

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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
(23HA1006)

(元号)令和6年度 総括研究報告書

研究代表者 砂川 富正

令和7年(2025)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及び ワクチン効果の評価に資する研究	----- 1
砂川富正	
II. 分担研究報告	
1. 百日咳：百日咳疑い患者における病原体調査	----- 7
大塚菜緒	
2. 質の高い百日咳サーベイランスの実施及び就学前児童と 妊婦へのワクチン追加接種に関する検討に関する検討	----- 11
塚田敬子	
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
厚生労働行政推進調査事業費

令和6年度

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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」
総括研究報告書

研究代表者 砂川富正 国立感染研究所実地疫学研究センター長

【研究要旨】 本研究は、百日咳及びインフルエンザについて、質の高いサーベイランスの実施と、そのために必要な診断精度の改善を通して、広くそれぞれのワクチン政策の強化に資することを目的としたものである。

百日咳については、2022年10月から2025年1月までに収集された303検体（百日咳疑い患者の鼻腔スワブ由来DNA）を用いて、病原体の鑑別と百日咳菌におけるマクロライド耐性遺伝子変異の有無を調査した。その結果、51検体から百日咳菌・パラ百日咳菌・肺炎マイコプラズマのいずれかを検出した。2022～2023年にはパラ百日咳菌の一過性流行を、2024年7月以降は百日咳菌の陽性率上昇を認めた。また、マクロライド耐性遺伝子変異の割合が増加し、令和6年度末現在では約4割の百日咳菌が耐性菌に置き換わっていることが示唆された。加えて、簡易診断法であるリボテスト百日咳キットの精度評価を実施し、LAMP法との比較により、偽陽性率（34.8%）および偽陰性率（29.2%）の高さが明らかとなった。これにより、本キットを用いた診断やサーベイランス結果の解釈には慎重な判断が求められることが明らかとなった。他の知見としては、数理モデルを用いて、就学前児および妊婦へのワクチン追加接種の影響をシミュレーションした結果、就学前児への追加接種は感染のピーク年齢を3年間後ろ倒しし、全体感染者数の約4割減少に寄与する可能性を示したが、0歳児への明確な感染抑制効果は確認されなかった。妊婦への追加接種による0歳児の発症抑制効果も一定程度示されたが、感染源人口の過小評価などモデル上の限界も明らかとなった。以上により、本研究は百日咳の病原体動向、耐性菌の出現、診断精度、予防接種政策に関して、今後の百日咳対策の強化に資する知見を示した。インフルエンザについては、年間を通じたワクチン効果が観測可能なシステム作りを目指すこととし、2025年度より開始されるARIサーベイランス（急性呼吸器感染症サーベイランス）を活用することを目指している。

研究分担者

大塚菜緒 国立感染症研究所細菌第二部室長

塚田敬子 国立感染症研究所実地疫学研究
センター研究員

A. 研究目的

（1）百日咳診断精度の向上と公衆衛生対応の強化に向けて

主に基礎研究面：百日咳は急性呼吸器感染症であり、その主な原因は百日咳菌（*Bordetella pertussis*）である。日本では感染症法5類全数把握疾患に指定されており、主に百日咳菌感染が報告対象となっているが、*Bordetella parapertussis*、*Bordetella holmesii*などの類縁菌や、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*などの細菌も百日咳様症状を引き起こす。これらは臨床症状のみでの鑑別が困難であることから、病原体同定のための高

感度かつ多項目同時検出可能な分子生物学的検査が不可欠である。さらに近年、百日咳菌に対するマクロライド系抗菌薬の耐性株（MRBP）の出現が問題となっており、耐性遺伝子変異（23S rRNA A2047G）の同定も、治療選択や公衆衛生対応上重要である。実際、日本国内では2018年に2例（大阪府、東京都）でMRBPの検出がありその後沈静化していたが、2024年後半以降、複数地域でMRBPが検出されており、流行株のモニタリングが急務となっている。本研究では、①百日咳疑い患者における原因病原体の鑑別及び②感染百日咳菌株におけるマクロライド耐性遺伝子変異の保有率について調査することを目的とした。

主に疫学研究面：百日咳は特に生後6か月未満の乳児では肺炎や脳炎を合併し重篤化するリスクが高い。学童や成人においては、免疫の減衰に伴う軽症感染例が多く、家庭内や学校な

どを通じて乳幼児に感染を波及させる例も少なくない。本疾患は、2018年から感染症法上の全数把握対象疾患（5類）に指定されたことで、小児定点把握の限界を超えて、成人症例を含む全国的な疫学情報の集積が可能となった。実際に届出情報の解析から、学童期と新生児・乳児期に年齢分布のピークが認められており、特に乳児期の感染源の約4割が年長の同胞であることが明らかになっている。COVID-19流行に伴う非薬物的介入（マスク着用・行動制限等）により百日咳届出数も一時的に減少したが、特定医療機関において局所的な届出集積が観察された。これに対し実施された疫学調査では、イムノクロマト法キット（リボテスト百日咳）による偽陽性の可能性が指摘された。サーベイランス精度向上の観点から診断手法の再評価が必要となった。本研究では、全国の感染症発生動向調査における届出情報と連携しながら、リボテストの精度評価を通じて、より適切な検査活用法を検討し、流行探知の感度と特異度を高める体制構築を目指している。

（２）百日咳ワクチン追加接種政策に関する数理モデルを用いた疫学的評価

本邦では、生後2か月からの百日咳含有ワクチン接種が定期接種として実施されているが、生後6か月未満の未接種乳児を対象とした感染防御策が不十分であり、ワクチン未接種期間における感染防止が公衆衛生上の課題である。諸外国では、就学前児童や妊婦への追加接種を導入しており、学童・成人から乳児への感染連鎖の遮断を図っている。これにならい、本研究では以下の2つの疫学的仮説を検証している：

- 1) 就学前児童への追加接種により、乳児症例数が減少するかを、年齢分布の変化と接種シナリオに基づいた数理モデルで評価。
- 2) 妊婦への接種が乳児の百日咳リスクをどの程度低減させるかを、母子免疫の観点からモデリング。

米国で実施された先行研究（母親接種の有無による乳児患者数推計）を参考に、日本においても同様の数理モデルを構築し、妊婦接種導入による0歳児報告数の推移を疫学的に推計する。

以上の（１）（２）により、本研究は、サーベイランス制度と診断法の精度向上を基盤とした感染症発生動向の正確な把握と、数理モデルを活用した科学的根拠に基づく予防接種政策の最適化を目的としており、百日咳の再興に対する包括的な細菌学的・疫学的アプローチとしての意義を有する。

（３）インフルエンザ関連

（研究代表者による研究として総括報告書に含める。）従前より、ユーザーフレンドリーなサーベイランスシステムの構築と陽性割合の推移や重症例の検出等の分析手法の工夫を行ってきた経緯があり、小児科医有志による呼吸器感染症サーベイランスの実施と分析等はその一例である。流行性感染症（季節性インフルエンザ等）に対する主たる一次予防策であるワクチン効果（Vaccine Effectiveness:VE）を迅速に把握することは公衆衛生行政上も重要であり、北半球の国々では有効性評価に関する速報を1-2月頃（流行時期11-4月頃）に発出することが多かった。国内ではVE評価に必要なat riskの確保として一定の流行状況（人口集団がウイルスの曝露を受けていることが担保される指標）としては、「インフルエンザが流行期に入ったら」、いわゆるインフルエンザ流行レベルマップに規定の単位注意報や警報レベルに達した時点を閾値に決定している場合が多かった。そのシーズン中に活用可能なワクチン有効性を評価するための流行閾値と迅速性に重きを置いた最速な実測値としては（2018/19シーズン）、定点あたり10以上に達した週から4週間、あるいはその翌週から3週間が最速と考えられた（砂川ら。未発表データ）。しかしながら、2020年からパンデミックとなった新型コロナウイルスの流行下では、インフルエンザは季節性を失い、流行状況が不規則となったが、その中でも可能な限り迅速にワクチン有効性を評価できる仕組みを構築することが必要と考えられた。

B. 研究方法

（１）百日咳診断精度の向上と公衆衛生対応の強化に向けて

主に基礎研究面：以下を実施した。

① 百日咳様患者からの病原体鑑別

検体採取：全国19医療機関から、2022年10月1日～2025年1月31日にかけて百日咳疑い患者303例の後鼻腔スワブを収集。

試料処理：抗原検査（リボテスト百日咳）の実施後、残検体を用いてDNA抽出（QIAamp DNA Micro Kit, QIAGEN）。

病原体検出法：4Plex Real-Time PCR法により、以下の4病原体の同時検出を実施：

B. pertussis（百日咳菌）

B. paraptussis（パラ百日咳菌）

B. holmesii

M. pneumoniae（肺炎マイコプラズマ）

※方法詳細はKamachiら（2015）および国立感染症研究所のマニュアル（第4.0版、2024年3

月)を参照。

② マクロライド耐性関連遺伝子の解析

4Plex PCRで百日咳菌またはパラ百日咳菌陽性と判定された検体を対象に、23S rRNA遺伝子におけるA2047G変異の有無を解析。

PCR増幅：KOD FX Neo酵素 (Takara) と特異的プライマー (1505F/2118R) を用いたタッチダウンPCRにより標的領域を増幅。

シーケンス解析：Sanger法により変異を同定 (Wang et al., 2014を参照)。

以上の意義として、これらの検査による百日咳の診断精度向上および耐性株の流行動向把握が可能となる。また、PCRによる多項目病原体同定とシーケンスによる耐性解析は、地域発生状況に即した抗菌薬使用方針や予防接種戦略の再評価にも寄与する。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所・人倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号：1750)。詳細は分担研究報告書を参照のこと。

主に疫学研究面：リボテストの精度評価については、基礎研究と連動して、百日咳様症状を有する小児 (0~15歳) を対象に、全国19の協力医療機関において2検体の鼻咽頭ぬぐい液を採取し、一方を迅速抗原検査 (リボテスト)、もう一方をLAMP法 (民間検査会社) に供し、両者の検査精度を比較・評価した。LAMP法は百日咳菌に対する特異性と高感度が報告されており、比較基準とした。感度・特異度・陽性的中率などの指標に加え、被験者の年齢、症状、接種歴、抗菌薬投与などの臨床情報との関連を統計学的に分析し、偽陽性・偽陰性の要因を検討した。これにより、診断の正確性向上と、地域における発生動向の早期把握につながる公衆衛生的意義を明らかにした。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所・人倫理審査委員会の承認を得て実施された (承認番号：1750)。詳細は分担研究報告書を参照のこと。

(2) 百日咳ワクチン追加接種政策に関する数理モデルを用いた疫学的評価

1) 就学前児童に対する追加接種の効果評価

年齢依存型SVEIRモデル (S:感受性保有者、V:ワクチン接種者、E:潜伏期、I:感染者、R:回復者) を構築し、定期接種に加え6歳時点での追加接種を仮定した複数のシナリオについて、感染者年齢分布の変化を検討した。

モデルのパラメータには、感染率や回復率、ワクチンの感染予防効果 (年齢別) を設定し、接種対象年齢での接種完了を前提とした。初期条件の設定には、2018年の感染症発生動向調査に

おける百日咳患者の年齢分布を用い、1年後の2019年の患者分布が再現されるようモデルの整合性を確認した。また、モデル内の年齢間伝播動態をより現実的に反映するため、日本全国の約5,000人を対象に実施したインターネットアンケート調査により、年齢別接触頻度のデータを収集し、年齢階層別の接触行列を作成・導入した。これにより、年齢層間の相互接触が感染伝播に与える影響も考慮したシミュレーションが可能となった。

2) 妊婦に対する追加接種の効果評価

妊婦への百日咳ワクチン追加接種が0歳児の感染予防に与える影響を評価するため、年齢依存型SEIRモデルを構築した。妊婦への接種率を0% (未接種) から25%、50%、75%と段階的に設定し、各シナリオ下での0歳児の百日咳報告数をシミュレーションにより比較した。人口構成や出生割合、ワクチン効果などのパラメータは、国内外の統計資料・先行研究から設定し、接触行列については就学前児童のモデルと同様のWebアンケート調査結果を使用した。これにより、妊婦の追加接種が乳児期における直接的な感染防御に与える効果の定量的推定を試みた。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所・人倫理審査委員会の承認を得て実施された (受付番号:1800)。詳細は分担研究報告書を参照のこと。

(3) インフルエンザ関連

VEを評価するために、test-negative design (TND) などの観察研究手法を用いることとして、特に、「最低限の流行状況」 (minimum epidemic threshold) をどう設定すべきかを明らかにし、暦月 (または週) を指標変数としたモデルを用いて、流行時期の違いや交絡因子を制御した分析手法を調査する。一方で、流行時期の違いや季節性の有無に左右されない仕組みとして、年間を通じてVEの把握が出来るシステム作りを目指す。後者の具体的な方法としては、2025年度より開始されるARIサーベイランス (急性呼吸器感染症サーベイランス) を活用することを検討する。特に急性呼吸器感染症サーベイランス (ARIサーベイランス) における病原体サーベイランスの利活用を想定する。

(倫理面への配慮)
国立感染症研究所・人倫理審査委員会への提出を予定する。

C. 研究結果

(1) 百日咳診断精度の向上と公衆衛生対応の強化に向けて

主に基礎研究面：

1. 百日咳類似症状に関与する病原体の検出状況とその推移の分析

全国19医療機関で収集された百日咳疑い患者303検体に対して、百日咳菌 (*B. pertussis*)、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*)、*B. holmesii*、肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) を標的とした4Plex Real-Time PCRを実施した。検出率はそれぞれ7.9%、4.0%、0.0%、5.0%であり、時期毎の検出傾向に以下の特徴がみられた。

・2022年末～2023年中：*B. parapertussis*が相対的に多く検出された一方で、*B. pertussis*はほぼ検出されなかった。

・2023年末～2024年にかけて：*M. pneumoniae*の検出数が顕著に増加。

・2024年後半以降：*B. pertussis*の検出が増加。これらの病原体検出の推移は、感染症発生動向調査の報告数の変化と概ね一致しており、百日咳および類似疾患の実態を補完的に捉える上で本研究が果たす補完的役割の重要性が示された。

2. 百日咳菌におけるマクロライド耐性遺伝子変異の検出

検出された*B. pertussis* (24検体) および*B. parapertussis* (12検体) について、マクロライド耐性関連変異 (23S rRNA遺伝子A2047G) の有無をシーケンス解析により確認した結果、*B. parapertussis*は全例が感受性型 (A2047A) であった一方、*B. pertussis*のうち38% (9例) が耐性型 (A2047G) を示し、残り58%が感受性型であった。

本研究期間中で初めて耐性株が確認されたのは、2024年Q3に滋賀県で報告された症例であり、マクロライド耐性株の国内再出現および拡大への警戒が必要とされた。

主に疫学研究面：

1. イムノクロマト法 (リボテスト) とLAMP法の精度比較

全国14施設で百日咳疑いと診断され、研究参加に同意を得た303例 (年齢中央値6歳) を対象に、LAMP法とリボテストによる抗原検出結果を比較した。LAMP陽性は24例 (7.9%)、リボテスト陽性は114例 (37.6%) であり、LAMP法を基準とした指標は以下の通り：

・感度：70.8%、特異度：65.2%、陽性的中率：14.9%、陰性的中率：96.3%

偽陽性率：34.8%、偽陰性率：29.2%

2. 患者背景および検査前因子との関連分析

LAMP陽性例のうちリボテスト陽性群 (n=17) と陰性群 (n=7) を比較したところ、陰性群の年齢中央値が高く (13歳 vs 11歳)、また抗菌薬投与歴が高頻度 (43% vs 18%) であることが示された。一方、LAMP陰性リボテスト陽性であった97例については、年齢中央値5歳、ワクチン4回以上接種済みが85%、抗菌薬投与歴が72%

であり、明らかな偽陽性例の集積が示唆された。

3. 偽陽性・偽陰性を引き起こす因子の検討 (オッズ比分析)

リボテストの偽陽性について、以下の因子が有意な関連を示した：

・年齢0～5歳 (OR=2.07、95%CI：1.25-3.42)

・基礎疾患あり (OR=2.97、95%CI：1.77-4.98)

・ワクチン4回以上接種歴 (OR=2.19、95%CI：1.16-4.14)

・抗菌薬投与歴あり (OR=26.9、95%CI：13.7-53.0)

一方、偽陰性の要因については統計的に有意な関連は認められなかった。

(2) 百日咳ワクチン追加接種政策に関する数理モデルを用いた疫学的評価

1) 就学前児童に対する追加接種の効果評価

モデル構築とシミュレーション手法としては、年齢依存型SVEIRモデルを構築し、MATLAB®を用いて2018年感染症発生動向調査データに基づく2019年年齢別報告数を再現することを目的とした。モデルでは、S (感受性)、V (ワクチン接種済)、E (潜伏期)、I (感染期)、R (回復) に人口を分類し、ワクチン接種歴・年齢による感染予防効果を加味した年齢別感染動態を評価した。また、年齢別接触頻度を反映する接触行列は、国内調査 (Webアンケート) によって得られたデータを基に作成された。

主な結果は、1歳以降の感染者数および年齢分布は概ね再現可能であったが、0歳児の報告数は再現できなかった。就学前児童 (6歳) への百日咳含有ワクチンの追加接種をモデルに反映したところ、全感染者数は約38%減少し、感染者数が最多となる年齢が9歳から12歳にシフトした。ただし、0歳児の感染者数には有意な減少はみられなかった。

2) 妊婦に対する追加接種の効果評価

モデル構築とシミュレーション手法としては、妊婦への百日咳ワクチン接種による0歳児への移行抗体付与効果を加味した年齢依存型変形SEIRモデルを構築。出生時点の母親の接種歴と乳児の定期接種歴に応じて、S (感受性)、V (定期接種あり)、W (母からの抗体あり)、Z (母の抗体あり+定期接種あり) などに分類し、各グループ間の感染・回復ダイナミクスを設定した。妊婦への追加接種は、20～44歳女性人口に年齢別出生率を掛けて接種対象を設定した。主な結果として、妊婦への追加接種率の違いによる0歳児の百日咳報告数の変化は以下の通り：以下、接種状況、0歳児の報告数 (減少率) である。

・接種なし、1,097人 (減少なし)

・25%接種、796人 (約27%減少)

- ・50%接種、720人（約34%減少）
- ・75%接種、682人（約38%減少）

（3）インフルエンザ関連

令和6年度は、文献調査並びにARIサーベイランスを活用するVE調査に関する協力自治体のリクルートを行った。

D. 考察

（1）百日咳診断精度の向上と公衆衛生対応の強化に向けて

主に基礎研究面：本研究では、全国19医療機関から収集した百日咳疑い患者303検体の後鼻腔スワブ由来DNAを解析した結果、4Plex PCR法により約17%（51検体）で病原体（Bp:24, Bpp:12, Mp:15）が検出された。特に百日咳菌（Bp）の検出率は7.9%と低く、非流行期における臨床的診断の困難さが改めて浮き彫りとなった。注目すべきは、百日咳菌が検出されなかった時期に、パラ百日咳菌（Bpp）の一過性流行が確認された点であり、これはCOVID-19対策による集団免疫の変化や菌種間競合の影響を反映している可能性がある。類似の現象は米国およびフランスでも報告されており、国際的な共通課題となっている。

さらに、百日咳菌陽性検体のうち38%にマクロライド耐性遺伝子変異（A2047G）を確認し、既にMRBPへの置き換わりが進行している可能性が示唆された。MRBP検出は2024年Q3以降の患者報告数の増加と並行しており、今後さらなる増加が懸念される。現時点でMRBP検出例ではマクロライド系抗菌薬により臨床的改善が得られているが、特に重症化リスクの高い乳児症例では、今後はマクロライド以外の治療選択肢の検討が必要とされる。

なお、本研究では分離株に対する薬剤感受性試験は実施されておらず、今後は病原体サーベイランスを通じて分離株を用いた詳細な薬剤感受性解析の併用が求められる。

主に疫学研究面：本研究では、簡易迅速診断法であるリボテストの精度をLAMP法との比較により評価した結果、偽陽性率34.8%、偽陰性率29.2%、感度70.8%、特異度65.2%という結果となり、現行検査法の精度に重大な課題があることが示された。特に、リボテスト陽性例の約85%がLAMP陰性であったことから、リボテストによる過大診断の可能性が示唆された。

百日咳は感染症法上、*Bordetella pertussis*感染に限って全数届出の対象とされており、届出情報はワクチン効果や流行状況の評価、接種政策の見直しに資する重要な情報基盤であ

る。そのため、診断精度の低い検査法に依存した届出が継続されることは、百日咳の実態把握や予防接種政策の評価において大きな誤差を生む可能性がある。

（2）百日咳ワクチン追加接種政策に関する数理モデルを用いた疫学的評価

1) 就学前児童に対する追加接種の効果評価

本モデルでは就学前児童（6歳）へのワクチン追加接種による感染者全体の減少は確認されたが、0歳児への感染防止効果は再現されなかった。その要因として、0歳児と接触する年齢層（親世代および同胞世代）の接触頻度が実態より過小評価された可能性や、感染源となる成人の百日咳患者が診断されずに報告されていない可能性が指摘された。特に家庭内での接触は頻度と時間が長いにもかかわらず、アンケート調査では人数のカウントのみで、接触の質が反映されていない点がモデルの限界である。今後は接触の内容や時間を考慮した感染力の導入が必要である。

2) 妊婦に対する追加接種の効果評価

妊婦へのワクチン接種は、0歳児の年間報告数を27～38%減少させると予測され、特に重症化しやすい0～4か月児への感染防止効果が高いと考えられた。また、2019年の年齢別報告数の再現も概ね成功し、0歳のピークを再現できた点が妥当性を支持する。ただし、年齢分布の一部に想定外のピークが現れた背景には、COVID-19流行後の接触様式の変化が影響した可能性があり、今後さらなるモデルの改良と検証が必要である。

（3）インフルエンザ関連

数理モデルも活用し、季節性が不安定あるいは熱帯地域などでも、より柔軟かつ迅速にVEを評価する体制を確立できることが文献的にも確認出来た。一方で、国内で始まるARIサーベイランスのうち、特に病原体サーベイランスを柔軟に活用することで、TNDを恒常的に実施できる可能性が見いだせた。これがインフルエンザにおいて可能となれば、関係者の負担を減らした形で、公衆衛生行政が取り組みやすいVEの観測や、精度が上がることでワクチン政策（例：接種勧奨、株選定評価）に寄与する情報収集が可能になることが期待される。さらに、ARIサーベイランスに含まれる、他の呼吸器ウイルス（RSVやCOVID-19）への応用可能性が広がる。手法の標準化を図り、今後、全国への展開を図ることも期待される。

E. 結論

2022年10月1日～2025年1月31日の調査期間

のうち、2022～2023年にパラ百日咳菌の一過性の流行を検知した。また、2024年Q3以降の百日咳患者の増加に伴い、マクロライド耐性百日咳菌の検出が上昇した。現時点で国内百日咳菌流行株のうち、約4割がMRBPに置き換わっていることが示唆された。リボテストの精度評価については、リボテスト百日咳の高い偽陽性率および偽陰性率が明らかとなり、当該キットを用いた診断、サーベイランス結果の解釈には慎重な判断が求められる。偽陽性原因としては、検査前抗菌薬投与やワクチン既接種歴などが有意な関連因子として抽出されており、こうした要因を踏まえた検査の適正使用が今後の課題である。ただし、一般に陽性的中率や陰性的中率は事前確率が大きく影響することや、抗原交差性も含めた再評価の必要性など、事前確率の高い百日咳流行期においても評価を加える予定である。

就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討としては、百日咳含有ワクチンの就学前児童に対する追加接種により感染者数のピークを迎える年齢が3年後倒しとなり、患者数は約4割減少することがシミュレーションで明らかになったが、0歳の感染者数は再現が困難であった。家庭内での接触の質や未診断の感染者を考慮する必要がある。妊婦に百日咳の追加ワクチン接種（接種率25～75%）を行うシミュレーションでは、0歳児の百日咳の報告数は年間301～415例（27%～38%）減少すると予測された。就学前児童への追加接種による直接的な乳児保護のエビデンスに至らなかったことを踏まえると、予防接種としては、妊婦接種と就学前児童接種の組み合わせによる多方面の包括的戦略が望まれると考える。

ARIサーベイランスを活用したインフルエンザワクチンVE観測システムの構築は大きな可能性を秘めていることから、次年度中の実装を実現させる。

F. 健康危険情報

令和6年度中の該当なし（ただし、令和7年5月10日に厚生労働省厚生科学課への健康危険情報提出あり）

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

Otsuka N, Matsui M, Koide K, Goto M, Kamachi K, Kenri T. Evaluation of MALDI-TOF MS species identification on F HA-deficient *Bordetella pertussis*. 14th International Bordetella symposium. June 24-28, 2024. Prague, Czech Republic.

H. 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

令和6年度
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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の
評価に資する研究」
分担研究報告書

百日咳：百日咳疑い患者における病原体調査

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 2022年10月1日～2025年1月31日の対象期間に、百日咳疑い患者の鼻腔スワブ由来DNA (n=303)を用いて、病原体の鑑別および感染百日咳菌株における23S rRNA遺伝子マクロライド耐性変異の保有率を調査した。臨床検体DNA303検体のうち、51検体から百日咳菌、パラ百日咳菌、肺炎マイコプラズマのいずれかを検出した。2022-2023年には一過性のパラ百日咳菌流行を認め、2024年7月以降の検体では百日咳菌の陽性率が上昇した。また、百日咳菌の検出率の上昇に伴い、マクロライド耐性遺伝子変異を有する検体の割合が増加しており、現在では約4割の百日咳菌がマクロライド耐性百日咳菌に置き換わっていることが示唆された。

A. 研究目的

急性呼吸器感染症である百日咳は感染症法5類の全数把握対象疾患である。百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*)であり、国内サーベイランスの届出対象は百日咳菌による百日咳のみとなっている。しかし、類縁菌であるパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) や *Bordetella holmesii* も百日咳様症状を引き起こすことが知られている。また細菌感染症では、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) や肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*)なども百日咳菌同様に咳嗽を主訴とする疾患を引き起こすため、これらを臨床症状から診断することは困難である。そのほか、ウイルス性疾患や喘息等の非感染症による呼吸器疾患とも鑑別するために検査診断が必須となっている。

2022～2023年はCOVID-19の流行によって呼吸器感染症に対する感染対策が強化されたことで国内百日咳患者報告数は激減した。しかし、2024年第37週から週当たり報告数が100例を越えるようになり、2025年にかけて急増している。また、百日咳患者報告数の増加に伴い、百日咳菌のマクロライド耐性株 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, MRBP)の出現が報告される様になった。百日咳菌の第一選択薬はマクロライド系抗菌薬であり、これら薬剤が標的とする細菌リボソーム23S rRNA遺伝子にA2047G変異が生じることでマクロライドに対し高度耐性化することが知られている。日本では2018年に大阪府と東京都で各1株ずつ

MRBPが分離されたが、その後約5年間はMRBPの検出報告がなかった。ところが、2024年後期に日本各地でMRBPの検出報告が相次いだ。

本研究では、①百日咳疑い患者における原因病原体の鑑別及び②感染百日咳菌株におけるマクロライド耐性遺伝子変異の保有率について調査することを目的とした。

B. 研究方法

1. 被験者と臨床検体

2022年10月1日～2025年1月31日の対象期間に、国内19医療機関の研究協力を得て百日咳疑い患者303名から臨床検体を収集した。医療機関では、被験者から後鼻腔スワブを採取し、百日咳抗原検査キット・リボテスト百日咳 (極東製薬)を実施した。抗原検査のために調製したスワブ抽出液の残検体は病原体調査のため国立感染症研究所に提供された。

2. 病原体検索

リボテスト残検体から QIAamp DNA Micro kit (QIAGEN)を用いてDNAを精製した。得られた臨床検体DNAを対象に、リアルタイムPCR法による病原体検索を行った。本研究で実施した4Plex Real-Time PCR法では百日咳菌 (*B. pertussis*, Bp)、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*, Bpp)、*Bordetella holmesii* (Bh)および肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*, Mp)の4菌種を鑑別することができる。方法の詳細は Kamachi K, New Microbes New Infect. 2015 または病原体検出マニュアル「百日咳」

第 4.0 版（2024 年 3 月改訂）に記載されている。

3. マクロライド耐性遺伝子変異の同定

4Plex Real-Time PCR により、百日咳菌もしくはパラ百日咳菌が同定された臨床検体 DNA に対しては、感染株の 23S rRNA 遺伝子における A2047G 変異の有無を調べた。変異の同定はシーケンス解析により行った。PCR 酵素には KOD FX Neo (Takara)を用い、1505F (5'-GGCACGAGCGAGCAAGTCTC-3') および 2118R (5'-TCTGGCGACTCGAGTTCTGC-3')プライマーを用いてタッチダウン PCR プログラムを実施し、標的配列を増幅した。また、同プライマーを用いてサンガーシーケンス解析を実施した(参考文献: Wang Z, Clin Microbiol Infect. 2014)。

(倫理面への配慮)

本研究は国立感染症研究所・人倫理審査委員会の承認を得て実施され(承認番号: 1750)、被験者からの検体採取及び臨床情報の取得は本人または保護者から文書による同意を得ている。被験者から得られた臨床情報は医療機関にて連結可能匿名化を施し、個人情報に配慮した上で国立感染症研究所に提供された。

C. 研究結果

1. 病原体検出の経時的変化

対象期間の病原体検出状況を四半期ごとにまとめて図 1A に示した。なお、本研究で、四半期とは 1 年間で 3 ヶ月ごとに Q1 (1-3 月)、Q2 (4-6 月)、Q3 (7-9 月)、Q4 (10-12 月)と 4 分割した 1 つの期間を指す。臨床検体 303 検体のうち、51 検体で 4Plex Real-Time PCR が鑑別対象とする 4 菌種のいずれかが検出された。内訳は Bp: 24 検体(検出率 7.9%)、Bpp: 12 検体(検出率 4.0%)、Bh: 0 検体(検出率 0.0%)、Mp: 15 検体(検出率 5.0%)であり、1 検体で Bp と Mp の重複感染が認められた。それぞれの病原体の検出時期は特徴的な傾向を示した。まず、2022 年 Q4~2023 年 Q4 は百日咳菌がほぼ検出されなかったのに対し、通常は百日咳菌に比べて臨床頻度がかなり低いとされるパラ百日咳菌が検出された。これと置き換わるように、2023 年 Q4~2024 年 Q4 は肺炎マイコプラズマが顕著に検出された。また、2024 年 Q3 以降は百日咳菌の検出数が増加した。

図 1B に感染症法に基づく百日咳とマイコプラズマ肺炎の国内発生動向調査結果を示した。百日咳、マイコプラズマ肺炎はともに感染症法 5 類に分類され、百日咳は全数把握対象、マイコプラズマ肺炎は全国約 500 カ所の基幹定点医療機関からの報告による定点把握対象疾患である。パラ百日咳菌による百日咳は発生動向調査の対象になっていない

ため、実態は不明であるが、百日咳とマイコプラズマ肺炎に関しては本調査結果と発生動向調査の検出状況が同様の傾向を示していた。発生動向調査では、マイコプラズマ肺炎は 2024 年 Q4 に報告数のピークがあり、百日咳は 2024 年 Q3 以降増加傾向が続いていた。

2. 百日咳菌感染株におけるマクロライド耐性遺伝子変異の保有率

これまで、百日咳菌のマクロライド耐性機構としては、23S rRNA 遺伝子の 2047 番目塩基が A から G に変異する機構のみが知られている(図 2A)。本調査で検出された百日咳菌 DNA (n=24)及びパラ百日咳菌 DNA (n=12)検体に対して、当該遺伝子変異の有無をシーケンス解析した。その結果、パラ百日咳菌検体は全て感受性型配列(A2047A)を有していたのに対し、百日咳菌検体では 38%が耐性型配列(A2047G)、58%が感受性型配列を有していた(図 2B)。なお、本調査期間中に初めて耐性型配列が検出されたのは、2024 年 Q3 の滋賀県における百日咳患者であった。

D. 考察

本研究では調査期間中に百日咳疑い患者の鼻腔スワブ由来 DNA を 303 検体解析し、51 検体で Bp, Bpp, Mp のいずれかの病原体を同定した。臨床症状から百日咳を疑ったとしても、百日咳菌の遺伝子検出率は 7.9%であったことから特に百日咳の非流行期においては、臨床診断は非常に困難であることが指摘された。百日咳菌の非流行期に、一過性のパラ百日咳菌流行が認められた。通常、パラ百日咳菌の臨床頻度は百日咳菌に比べてかなり低く年間 3.4 例/10 万人程度とされるが、2022~2023 年には米国およびフランスでも百日咳菌の検出が低い状況下でパラ百日咳菌の一時的な流行が認められている(Nobile BA, Emerg Infect Dis.2024, Bouchez V, J Med Microbiol. 2024)。この現象の原因は不明であるが、COVID-19 感染対策が強化された影響で集団免疫が低下したことにより百日咳菌とパラ百日咳菌の菌種間相互作用に変化が生じたことなどが一因として考察されている(Nobile BA, Emerg Infect Dis.2024, 令和 5 年度 感染症流行予測調査事業報告書 第 12 百日咳)。

2022 年 10 月 1 日~2025 年 1 月 31 日の調査期間に同定された百日咳菌のうち、すでに 38%が MRBP に置き換わっていることが示唆された。MRBP の検出は 2024 年 Q3 以降の百日咳患者報告数の増加とともに上昇しており、今後さらに上昇していくと考えられる。全国的にマクロライド感受性百日咳菌(macrolide-susceptible B. pertussis, MSBP)から MRBP への置き換えが進行

するなかで、マクロライド系抗菌薬に代わる治療薬の選択について検討する必要がある。本研究で MRBP が検出された百日咳患者（患者年齢：生後 2 ヶ月～17 歳，中央値：11 歳）はいずれもマクロライド系抗菌薬による治療で症状軽快しており、ある程度は自然免疫による回復も見込むことができると考えられた。しかし、百日咳が重症化しやすい乳幼児の初期治療では、今後 MRBP 感染の可能性を念頭においた治療薬の選択が重要になると考察された。

本研究の制限としては、分離菌株に対する薬剤感受性試験は実施していないことが挙げられる。病原体サーベイランスを別途実施し、分離菌株を用いた薬剤感受性試験も並行して行う必要がある。

E. 結論

2022 年 10 月 1 日～2025 年 1 月 31 日の調査期間のうち、2022～2023 年にパラ百日咳菌の一過性の流行を検知した。また、2024 年 Q3 以降の百日咳患者の増加に伴い、マクロライド耐性百日咳菌の検出が上昇した。現時点で国内百日咳菌流行株のうち、約 4 割が MRBP に置き換わっていることが示唆され

た。

F. 研究発表

論文発表

該当なし

学会発表

1. Otsuka N, Matsui M, Koide K, Goto M, Kamachi K, Kenri T. Evaluation of MALDI-TOF MS species identification on FHA-deficient *Bordetella pertussis*. 14th International *Bordetella* symposium. June 24-28, 2024. Prague, Czech Republic.

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

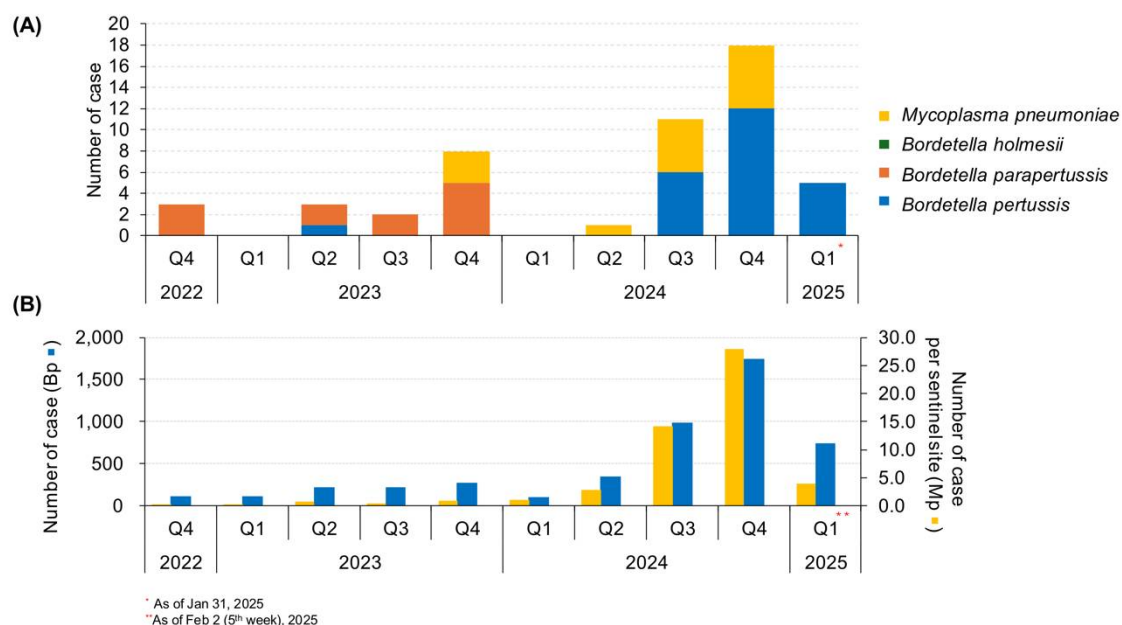


図1. 百日咳菌および百日咳類似疾患の病原体の国内流行状況

(A)本研究での調査結果, (B)百日咳とマイコプラズマ肺炎の国内発生動向調査。百日咳は対象期間での患者報告数全数、マイコプラズマ肺炎は対象期間での定点医療機関あたり累積患者報告数を示した。

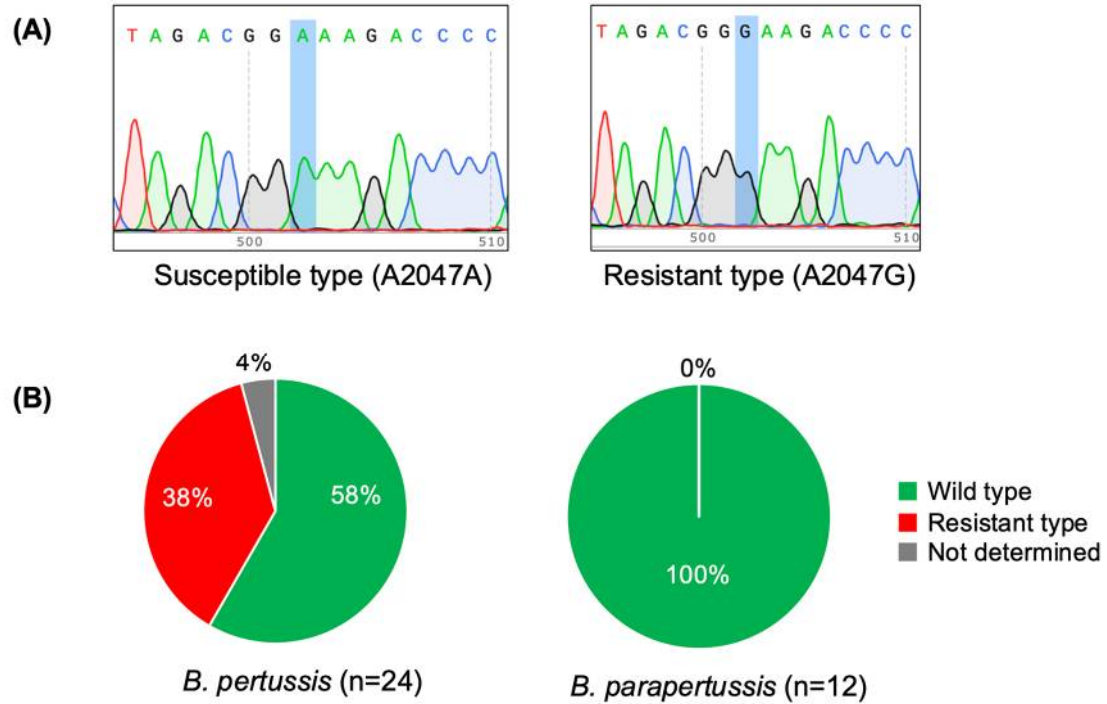


図2. 百日咳菌およびパラ百日咳菌のマクロライド耐性遺伝子変異
 (A)百日咳菌23S rRNA遺伝子のSNP箇所周辺のシーケンス波形：水色で示した2047番目塩基が感受性型ではAであるのに対して耐性型ではGに変異している、(B)百日咳菌とパラ百日咳菌DNAが検出された検体におけるマクロライド耐性遺伝子変異の保有率

令和6年度
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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の
評価に資する研究」
分担研究報告書
質の高い百日咳サーベイランスの実施及び
就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

研究分担者	塚田敬子	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	三重大学大学院医学系研究科 公衆衛生・産業医学・実地疫学分野
	砂川富正	国立感染症研究所 実地疫学研究センター
	大塚菜緒	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
	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
	後藤滉平	国立感染症研究所 実地疫学研究センター 実地疫学専門家養成コース（FETP）
	永田瑞絵	国立感染症研究所 実地疫学研究センター 実地疫学専門家養成コース（FETP）
	折目郁乃	国立感染症研究所 実地疫学研究センター 実地疫学専門家養成コース（FETP）

研究要旨 本研究において、百日咳のイムノクロマト法キットであるリボテスト百日咳の精度評価を実施している。百日咳疑いと診断された303例のうち、リボテスト百日咳陽性は114例、LAMP法陽性は24例であった。LAMP法の結果と比較してリボテストの検査精度は、リボテストの高い偽陽性率(34.8%)および偽陰性率(29.2%)が明らかとなった。当該キットを用いた診断、サーベイランス結果の解釈には慎重な判断が求められる。

また、本研究では数理モデルを用いたシミュレーションによる、就学前児と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討を行っている。百日咳患者の年齢分布の再現及び就学前児童へ追加接種した場合、ピークを迎える年齢層の3年の後倒しや感染者数の約4割減少を確認できたが、0歳の感染者数の再現及び追加接種による感染者数減少は確認できなかった。0歳の人口に対して感染させる機会や感染源となる人口が過小評価されている可能性があり、今後はこれらを考慮した数理モデルの改良が望まれる。また、妊婦に百日咳の追加ワクチン接種(接種率25~75%)を行うシミュレーションを行った場合、0歳児の百日咳の報告数は年間301~415例(27%~38%)減少すると予測された。

A. 研究目的

1. リボテストの精度評価

百日咳は、主に百日咳菌（*Bordetella Pertussis*）を原因とし、けいれん性の咳発作を特徴とする急性呼吸器感染症である。1歳以下の乳児では肺炎や脳炎など重症化しやすく、特に生後6ヵ月以下では死に至る危険性も高い。また、感染症が強く、小中学校での集団発生を発端とした地域での患者数増加、都市部での集団発生も報告されている。免疫効果が減衰した学童や成人が、重症化が懸念されるワクチン未接種の従事者感染源となっていることから、早期の流行探知や対応が公衆衛生上重要である。

百日咳は、2017年までの感染症法上における感染症発生動向調査の5類感染症小

児科定点把握対象疾患から、2018年1月1日以降は、すべての医師が届出を行う5類全数把握対象疾患へと変更された。小児科定点把握疾患サーベイランスでは情報が不十分であった成人を含めた疫学や患者の特徴等が明らかになってきた。

届出のための検査診断としては、2018年は核酸増幅法による病原体の遺伝子検出と単一血清抗体価高値による診断が約半数を占めていたが、2021年にイムノクロマト法による病原体の抗原の検出が追加されて以降、2023年までの解析結果ではイムノクロマト法による病原体の抗原の検出と単一血清抗体価高値による診断が約半数を占めている。

他の呼吸器感染症同様、新型コロナウイルス感染症の流行による呼吸器感染症に対

する感染対策の強化に伴い、全世界で 2020 年から百日咳の届出数が減少傾向にあった中、特定の医療機関で届出の集積が探知された。原因究明のため行った疫学調査の結果、百日咳のイムノクロマト法キットであるリボテスト百日咳（以下、リボテスト）による偽陽性が疑われた。

より正確な質の高いサーベイランスの実現とワクチン戦略の検討に資するため、リボテストの精度評価を実施し、イムノクロマト法をより有効に活用するための使用方法について検討することを本研究の目的としている。

2. 就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

百日咳は、2018 年に 5 類全数把握対象疾患に変更され、2018 年に報告された症例は、学童期と新生児期及び乳児期に年齢分布においてピークを形成していた。また、生後 6 か月未満の症例に対する聞き取り調査では、約 42%が年長の同胞から感染したことが判明している。

本邦では百日咳含有ワクチンが定期接種化されているが、接種が始まるのは生後 2 か月からであり、重症化するものの接種開始前である新生児や乳児を百日咳菌の感染から防ぐことが公衆衛生上の課題となっている。諸外国では 4 歳頃から小学校低学年頃までの期間及び妊婦に対して、百日咳含有ワクチンの追加接種を行っているが、本邦では任意接種となっており、現在は研究班により、定期接種化に向けた追加接種の有効性や安全性の研究が進められている。

そこで、就学前児童への百日咳含有ワクチンの追加接種の有用性を、症例の年齢分布変化による新生児や乳児の症例数の減少という点で評価するため、数理モデルを用いて検証を行うこととした。

また、海外では、乳児への移行抗体に反映させ、乳児への感染源となることを防ぐことを目的とし妊婦に百日咳ワクチンを接種している国が複数ある。妊婦への百日咳ワクチン接種の政策判断の材料として、米国では、母親への百日咳ワクチン接種による子の百日咳症例数の変化をモデリングを用いて推計した研究が行われており、接種なしの場合に比べ、妊娠中の母親に接種した場合に乳児百日咳患者を大きく減らすことができることが推計された。一方、日本ではこのような検討はまだ行われていない。

そこで、日本において妊婦に追加接種を行った場合の、0 歳児の百日咳報告数の疫学変化を推計することとした。

B. 研究方法

1. リボテストの精度評価

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。

19 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ボテストによる抗原検査を実施し、比較研究を行った。

LAMP 法に対するリボテストの検査精度（偽陽性率、偽陰性率、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率）を算出した。

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）、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、リボテスト偽陽性及び偽陰性との関連をオッズ比（以下、OR）および 95%信頼区間（以下、CI）にて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認（受付番号：1750）を得たうえで、研究責任者より被験者へ本試験の説明書に基づき研究の内容を明示した文書を対象者へ配布し、同意を得たのちに実施した。

2. 就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

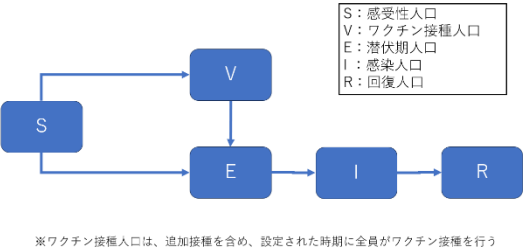
1) 就学前児童

a. 年齢依存 SVEIR モデルの作成

本研究では年齢依存 SVEIR モデルを作成し、MATLAB®によるシミュレーションを行った。

S を感受性人口、V をワクチン接種人口、E を潜伏期人口、I を感染人口、R を回復人口とした。ワクチン接種人口は定期接種及び追加接種を、設定された年齢（月齢）で必ず接種するものとした。以下に簡略化した

フロー図を示す。



各人口の単位時間あたりの変化は、以下の微分方程式で定めた。なお、 t は時間、 a は年齢（月齢）、 $\mu(a)$ は年齢 a における死亡率、 $\lambda(t, a)$ は時間 t における年齢 a に対する感染力、 $\sigma(a)$ は年齢 a におけるワクチンによる感染予防効果、 γ は回復率、 ε は発症率、 κ は感染強度、 $\beta(a, b)$ は年齢 b の人口の年齢 a の人口に対する伝達係数である。

なお、伝達係数は各年齢群間で接触する頻度の違いを考慮する必要があり、接触行列を必要とした。接触行列の作成については別項で記述する。

今回の検討では、上記数理モデルを用いたシミュレーションにより、2018 年の感染症発生動向調査に基づく報告患者の年齢分布から、1 年後の 2019 年の患者の年齢分布を再現することを第一の目標とした。百日咳含有ワクチンによる感染予防効果が、就学前児童（今回は 6 歳児）への追加接種によって下記のように変化すると設定し、追加接種の有無による患者の年齢分布の変化を検討した。

【微分方程式】

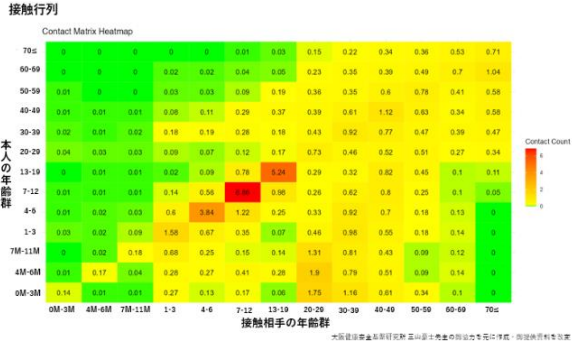
$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} S(t, a) &= -\mu(a)S(t, a) - \lambda(t, a)S(t, a), \\ \frac{\partial}{\partial t} V(t, a) &= -\mu(a)V(t, a) - \{1 - \sigma(a)\}\lambda(t, a)V(t, a), \\ \frac{\partial}{\partial t} E(t, a) &= [S(t, a) + \{1 - \sigma(a)\}V(t, a)]\lambda(t, a) - \mu(a)E(t, a) - \varepsilon E(t, a), \\ \frac{\partial}{\partial t} I(t, a) &= \varepsilon E(t, a) - \mu(a)I(t, a) - \gamma I(t, a), \\ \frac{\partial}{\partial t} R(t, a) &= \gamma I(t, a) - \mu(a)R(t, a), \\ \lambda(t, a) &= k \int_0^{a_+} \beta(a, b)I(t, b)db.\end{aligned}$$

b. 接触行列の作成

前述のように、伝達係数を設定するためには各年齢群間で接触する頻度の違いを考慮する必要があったため、日本に在住する人々が 1 日に接触した人の数とその年齢群の情報を収集した。

2024 年 12 月 17 日から 22 日に GMO リサーチ&AI（以降 G 社）に登録中のアンケートモニターを対象にインターネットアンケートを実施した。回答者の年齢、性別、居

住地、18 歳未満の同居家族の有無とその年齢、回答者及び 18 歳未満の同居家族がアンケート回答日前日に接触した人の年齢群と人数を調査した。なお、接触は先行研究や飛沫感染が成立する状況を参考に、2m 以内の距離でマスクをせずに 3 語以上の会話を行うことと身体的接触を行うことと定義した。全アンケート回答者は 11,129 名であり、年齢、居住地、18 歳未満の同居家族の有無、その同居家族の年齢等の条件で事前に割り振った回答数を満たすように G 社がスクリーニングを行い、計 5,362 名分の回答を得た。回答に含まれた同居家族分を含めた接触データは 7,953 件であり、総接触回数が 0 回のデータ等を除外した 6,582 件の接触データを解析し、接触行列を作成した。



2) 妊婦

a. 年齢依存型変形 SEIR モデルを作成し、MATLAB を用いて 2019 年の年齢別報告数を再現した。各要素を以下のとおり設定した。

追加接種なし群			追加接種あり群		
年齢始点	年齢終点	VE	年齢始点	年齢終点	VE
0y0m	0y3m	0	0y0m	0y3m	0
0y4m	0y4m	0.3	0y4m	0y4m	0.3
0y5m	0y5m	0.7	0y5m	0y5m	0.7
0y6m	3y5m	0.9	0y6m	3y5m	0.9
3y6m	4y5m	0.8	3y6m	4y5m	0.8
4y6m	5y5m	0.7	4y6m	5y5m	0.7
5y6m	6y5m	0.6	5y6m	6y0m	0.6
6y6m	7y5m	0.4	6y1m	7y11m	0.9
7y6m	8y5m	0.3	8y0m	8y11m	0.8
8y6m	11y5m	0.15	9y0m	9y11m	0.7
11y6m		0	10y0m	10y11m	0.6
			11y0m	11y11m	0.4
			12y0m	12y11m	0.3
			13y0m	15y11m	0.15
			16y0m		0

年齢グループ間の接触行列：前述と同様、インターネットアンケート調査を実施し作成した。
ワクチン効果：国内外の先行文献から設定した。

人口：人口動態統計より、2018 年度人口推計値を使用した。

百日咳患者の年齢分布：感染症発生動向調査における百日咳報告患者の 2018 年の年齢分布を使用した。

女性の各年齢における出産割合：人口動態統計より、2018 年の女性人口と、母の年齢別出生数を使用して算出した。

b. a で作成したモデルに、妊婦への追加接種による感染予防効果を反映し、接種なしの場合、妊婦への接種率を 25%、50%、75%としたそれぞれの場合について、1 年間の 0 歳児の報告数をシミュレーションした。
(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査により承認を得た(受付番号:1800)。

アンケート調査で G 社から受領したデータには個人情報に含まれていない。また、アンケート開始時に、調査の目的や個人情報の取り扱いに関して説明する画面が表示され、その説明内容に対して同意した回答者のみが各設問に進めるように設定した。その画面には問い合わせがある場合や同意の取り消しを行いたい場合の連絡先を記載した。

C. 研究結果

1. リボテストの精度評価

2022 年 10 月～2025 年 2 月に百日咳疑いと診断され、本研究に同意された 303 例(年齢中央値 6 歳：四分位範囲 3-10 歳)を被験者とした。本研究には国内 19 医療機関に研究協力を依頼し、上記期間内に百日咳疑い患者を診察し検体採取をされた医療機関は 14 医療機関であった。

303 例のうち、リボテスト陽性は 114 例、LAMP 法陽性は 24 例であった。

両方との結果比較を行った結果、偽陽性率は 34.8% (97/279)、偽陰性率は 29.2% (7/24) であった。また、感度は 70.8% (17/24)、特異度は 65.2% (182/279)、陽性的中率は 14.9% (17/114)、陰性的中率は 96.3% (7/24) であった。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。

LAMP 陽性例におけるリボテスト陽性例 (n=17) は、男性 41%、年齢中央値 11 歳(四分位範囲 10-12 歳)、ワクチン接種歴は 4 回以上接種済が 71%を占めていた。症状あり(重複あり)は、持続する咳 100%、夜間の咳き込み 82%、連続性の咳嗽 35%、嘔吐 41%、吸気性笛声 41%であった。無呼吸発作は 1 例に認められた。基礎疾患を有する症例は 18%、基礎疾患(気管支喘息)を有する症例は 3%であった。リボテスト検査前の抗菌薬投与有りは 18%であった。

また、LAMP 陽性例におけるリボテスト陰性例 (n=7) は、男性 71 例、年齢中央値 13 歳(四分位範囲 11-13 歳)、ワクチン接種歴は 4 回以上接種済が 100%を占めていた。症状あり(重複あり)は、持続する咳 100%、夜間の咳き込み 71%、連続性の咳嗽 29%、嘔吐 14%、吸気性笛声 14%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 1%、基礎疾患(気管支喘

息)を有する症例はみられなかった。リボテスト検査前の抗菌薬投与有りは 43%であった。

偽陰性に関連する項目として、オッズ比の解析において、比較群間に有意な差は認められなかった。

LAMP 陰性例におけるリボテスト陽性例 (n=97) は、男性 54%、年齢中央値 5 歳(四分位範囲 3-7 歳)、ワクチン接種歴は 4 回以上接種済が 85%を占めていた。症状あり(重複あり)は、持続する咳 98%、夜間の咳き込み 85%、連続性の咳嗽 31%、嘔吐 23%、吸気性笛声 5%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 52%、基礎疾患(気管支喘息)を有する症例は 46%であった。リボテスト検査前の抗菌薬投与有りは 72%であった。

また、LAMP 陰性例におけるリボテスト陰性例 (n=182) は、男性 49%、年齢中央値 7 歳(四分位範囲 4-10 歳)、ワクチン接種歴は 4 回以上接種済が 71%を占めていた。症状あり(重複あり)は、持続する咳 98%、夜間の咳き込み 81%、連続性の咳嗽 26%、嘔吐 24%、吸気性笛声 24%であった。無呼吸発作は 2 例に認められた。基礎疾患を有する患者は 26%、基礎疾患(気管支喘息)を有する症例は 24%であった。

リボテスト検査前の抗菌薬投与有りは 9%であった。

偽陽性に関連する項目として、年齢が 0～5 歳 (OR=2.07、CI: 1.25-3.42)、基礎疾患あり (OR = 2.97、CI: 1.77-4.98)、ワクチン接種歴 4 回以上 (OR = 2.19、CI: 1.16-4.14)、リボテスト検査前の抗菌薬投与 (OR = 26.9、CI: 13.7-53.0) が有意であった。

		LAMP 法		計
		陽性	陰性	
リボテスト	陽性	17	97	114
	陰性	7	182	189
計		24	279	303

2. 就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

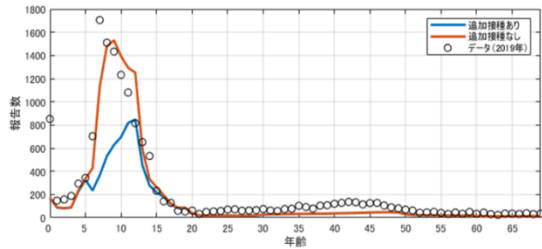
1) 就学前児童

a. 2019 年の百日咳患者年齢分布の再現

シミュレーションにより 1 歳以降の感染者数及び年齢分布の再現は概ね成功したが、0 歳の感染者数は再現できなかった。

b. 就学前児童 (6 歳) への百日咳含有ワクチン追加接種による変化

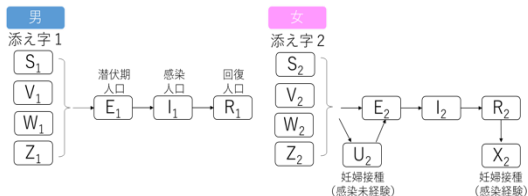
感染者数が最も多い年齢は 9 歳から 12 歳へ変化した。全感染者数は約 38%減少した。0 歳の感染者数の減少は確認できなかった。



2) 妊婦

a. 年齢依存型変形 SEIR モデルの作成と 2019 年の年齢別報告数の再現

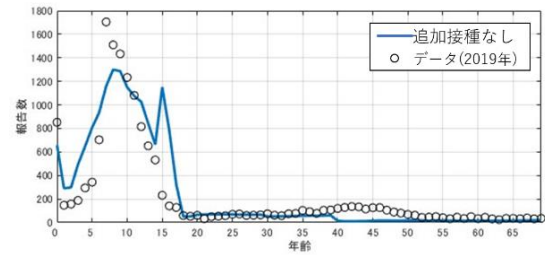
下記図のとおり感染症数理モデルを作成した。このモデルは出生時点で S (妊婦接種をしていない母から出生し、出生後に定期接種を行わない)、 V (妊婦接種をしていない母から出生し、出生後に定期接種を行う)、 W (妊婦接種をした母から出生し、出生後に定期接種を行わない)、 Z (妊婦接種をした母から出生し、出生後に定期接種を行う) の 4 つに振り分けられ、各のグループが E 潜伏期、 I 感染期、 R 回復期へと推移する。男女は独立しており、女性は S_2 、 V_2 、 W_2 、 Z_2 及び R_2 のうち 20 歳以上 45 歳未満の人口に各の年齢ごとの出生率をかけてた者に対して妊婦接種を行う (U_2 及び X_2)



S 、 V 、 W 、 Z の移行抗体及び定期接種の効果は、表のように推移するものとして設定した。3 歳以降の感染予防効果の推移は前述の就学前児童の推移と同一の設定である。

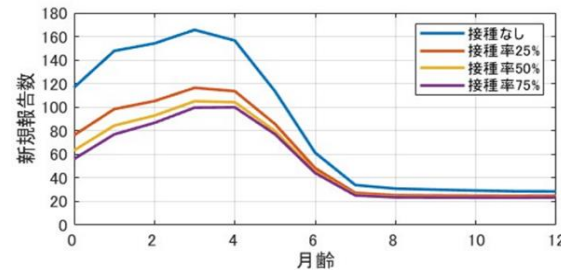
	S	V	W	Z
	妊婦接種なし + 定期接種なし	妊婦接種なし + 定期接種あり	妊婦接種あり + 定期接種なし	妊婦接種あり + 定期接種あり
0か月	0.3	0.3	0.9	0.9
1か月	0.15	0.15	0.9	0.9
2か月	0	0	0.9	0.9
3か月	0	0	0.9	0.9
4か月	0	0.3	0.8	0.8
5か月	0	0.7	0.7	0.7
6か月~1歳半	0	0.9	0.4	0.9
1歳半~3歳	0	0.9	0	0.9

作成した年齢依存型変形 SEIR モデルを用いて 2019 年の感染症発生動向調査における年齢別報告数をシミュレーションしたところ、下図のとおりとなった。



b. 妊婦への追加接種による感染予防効果予測

作成した年齢依存型変形 SEIR モデルを用いて、妊婦へ追加接種を行った場合の報告数の変化をシミュレーションしたところ下図のとおりであった。



0 歳児の百日咳の 1 年間の報告数は、追加接種を行わない場合 1,097 人、追加接種の接種率が 25% の場合 796 人、追加接種の接種率が 50% の場合 720 人、追加接種の接種率が 75% の場合 682 人であり、接種なしの場合と比べてそれぞれ 27%、34%、38% 減少すると予測された。

D. 考察

1. リボテストの精度評価

本研究により、リボテストの高い偽陽性率および偽陰性率が明らかとなった。

感染症発生動向調査では *Bordetella pertussis* 感染による百日咳のみが届出の対象となっており、本菌に対するワクチンの効果を正確に評価するためには、このサーベイランスの正確性の担保は、百日咳の正確な疫学の把握だけでなく、予防接種政策の評価においても有用である。

昨年と同様、免疫クロマト法による偽陽性が高い結果となった。この理由については、病原体検索も含め、現在原因を検討中である。

2. 就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

前述の微分方程式から分かるように、感染者数は感染力の影響を受け、感染力は接触行列に基づく伝達係数と感染源となる人口によって変化する。今回、目標であった 0 歳の感染者数の再現及び就学前児童への追

加接種による感染者数減少が確認できなかった要因は、0 歳の人口に対する接触頻度が過小評価されている可能性と、0 歳の人口の感染源となる感染人口が実際より少なく報告されている可能性が考えられた。

0 歳の人口に対して接触頻度が高かった人口は、親世代と一般的に考えられる 20 歳から 30 歳代の年齢群と、同胞世代と考えられる 1 歳から 12 歳の年齢群であり、この点は先行研究と一致する内容であった。しかし、その接触頻度は、年齢分布のピークを再現できた学校における集団生活を送る年齢群同士のそれと比べて低かった。今回のアンケート調査では先行研究と同様に、接触した人の数を数えており、同一人物との接触回数は考慮されていないため、0 歳の人口に対する接触が低いことは、主に家庭内のものであることが原因であると考えられた。家庭内での接触は少人数ながらも、頻回かつ長時間であることが考えられるため、0 歳の感染者数を再現するためには、接触の内容や回数・時間などを考慮した感染力をモデルに組み込む必要があると考えられた。

また、親世代の感染症発生動向調査へ報告された患者数は少ない。成人の百日咳症例では臨床的特徴を欠き、小児のような典型的な経過をとらないため、診断が困難であるとの報告もあり、未診断の親世代の百日咳患者が 0 歳の人口に対する感染源となっている可能性も考えられた。

妊婦接種については、シミュレーションでは、0 歳児の報告数は、27～38% (年間約 300～400 例) 減少する結果となり、ここに含まれる重症化する症例や死亡例も減らすことが出来ると考えられた。特に百日咳に対して脆弱である定期接種 3 回未満の 0～4 カ月のこどもの報告数を大きく減らすことが予測された。

2019 年の年齢別報告数の再現では、0 歳のピークとその後の減少を再現することが出来た。7 歳のピークがやや低くでたこと、また 15 歳にピークが現れたことについては、インターネットアンケート調査を行った時期が COVID-19 流行後であり、接触様式が COVID-19 を経て 2019 年以降変化した可能性があり、現状の百日咳報告数の年齢分布により近い形で再現された可能性が考えられるが、引き続き原因の考察とモデル式の改良の可能性について検討する必要がある。

E. 結論

1. リボテストの精度評価

本研究により、リボテスト百日咳の高い偽陽性率および偽陰性率が明らかとなり、当該キットを用いた診断、サーベイランス結果の解釈には慎重な判断が求められる。

ただし、精度指標のうち陽性的中率や陰

性的中率は事前確率が大きく影響する。本研究の研究期間の多くは、百日咳の事前確率が低い非流行期に該当するため、今後は事前確率の高い百日咳流行期においても評価を加える予定である。

2. 就学前児童と妊婦へのワクチン追加接種に関する検討

百日咳含有ワクチンの就学前児童に対する追加接種により感染者数のピークを迎える年齢が 3 年後倒しとなり、患者数は約 4 割減少することがシミュレーションで明らかになったが、0 歳の感染者数は再現が困難であり追加接種による患者数の減少は確認できなかった。家庭内で感染が成立する場合には、一般的な接触頻度だけではなく、同じ人物との接触回数等の接触の質を考慮することが望まれる。また、未診断の感染者を考慮することで、より正確な感染者数のシミュレーションが可能であると考えられた。

妊婦に百日咳の追加ワクチン接種 (接種率 25～75%) を行うシミュレーションを行うと、0 歳児の百日咳の報告数は年間 301～415 例 (27%～38%) 減少すると予測された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 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

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
刊行物なし							

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
刊行物なし					

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 隆字

次の職員の令和6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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・センター長
- (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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	国立感染症研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 隆字

次の職員の令和6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。

- 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
- 研究課題名 百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 細菌第二部・第一室長
(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立感染症研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 隆字

次の職員の令和6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に関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 実地疫学研究センター・研究員
(氏名・フリガナ) 塚田敬子・ツカダケイコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立感染症研究所	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。