

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 |
| | 皐月由香 | 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 ≥ 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

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。

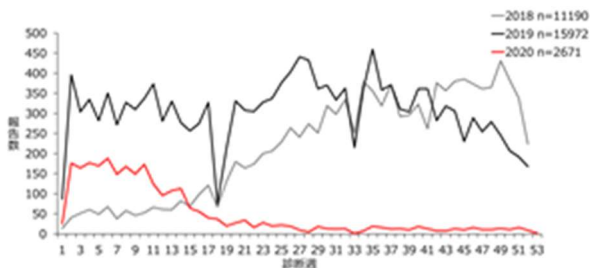


図 1-1. 2018-2020 年のガイドラインに合致した百

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。

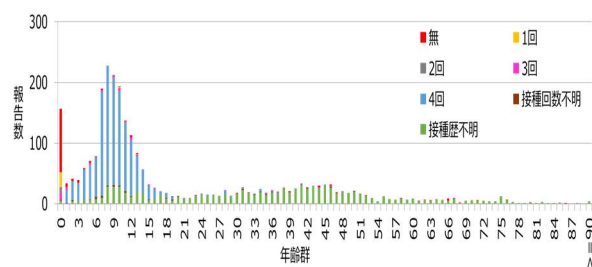
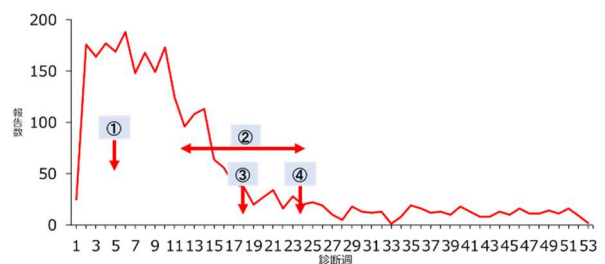


図 1-2. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020 年

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。

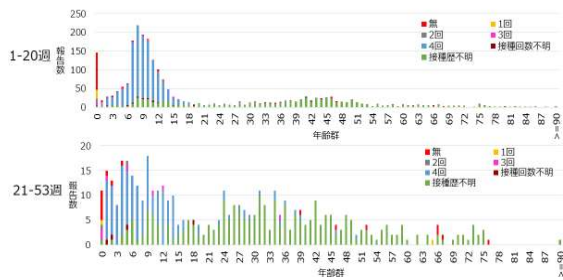


図 1-4. ガイドラインに合致した百日咳患者の年齢分布およびワクチン接種歴、2020年(上:第1～20週まで、下第21～53週)

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、

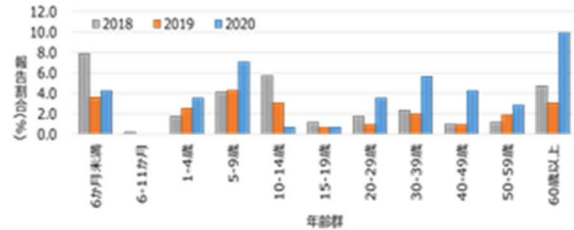


図 1-5. 各年齢群百日咳報告患者数のうち肺炎の報告割合、2018年-2020年

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。

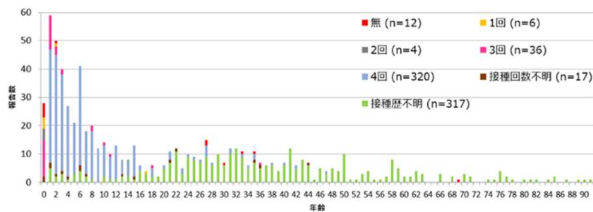


図 2-1 百日咳症例の年齢分布と予防接種歴 (2021 年第 1～52 週): n=712*

*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)。

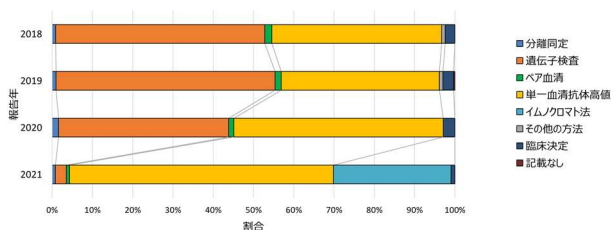


図 2-2. 届出ガイドラインに合致した百日咳報告患者の診断方法別割合、2018 年-2021 年

(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。

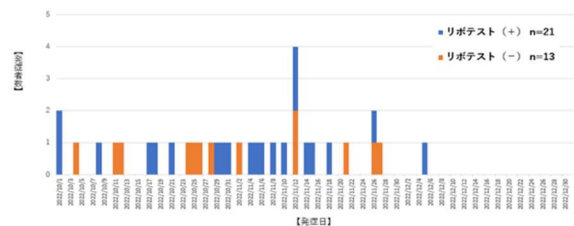


図 3-1: 被験者のリボテスト結果別発生状況、2022 年 10 月 1 日~12 月 31 日 (n=34)

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 HAMA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>