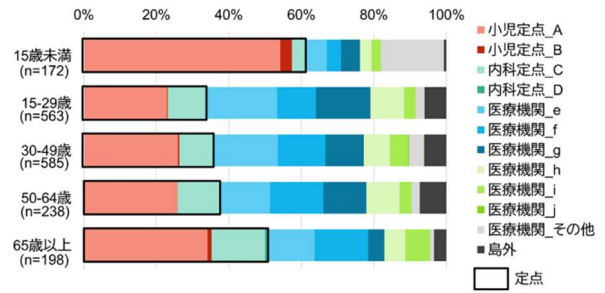


図7. 宮古保健所管内におけるCOVID-19症例の年齢群ごとの届出医療機関の内訳, 2021年第9週～2021年第48週, n=1,475

年齢群は、30～49歳が585例(33%)と最も多く、15～29歳が563例(32%)、50～64歳が238例(14%)、65歳以上が198例(11%)、15歳未満が172例(10%)であった(図7)。届出に占める定点医療機関の割合は、年齢群により異なっており、15歳未満と65歳以上では定点医療機関からの届出が半数以上であったが、ほかの年齢群では40%未満であった。

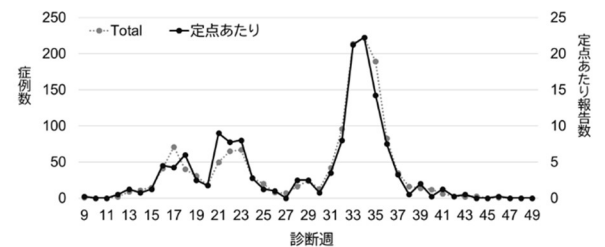


図8. 宮古保健所管内におけるCOVID-19症例の定点あたり報告数と全報告数の推移, 2021年第9週～2021年第48週

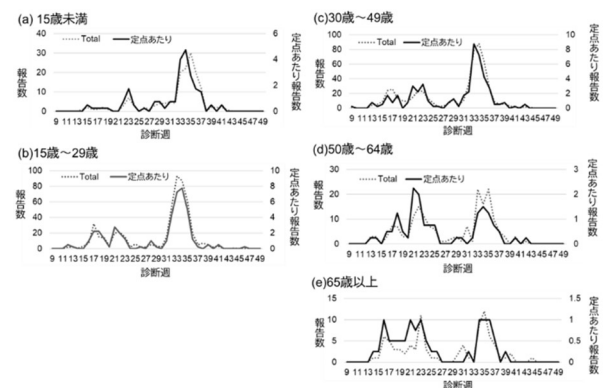
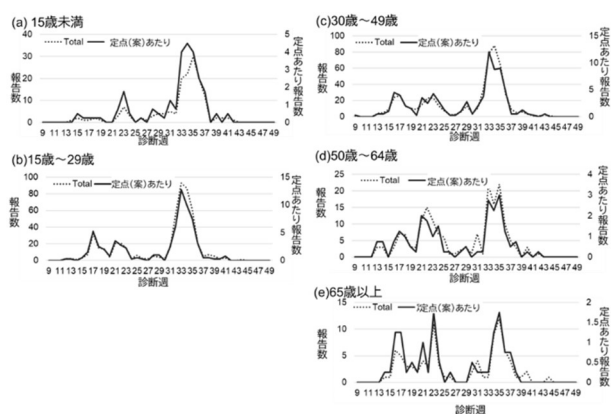


図9. 宮古保健所管内におけるCOVID-19症例の定点あたり報告数と全報告数の推移, 年齢群別, 2021年第9週～2021年第48週

全体、年齢群別いずれにおいても、定点あたり報告数と全報告数の推移は類似していた(図8,図9)。50～64歳、65歳以上では、推移にずれがみられた時期もあったが、定点あたり報告数は第16週と第22週をピークとする中規模の流行や、第34週をピークとする大規模の流行のタイミングで増加していた。50～64歳、65歳以上では、定点(案)の推移は、定点の推移よりも全数の推移と類似していた(図10)。



*定点(案):小児定点_A、医療機関_m、医療機関_e、医療機関_fの4施設

図10. 宮古保健所管内におけるCOVID-19症例の定点(案)*あたり報告数と全報告数の推移, 年齢群別, 2021年第9週～2021年第48週

D. 考察

本研究は、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行いワクチンの効果の評価を

行った。

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。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10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。また、今回は離島という特異的な環境で実施した研究であるが、別の地域でも同様の検討を行い、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。

2020/21 シーズンは COVID-19 流行のためインフルエンザの患者数が激減したため患者数が少なく、ワクチンの効果に関する評価ができなかった。そこで沖縄県宮古保健所管内における、COVID-19 報告数の推移について、インフルエンザ定点医療機関からの報告と全数との比較を行った。15～64 歳においては、全数のうちインフルエンザ定点医療機関からの報告が占める割合が 4 割程度であったが、報告数の推移は全数と同様であり、第 16 週と第 22 週をピークとする中規模の流行や、第 34 週をピークとする大規模の流行を捉えることができていた。定点(案)では、より正確に全体の推移を把握することが可能と考えられたが、流行の把握の点においては、定点で十分に把握できていた。

定点あたり報告数が全数の報告数と同様の推移を示していた要因として、地域の中核病院である小児定点_A が定点医療機関であることから、届出全体における定点の割合が一定数保たれていたことが関連している可能性が考えられる。

研究対象とした宮古保健所管内は離島である特性上、域内の医療機関の役割分担や住民の受診行動が他の地域とは異なる可能性が考えられる。しかしながら、保健所管轄を超えた症例の発生は限られており、その多くは保健所において把握されていた。本研究の対象には、島外の医療機関により、非対面での診察で診断し届け出られた症例も含まれていたが、これらの症例はインフルエンザ定点によるトレンドの把握に大きく影響していなかった。

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。地域のインフルエンザワクチンの VE 分析に必要な国内の流行状態の指標として、定点当たり 10 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。また、定点医療機関に地域の中核病院が含まれる離島において、定点当たり報告数は全数の報告数と同様のトレンドを示しており、定点サーベイランスも定点の設定によっては十分疾病の流行や疾病負荷を捉えることができる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・なし

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

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
該当なし							

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
Wakimoto Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamauchi K, Shibayama K, Teruya K, Kikuchi Y, Okamoto S.	The First Reported Case of <i>Bordetella pertussis</i> Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection.	Open Forum Infect Dis.	17;9(3)	ofac020	2022
国立感染症研究所.	新型コロナウイルス感染症流行下の国内百日咳の疫学のまとめ.	病原微生物検出情報(IASR)	Vol. 42	p113-114.	2021年6月号.

感染症法に基づく医師届出ガイドライン

(第二版)

百日咳

令和 3 年 12 月 28 日

国立感染症研究所

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律施行規則の一部を改正する省令（平成 29 年厚生労働省令第 131 号）が平成29（2017）年12月15日に公布された。百日咳については、これまでの制度では成人を含む百日咳患者の発生動向が、適時かつ正確に把握できず、対応に遅延が生じる可能性があることから五類感染症（全数把握疾患）へと改正となった。これらのことから、百日咳の届出の手順などを示したガイドラインを作成した。サーベイランスの充実を図るために本ガイドラインを参照されたい。なお、本ガイドラインはあくまで発生動向調査への届出ガイドラインであり、百日咳の診断を規定するものではない。また、本ガイドラインの内容について今後新たな知見が得られた場合には適宜内容を更新する予定である。

目次

1. はじめに	3
2. 届出の前に	3
3. 届出用紙の記入方法	4
4. その他（用紙に記載箇所のない情報）	8
資料1： 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：21百日咳	9
資料2： 百日咳発生届	10

1. はじめに ～百日咳のサーベイランスの概要～

百日咳はこれまで、五類感染症(定点把握疾患)として、小児科定点医療機関(全国約3,000カ所の小児科医療機関)が週単位で、翌週の月曜日に届出を行っていたが、平成30(2018)年1月1日から、成人を含む百日咳患者の発生動向の正確な把握と、迅速な確定例への公衆衛生対応の実施を目的とし、百日咳はより詳細な報告内容を求める5類の全数把握疾患となり、診断した医師すべてに診断後7日以内の届出が義務付けられている。従って医師は、原則全例検査診断を実施(検査確定例と接触歴のある百日咳の臨床的特徴を有する症例は除く)した上で、その結果についても報告を求められる。

百日咳のサーベイランスが原則として検査診断による全数報告に変更され、小児科定点サーベイランスでは情報が不十分であった成人の百日咳や、診断方法、予防接種歴、さらには重症化のリスクが高い6か月未満児症例の感染源に関する情報が得られた。国内のより具体的な百日咳の疫学の把握が可能となり、乳幼児の重症化予防に必要な対策や正確な診断への課題などが明確になりつつある。しかし、過去のデータとの比較による現状評価を実施するには情報量が不足しており、今後も現行の全数報告の維持と詳細なデータの分析、それらの情報に基づいた予防策の提言、実施が重要である。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs.html>

乳児例に関しては百日咳罹患後重症化し、時に死亡することもあるため、後日保健所等から感染源や予防接種歴などの問い合わせが行われる場合がある。全数報告に改正された背景や目的をご理解いただき、ぜひ追加の問い合わせ等にもご協力いただきたい。

2. 届出の前に

- 1) 届出基準の確認 : 届出基準(9ページ参照)に合致する症例が届出の対象である。届出基準・届出票は改訂されることがあるため、厚生労働省ホームページにて適宜届出基準を確認する。全国のすべての医師が同一の基準(症例定義: case definition)に基づいて届け出ることによって、公衆衛生上の正確な分析や対応に適したデータが集積される。なお、サーベイランス上の届出基準と、臨床現場において各患者の治療を主目的とした診断および治療開始の基準とは異なる場合がある。特に乳児(特に新生児や乳児早期)ではまれに咳が先行しない場合がある。届出の際には、届出基準に合致する症例について届け出を行う。
- 2) 令和3(2021)年11月1日現在、百日咳において、届出基準に規定されている患者(確定例)には、(A)百日咳(検査診断例)、(B)百日咳(検査確定との疫学的リンクがある百日咳の臨床的特徴を有する例)、の2つが含まれる。

(A) 百日咳(検査診断例): 百日咳に特有な咳嗽(顔を真っ赤にしてコンコンと激しく発作性に咳込みくスタカート)、最後にヒューと音を立てて息を吸う発作<ウープ>、嘔吐や無呼吸発作<チアノーゼの有無は問わない>を伴う)を認め、かつ、検査結果に基づいて診断されている。ただし、乳児(特に新生児や乳児早期)ではまれに咳が無呼吸発作に先行しない場合がある。

(B) 百日咳(検査確定との疫学的リンクがある百日咳の臨床的特徴を有する例): 検査確定例と接触があり、百日咳の臨床的特徴を有する者

- 3) 届出用紙 : 百日咳専用の届出用紙で届け出る(10ページ参照)

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/pdf/01-05-23.pdf>

- 4) 届出期限・届出先 : 百日咳を診断した医師は7日以内に管轄(最寄り)の保健所へ届け出ることとされている。また、もし届出を行っていないことに気づいたらすぐに届け出る。

3. 届出用紙の記入方法

実際の百日咳発生届用紙(10ページ参照)の各項目の番号に沿って、記入上の注意点などを以下に示す。全数報告への変更に当たり届出のポイントが以下の3点であることに留意する。

- 1 2017年以前小児科定点のみからの報告であったが、今後は全医療機関で患者の年齢に関係なく百日咳を診断した場合は届出報告の対象となる。
- 2 五類感染症ではあるが、全数把握対象疾患であり、届出票に記された項目について報告する必要がある。
- 3 2017年以前は臨床症状のみによる診断での届出であったが、今後は百日咳の臨床症状に加え、百日咳菌の分離同定、百日咳菌遺伝子の検出、百日咳菌抗原の検出、各種抗体検査により、百日咳の検査診断がなされたもののみが届出の対象となる(ただし、検査確定例と接触歴のある百日咳の臨床所見を有する症例は検査診断が実施されていない場合であっても例外的に報告の対象となる)。

1) **診断(検案)した者(死体)の種類**: 該当する方を選ぶ。初診時に死亡していて死体の検案をした場合は、「感染症死亡者の死体」を選択し、それ以外、初診時に患者が生存していた場合は「患者(確定例)」である。

2) **性別**: 該当する方を選ぶ。

3) **診断時の年齢**: 検査診断により百日咳と診断した時点での年齢を記載する。なお、患者が0歳である場合は月齢を記載する。

4) **症状**: 該当する症状すべてに○をつける。項目として挙げられていなくても、重要な症状や診断に際して有用であった症状について、「その他」の欄に記載する。届出後に急性脳症などの合併症が出現した場合や死亡した場合には、届出後であっても、送付した用紙に追加記載するなどして、再度保健所に報告することは疾病の重症度を把握するうえで有用である。また、脳症を合併した場合には、さらに急性脳炎(五類感染症全数把握疾患)の届出を行うことが必要となる。

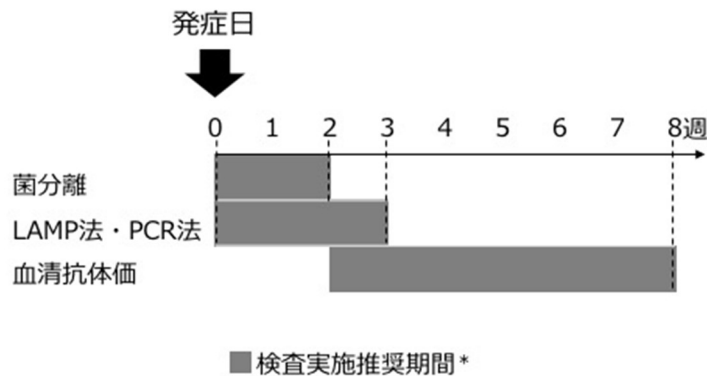
5) **診断方法**: 百日咳は発症日から検体採取までの時間経過と実施した検査の種類が結果に非常に大きく影響するため、検体採取日を含め、正確な情報収集が必要となる。

※抗菌薬適正使用の観点から、臨床的に抗菌薬治療開始の判断材料となるのは、分離培養による百日咳菌の検出、百日咳菌抗原の検出および病原体遺伝子の検出であり、血清抗体価は判断材料とならない。

①分離同定による病原体の検出: 検体の種類と採取日と結果を明記する。

②核酸増幅法による病原体遺伝子の検出：検体の種類と採取日と結果を明記する。検査方法については、LAMP法、PCR法のいずれかを確認し、明記する。

※PCR法陽性の場合、百日咳菌以外に気管支敗血症菌などの百日咳類縁菌の可能性があるが、感染症法上の届出対象としては*Bordetella pertussis*感染症の場合のみである(資料1参照)。



発症日からの経過期間(週)に基づいた各種検査の実施タイミング(米国CDC資料を参照し作成)

*この期間外でも検査は実施可能であるが、結果の解釈には注意が必要である

③イムノクロマト法による病原体抗原の検出：検体採取日と結果を明記する。2021年5月に体外診断用医薬品として承認された新しい抗原検査法であり、鼻咽頭拭い液中の百日咳菌抗原(リボソームタンパク質L7/L12)を検出する(リボテスト®百日咳：極東製薬工業株式会社)。本検査キットは百日咳菌以外に百日咳類縁菌(パラ百日咳菌と*Bordetella holmesii*)にも交差し、国外ではまだ導入されていない検査法である。今後臨床評価の蓄積が必要となるが、現時点では添付文書に従った検査が行われ、陽性であれば届出対象となる。なお、添付文書には、「診断は、本キットの検査結果のみで行わず、他の検査結果や臨床症状等を考慮して、総合的に判断する」と記載されている。

④抗体の検出：

a. 抗体の種類：抗PT IgG ・ その他()、結果：単一血清で抗体価の高値

実施された検査により抗PT-IgG抗体、またはその他を選ぶ。「その他」を選んだ場合は検査した抗体名を具体的に記載する。「結果」は、抗体価を必ず記載する。

2021年11月現在国内において承認されている単一血清での抗体価で百日咳を診断できる検査は、抗PT-IgG抗体(百日咳抗体EIA：デンカ)ならびに抗百日咳菌IgM・IgA抗体(ノバグノスト：NOVATEC IMMUNODIAGNOSTICA GMBH)の2種類のみである。

抗PT-IgG抗体(百日咳抗体EIA)はワクチン接種後の小児、ワクチン歴不明な場合や成人は、単血清で判断できないことが多く、ペア血清が必要となる。しかし、単血清しか採取できなかった場合、国内外の知見から、100 EU/mL 以上あれば、ほぼ「急性感染」を確定できであろう、とされている。よって、単血清を用いた診断をする場合、100 EU/mL以上を抗体価の高値とみなす(ただし、検体が咳発症後2週間以上経過した後に採取されたものである必要がある)。

注意点として、乳児は免疫系が未発達のため百日咳菌に感染しても抗体価が100 EU/mL以上とならない場合があること、百日咳含有ワクチン接種によっても抗体価が上昇するため感染とワクチン免疫を区別できないことが挙げられる。WHOでは、乳児と百日咳含有ワクチン接種後1年未満の者に対し抗PT-IgG抗体による診断を推奨していない。

抗百日咳菌IgM・IgA抗体(ノバグノスト)は新しく開発された検査方法で、世界的にもまだエビデンスが少なく、現在検査実施の適切なタイミングも含め検査基準について検討中である。国内の研究班の報告では、抗百日咳菌IgM・IgA抗体ともにワクチン接種の影響を受けにくいことが確認された。ただし、健常小児(1~15歳)の約1割が抗IgM抗体陽性、健常成人(41~55歳)の約1割が抗IgA抗体陽性と判定されたことから、検査結果の解釈には注意が必要である。現時点では抗IgA、IgM抗体ともにノバグノスト単位で ≥ 11.5 NTUならば陽性として届出対象となる(判定保留:8.5~11.5 NTU)。

なお、抗FHA-IgG抗体検査は、ほかの病原体との交差反応や百日咳含有ワクチンの影響を受けるため、届出のために必要な検査所見として適しておらず、同検査のみ陽性の場合届出対象とはならない。

★注意点★

民間検査会社の情報を引用したHPを見ると、抗PT-IgG抗体 10EU/mLをカットオフ値としている場合が散見される。

http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/470038_22300AMX00565000_A_01_05.pdf

カットオフ値:10EU/mLは、乳児の感染防御レベルとされる。

<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/yosoku/AnnReport/2013-07.pdf>(感染症流行予測調査報告書より)

正確には過去のワクチン接種により獲得された防御レベルの免疫(あるいは過去の感染も含むと考えられる)を指しており、単一血清検査による「10EU/mL以上」が「急性感染」による抗体価の上昇を指しているわけではない。「100 EU/mL以上」を確定百日咳と判定することは世界的に認知されているが、「10~100 EU/mL」+「百日咳含有ワクチン(日本では、DPTワクチン、DPT-IPVワクチンの2種類がある)接種歴なし、または不明」を確定百日咳とすることについては、確定診断例の届出対象とはならない。従って特にワクチン接種から期間が短い乳幼児では血清抗体ではなく菌分離とLAMP法もしくはPCR法による遺伝子検索を優先する。

b. ペア血清で抗体価の有意上昇

- i) 1回目(急性期)の抗PT IgG抗体価が10EU/mL未満で、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が10EU/mL以上になれば「抗体陽転」と判断し、届出基準を満たすと考える。
- ii) 1回目(急性期)の抗PT IgG抗体価が10 EU/mL以上かつ100EU/mL未満で、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が2倍以上の上昇を認めた場合には「有意上昇」と判断し、届出基準を満たすと考える。

※一定濃度血清希釈法で測定される酵素免疫(EIA)法において、抗PT-IgG抗体価の「有意上昇」とは1回目(急性期)の抗体価に比して、2回目(回復期:1回目から2週間以上の間隔)の抗体価が2倍以上の上昇を認めた場合を指す。

上記のように、検体採取日、抗体価、検査方法すべてが陽性の判断に重要であることから、これらの情報についても必ず記載する。

⑤ その他の検査方法():

上記以外の検査結果で百日咳が診断されている場合には、原則届出対象とはならないが、その際に使用された検体と検体採取日、並びに結果を記載する。

⑥ 臨床決定: 検査確定例()との接触:

百日咳特有の臨床所見を有し、かつ検査確定例と感染可能期間に接触のあった場合(疫学リンク例)は検査による陽性結果がなくても届出対象となる。()内には確認可能な、検査確定例との続柄等を入力する(母、兄など)。なお、この場合の接触とは検査確定例が感染可能期間にある時期に2m以内でマスクの着用なく時間、空間を共有したことを指す(飛沫感染)。

※届出後保健所等から追って疫学的リンクの確認のために感染源となった確定例について問い合わせがあると思われますのでご協力のほどよろしくお願いします。

6) 初診年月日: 初診日を記載する。発症日ではない。

7) 診断(検案(※))年月日: 診断日(検案日)を記載する。

8) 入院年月日(入院例のみ): 症例が入院した場合は入院日を記載する。

9) 感染したと推定される年月日: 感染源と接触したと推定された日付を記載する。特に検査を必要としない疫学リンク例については必ず記載する。

10) 発病年月日: 症状が出現した日を記載する。適切な検査が実施されているか、といった評価や疫学的リンク例の判定などに有用な情報であるため、できるだけ詳細な情報(●月上旬、ではなく○月○日)を収集する。

11) 死亡年月日: 症例が死亡した場合は記載する。

12) 感染原因・感染経路・感染地域:

感染源調査、集団発生の探知、感染拡大防止に有用であり、感染症対策に直結した重要な項目である。

①感染原因・感染経路

- ・（確定・推定）の選択についての判断基準は示されていないので、状況により判断し、いずれかに○をつける。
- ・家族内感染については、家族や親類等の中で百日咳と検査診断された症例、または百日咳特有の症状を有していた人全員に○をつける。特に患者が6か月未満の乳児の場合、訪問客等も含め確認する。可能であれば、それらの人の症状出現期間を確認する。
- ・流行の有無については、患者が所属する組織、団体などで百日咳患者の発生があれば該当する場所に○をつける。
※感染源と考えられる者がある場合には、本人との関係性を記載する（例；家族や職場の同僚など）。追って保健所から、疫学的リンクを確認するために、感染源とされる症例に関する疫学調査としての問い合わせがあった場合は協力をお願いしたい。そのため、感染源と考えられた者について既に届出が行なわれている場合には、送付した届出用紙などの情報を付記しておくことが望ましい。

②感染地域

- ・潜伏期間（通常10日程度）、当該者の旅行・帰省などの移動歴、流行状況などを考慮し、感染したと考えられる期間にどこにいたかを記載する。
- ・日本国内の場合には、都道府県名と可能な限りその詳細地域・場所を記載する。
- ・国外の場合には、国名と可能な限りその詳細地域・場所を記載する。渡航歴などが確認されない場合は国外不明としない。

③百日咳含有ワクチン接種歴

- ・ワクチン接種の有無、ワクチンの種類、接種年月日、製造会社およびLot番号を記載する。母子健康手帳やカルテの記録などでできるだけ確認して記載する。記憶のみの場合には、「記憶による」などと欄外に記載することが望まれる。
- ・全部のワクチン接種歴が分からなくても不明な場合は不明に○をつけ、わかる範囲で記載する。
- ・ここでの百日咳含有ワクチンとは、三種混合ワクチン(DPT)、四種混合ワクチン(DPT-IPV)を指す。
- ・海外などで成人用三種混合ワクチン(Tdap)の接種歴がある場合は「その他」に記載する。

4. その他(用紙に記載箇所のない情報)

公衆衛生上の対策の必要性に応じて、発生届出に基づき、保健所などから百日咳患者の家族・職場等の状況や地域の流行状況、検査実施における詳細について問合せなどがあることがある。さらに、感染症法にもとづく積極的疫学調査では、一定期間地域において菌株確保を含めたサーベイランスの強化を保健所から依頼されることがある。

特に患者が6か月未満の乳児である場合は周囲に感染源がいることが考えられるため、公衆衛生対応や再発防止に向けた、感染症対策上の重要な情報となるため、周囲の感染源について保健所等から追加で問い合わせがあった場合はご協力をお願いしたい。

また、今回のサーベイランスの変更は国内の百日咳の疫学の把握にある。特にこれまで報告対象でなかった成人については今後報告される情報が国内のベースラインとなるため、できるだけ正確な報告をお願いしたい。また、報告時と状況が変化した場合（死亡例、合併症や後遺症などの発生）は、追加で保健所に連絡することが望ましい。

【資料1】

感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について：21百日咳

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-23.html>

(1) 定義

Bordetella pertussis によって起こる急性の気道感染症である。

(2) 臨床的特徴

潜伏期は通常5～10日(最大3週間程度)であり、かぜ様症状で始まるが、次第に咳が著しくなり、百日咳特有の咳が出始める。乳児(特に新生児や乳児早期)ではまれに咳が先行しない場合がある。

典型的な臨床像は、顔を真っ赤にしてコンコンと激しく発作性に咳込み(スタッカート)、最後にヒューと音を立てて息を吸う発作(ウープ)となる。嘔吐や無呼吸発作(チアノーゼの有無は問わない)を伴うことがある。血液所見としては白血球数増多が認められることがある。乳児(特に新生児や乳児早期)では重症になり、肺炎、脳症を合併し、まれに致死的となることがある。

ワクチン既接種の小児や成人では典型的な症状がみられず、持続する咳が所見としてみられることも多い。

(3) 届出基準

ア 患者(確定例)

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ、(4)により、百日咳患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を、7日以内に行わなければならない。ただし、検査確定例と接触があり、(2)の臨床的特徴を有する者については、必ずしも検査所見を必要としない。

イ 感染症死亡者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、百日咳が疑われ、かつ、(4)により、百日咳により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を、7日以内に行わなければならない。

(4) 届出のために必要な検査所見

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	鼻腔、咽頭、気管支などから採取された検体
核酸増幅法による病原体の遺伝子の検出 (PCR法・LAMP法・その他)	
イムノクロマト法による病原体の抗原の検出	鼻咽頭拭い液
抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意な上昇、又は単一血清で抗体価の高値)	血清

【資料2】

別記様式 5-2 1

百日咳発生届

都道府県知事（保健所設置市長・特別区長） 殿

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項（同条第6項において準用する場合を含む。）の規定により、以下のとおり届け出る。

報告年月日 令和 年 月 日

医師の氏名 _____
 従事する病院・診療所の名称 _____
 上記病院・診療所の所在地(※) _____
 電話番号(※) () () - _____

(※病院・診療所に従事していない医師にあっては、その住所・電話番号を記載)

1 診断（検案）した者（死体）の種類
・患者（確定例） ・感染症死亡者の死体

2 性別	3 診断時の年齢（0歳は月齢）
男・女	歳（ 月）

<p>4 症状</p> <ul style="list-style-type: none"> ・持続する咳 ・夜間の咳き込み ・呼吸苦 ・スタックート ・ウープ ・嘔吐 ・無呼吸発作 ・チアノーゼ ・白血球数増多 ・肺炎 ・痙攣 ・脳症（急性脳炎の届出もお願いします） ・その他（ ） 	<p>12 感染原因・感染経路・感染地域</p> <p>①感染原因・感染経路（ 確定・推定 ）</p> <p>1 家族内感染</p> <ul style="list-style-type: none"> ・母親 ・父親 ・同胞 ・祖父母 ・その他（ ） ・不明 <p>2 流行の有無</p> <ul style="list-style-type: none"> ・幼稚園 ・学校 ・職場 ・その他（ ） ・不明 <p>②感染地域（ 確定・推定 ）</p> <p>1 日本国内（ 都道府県 市区町村）</p> <p>2 国外（ 国 詳細地域 ）</p> <p>③百日せき含有ワクチン接種歴</p> <p>1回目 有（ 月）・無・不明 ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日 ・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>2回目 有（ 月）・無・不明 ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日 ・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>3回目 有（ 月）・無・不明 ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日 ・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>追加接種 有（ 歳）・無・不明 ワクチンの種類（DPT・DPT-IPV・不明） 接種年月日（S・H・R 年 月 日 ・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p> <p>その他：海外で成人用百日せき含有ワクチン（Tdap）の接種歴がある場合 接種年月日（H・R 年 月 日 ・不明） 製造会社/Lot 番号（ / ・不明）</p>
<p>5 診断方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・分離・同定による病原体の検出 検体：鼻腔スワブ・咽頭ぬぐい液・喀痰 その他（ ） 検体採取日（ 月 日）結果（ 陽性・陰性） ・核酸増幅法による病原体遺伝子の検出 検体：鼻腔スワブ・咽頭ぬぐい液・喀痰 その他（ ） 検体採取日（ 月 日）結果（ 陽性・陰性） 検査方法：PCR法・LAMP法・その他 ・鼻咽頭拭い液検体からのイムノクロマト法による病原体抗原の検出 検体採取日（ 月 日） 結果（ 陽性・陰性） ・抗体の検出 抗体の種類：抗 PT IgG ・ その他（ ） 結果：単一血清で抗体価の高値 抗体価（ ）検体採取日（ 月 日） ・ペア血清で抗体価の有意上昇・抗体陽転 検体採取日（1回目 月 日 2回目 月 日） 抗体価（1回目 2回目 ） 検査方法：EIA・その他（ ） ・その他の検査方法（ ） 検体（ ） 検体採取日（ 月 日） 結果（ ） ・臨床決定：検査確定例（ ）との接触 	
<p>6 初診年月日 令和 年 月 日</p> <p>7 診断（検案(※)）年月日 令和 年 月 日</p> <p>8 入院年月日（入院例のみ） 令和 年 月 日</p> <p>9 感染したと推定される年月日 令和 年 月 日</p> <p>10 発病年月日（*） 令和 年 月 日</p> <p>11 死亡年月日（※） 令和 年 月 日</p>	

(1, 2, 4, 5, 12 欄は該当する番号等を○で囲み、3, 6から11 欄は年齢、年月日を記入すること。

(※) 欄は、死亡者を検案した場合のみ記入すること。

(*) 欄は、患者（確定例）を診断した場合のみ記入すること。

4, 5 欄は、該当するものすべてを記載すること。

<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/pdf/01-05-23-b.pdf>