

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」

総括分担研究報告書

感染症発生動向調査に基づく新型コロナウイルス感染症流行下における百日咳の疫学的特徴と
その背景の検討に関する研究

研究分担者	神谷 元	国立感染症研究所	実地疫学センター
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
	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

【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。2020年度もこれまで同様サーベイランスのデータの詳細を整理解析した。2020年は2月以降国内で流行した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響により、過去2年と比較し患者数の大幅な減少が認められた。COVID-19流行前後の患者に関する詳細な比較により、学童の患者数が減少することにより、1歳未満の患者数が減少し、感染源も変化したことが分かった。これにより、DTPの就学前の追加接種により重症化しやすい1歳未満を百日咳から予防できる可能性が示唆された。また、合併症について肺炎の報告割合が過去2年で増えており、ほとんどが成人の患者であった。COVID-19の影響により拝見の病原体診断がより多く実施された結果百日咳による肺炎患者が報告された可能性が考えられた。COVID-19流行下での百日咳の疫学をまとめることにより、DTP追加接種の効果、並びに探知されていない成人百日咳患者の存在が明らかになった。

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。

過去2年間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。

2020 年 2 月以降、国内では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すと考えられた。今年度の研究は COVID-19 流行下の国内の百日咳の疫学をまとめることとした。

B. 研究方法

1. サーベイランス情報の解析

2020年1月1日～12月31日までにNESID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(初版)平成30年4月25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。特に、今年度は2月以降国内でCOVID-19が流行し、4月以降ぜん国各地で緊急事態宣言の要請や学校閉鎖の実施など、百日咳の感染伝播に影響を与える対策が施行されたため、4月までと4月以降に報告された百日咳患者について比較した。

【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	鼻腔、咽頭、気管支などから採取された検体
PCR法による病原体の遺伝子の検出	
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

・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 ≥ 100 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 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 ≥ 10 EU/ml

(2) 1回目が 10 EU/ml \leq 抗PT-IgG抗体価 < 100 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

(倫理面への配慮)

本研究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。

C. 研究結果

1. 2020 年度の疫学

図 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. 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。

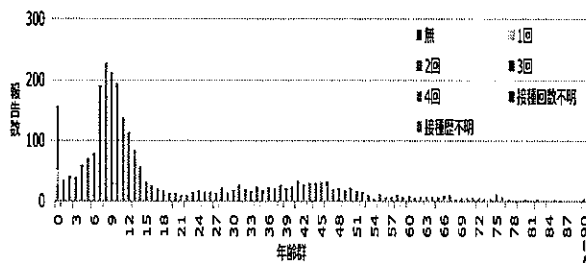
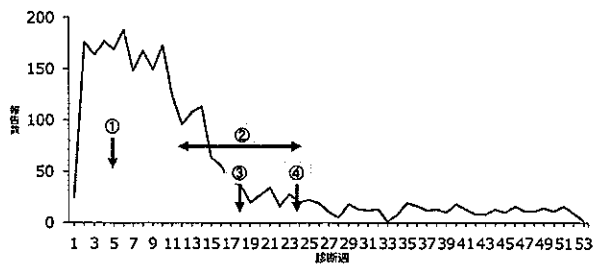


図2. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020年

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。

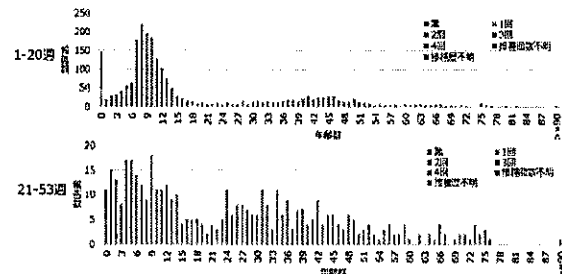


図4. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020年(上:第1~20週まで、下第21~53週)

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のに対し、2020年は60歳以上や学童、30代などが高い値を認めている。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。

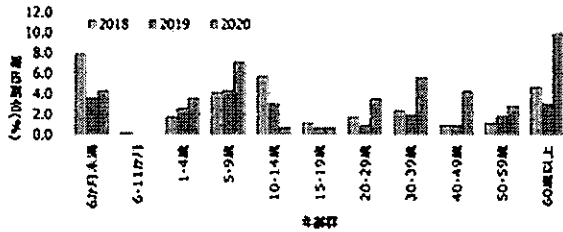


図 5. 各年齢群百日咳報告患者数のうち肺炎の報告割合、2018年-2020年

D. 考察

2020年は、第3週にCOVID-19国内第1例が報告されて以降、これまでに類を見ない全国的な公衆衛生対応が実施され、その結果生じた行動変容は国内の感染症の疫学に多大な影響を及ぼし、百日咳も例外ではなかった。人流の減少による患者との接触頻度の低下は百日咳菌の感染伝播が生じにくい環境となっていたと考えられる。海外(イギリス、オーストラリア)でも日本同様、COVID-19が本格的に流行した4月以降百日咳患者の減少が認められており(Public Health England: Laboratory confirmed cases of pertussis in England: January to March 2021, Australian Government, Department of Health Number of notifications of Pertussis)世界的に百日咳患者の減少が生じたと考えられた。

また、個人がマスクの着用や手指消毒、ソーシャルディスタンスなどの感染予防策を徹底したことが飛沫感染する百日咳の感染伝播低下に影響を及ぼしたと考えられた。初回緊急事態宣言解除後の第22週以降も患者数は減少したまま横ばいで経過した。予防接種だけでなく、他の感染予防策の実践が百日咳予防に重要であることが示された。

年齢分布をみると、第20週までとそれ以降で大きく変化している。学校閉鎖等の影響と思われるが、学童での減少幅が大きかった。また、それに伴いこれまで同胞が感染源となっていた0歳、特に6か月未満の患者数が減少していることも学童患者の減少の影響と考えられた。実際に統計学的に唯ではない者の、6か月未満の感染源として同胞はCOVID-19流行後減少していた(データ未掲載)。今回は

COVID-19の流行による行動変容並びに個人レベルでの感染予防策の徹底による学童患者の減少であったが、就学前におけるDTP追加接種による学童の百日咳患者の抑制は重症化しやすい乳児、幼児の百日咳予防につながる可能性を示唆する結果となった。

合併症では肺炎の報告割合が増加した。成人、特に65歳以上における肺炎の割合が増加したが、COVID-19の国内流行後、COVID-19の確定診断や重症度判定のために上気道症状を有する患者への胸部X線やCT検査の頻度が増したことが考えられ、PCR法などでCOVID-19が否定された事例に対して百日咳が鑑別診断として挙げられた可能性が考えられる。これが事実であれば、肺炎のうち百日咳菌が原因であるものが見逃されていた可能性や、成人の百日咳患者が報告数以上に存在する可能性がある。今後百日咳の合併症がそのような推移をするか、注視する必要がある。

E. 結論

2020年COVID-19の流行により百日咳の疫学は過去2年と大幅に異なった。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。

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