

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>