

平成30年度全国感染症危機管理研修会

第2日目 2018年10月18日(木)担当9:40-10:05(25分)

「新しいサーベイランス」

百日咳サーベイランスについて

砂川 富正

sunatomi@niid.go.jp

感染症疫学センター第2室長

国立感染症研究所

感染症サーベイランスにご協力を
いただいている医療機関、保健
所、地方感染症情報センター、地
方衛生研究所等の関係者の皆様
に心より感謝申し上げます

百日咳

- 百日咳菌の感染で起こる
- 潜伏期：6～20日（平均9～10日）
- 飛沫感染、接触感染で感染伝播
- 臨床症状
 - 咳；発作性咳嗽、努力性の吸気（吸気性笛声）
 - 発熱、嘔吐、乳児は無呼吸や呼吸困難を認める



臨床経過(週単位)

感染可能期間
(発症日から発作性の咳嗽を認めて3週間)

潜伏期間
(通常 5-10 日;
最大 21 日)

カタル期(1-2 週間)
-普通のかぜ症状で始まり、次第に
咳の回数が増えて程度も激しくなる

回復期(週~月単位)
-発作性の咳は徐々に改善する
が上気道感染などを契機に時折
発作性の咳が出る



発症日

痙咳期(1-6 週間)
-短い咳が連続的に起こり(スタッカート)、続いて、息を吸う時に笛の音のようなヒューという音が出る(笛声:whoop)。この様な咳嗽発作(レプリーズ)や咳嗽後の嘔吐を伴う
-6カ月未満児: 無呼吸発作、徐脈、活気の低下、遷延する咳など(非典型例多い)

臨床経過(週単位)

成人



潜伏期間
(通常 5-10 日;
最大 21 日)

感染可能期間
(発症日から発作性)

- 成人の百日咳では咳が長期にわたって持続するが、典型的な発作性の咳嗽を示すことは少なく、やがて回復に向かう。
- 軽症で診断が見のがされやすいが、菌の排出はあるため、ワクチン未接種の新生児・乳児に対する感染源として注意が必要

-3

発症日

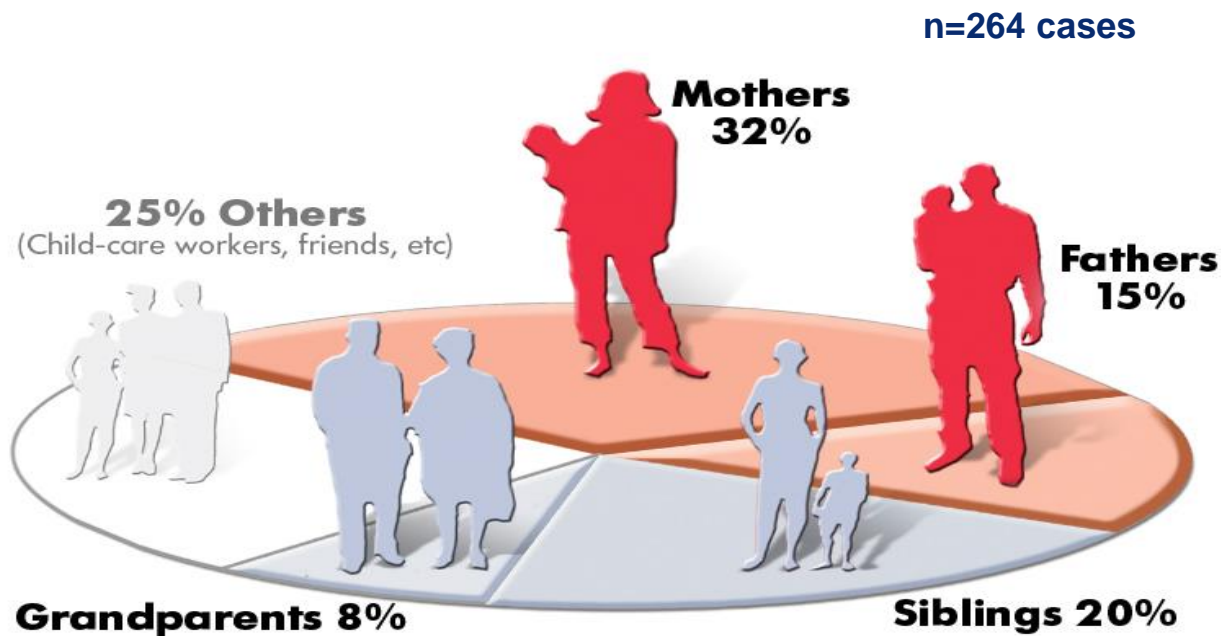
12

痙咳期 (1-6 週間)

-短い咳が連続的に起こり(スタッカート)、続いて、息を吸う時に笛の音のようなヒューという音が出る(笛声:whoop)。この様な咳嗽発作(レプリーゼ)や咳嗽後の嘔吐を伴う

-6カ月未満児: 無呼吸発作、徐脈、活気の低下、遷延する咳など(非典型例多い)

赤ちゃんに百日咳を最も移しているのは両親、兄弟、親類と言われてきました(海外)



Bisgard, K. *PIDJ*. 2004;23:985-9.

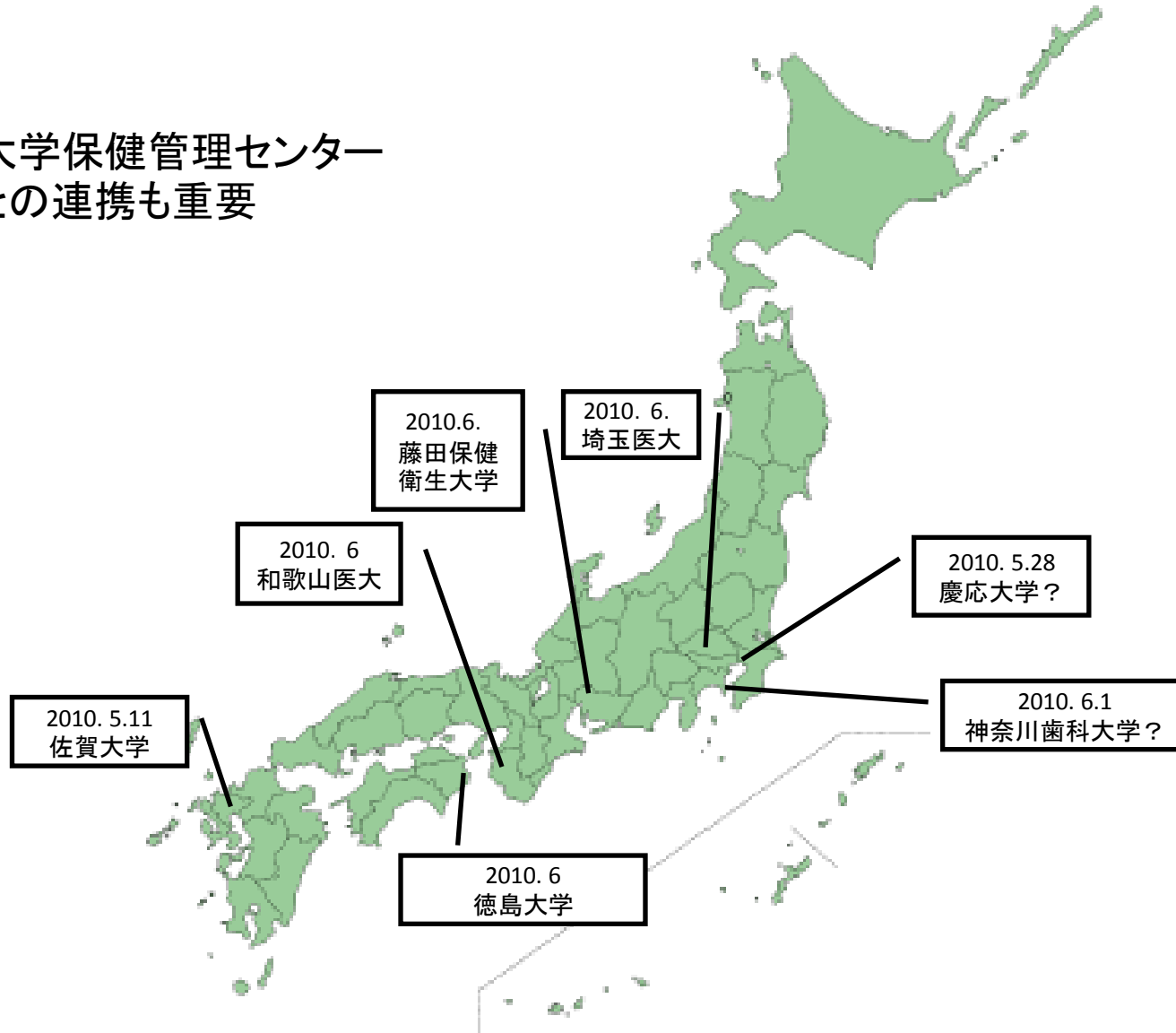
百日咳（治療）



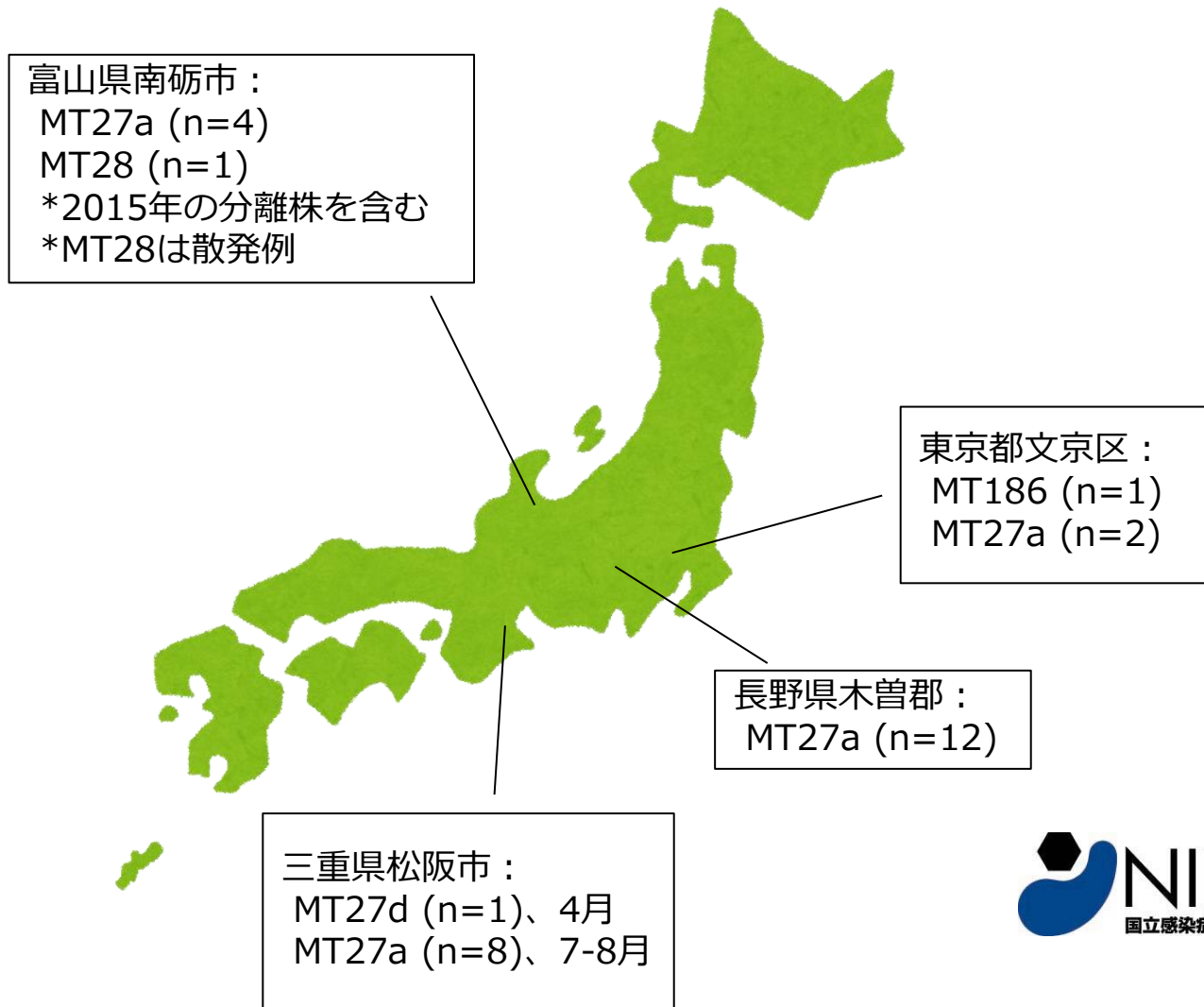
- 生後6カ月以上の患者にはエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬
- 新生児ではこれらの抗菌薬は肥厚性幽門狭窄症を考慮してアジスロマイシンでの治療が奨められる
- 適切な治療により、**服用開始から5日後には菌の分離はほぼ陰性**となる（耐性菌の出現を防ぐため、原則として感受性を確認し疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめる）
- 咳自体はしばらく続く
- 2018年現在、わが国ではマクロライド耐性菌の出現は認められていない

大学における百日咳集団発生事例 (2010年)～疑い事例も含む～

大学保健管理センター
との連携も重要



2016年の地域流行（検出された百日咳菌の遺伝子型）



これまでの国内百日咳の疫学の問題点

- サーベイランスシステムそのものに制限あり
 - 小児科定点のみからの報告
 - 5類定点疾患
 - 届出基準が臨床診断のみ
- これにより
 - 成人や定点を受診しない小児の百日咳の状況が把握できない
 - 年齢と性別以外の情報がない
 - 2週間以上の咳がなければ百日咳として届け出できない(されない)

本年1月1日から百日咳のサーベイランスが変わりました！

百日せき、成人増加 厚労省方針、小児科以外も報告対象

6/20(火) 7:55配信

産経新聞

せきが長く続き、重症化すると死亡することもある子供の感染症「百日せき」が、成人に広がっている。厚生労働省の部会は19日、これまで限られた小児科から受けていた患者報告の対象を広げ、全国の医療機関から成人も含めた全患者の報告を受ける方針を決めた。省令を改正し、平成30年から始める予定だ。

小児科定点把握疾患

届出基準（臨床症状）

- 2週間以上持続する咳嗽
- スタッカートウープを伴う咳嗽発作
- 咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作

2018年1月1日



全数把握疾患（成人を含む）

届出基準（原則検査診断）

- 菌培養検査
- 遺伝子検査
- 抗体検査

* 検査確定例との接触歴のある有症状者は対象

2018年1月1日から5類の全数把握疾患に

• 届出基準

- 症状や所見から疑いかつ下記の検査所見により診断
- 検査確定例と接触歴があり百日咳の臨床的特徴がある場合

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 ※ PCR法はLAMP法などを含む	
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

◆ 2017年までとの違い

- ・小児科定点から全医療機関報告へ：小児だけでなく成人を含めた動向の把握
- ・臨床診断例から検査診断例へ：より特異度の高い症例の把握

【参考】百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)

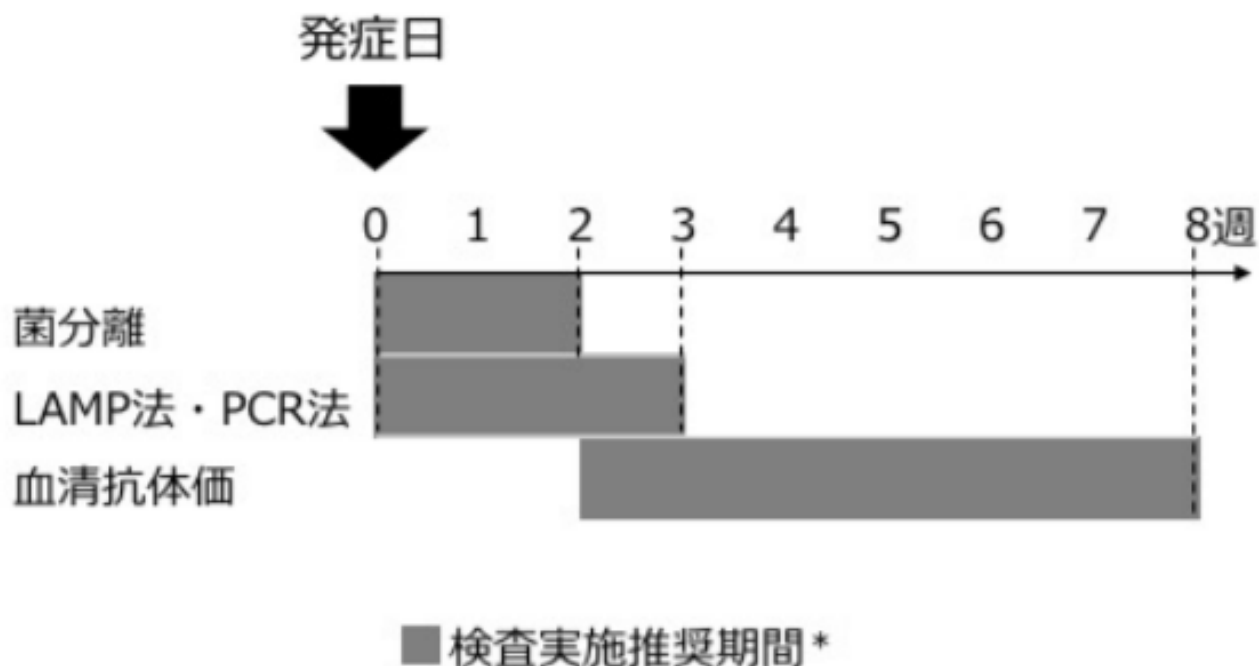
- 感染研のホームページをご覧ください

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

- 届出ガイドラインは保健所に届け出る基準を示しており、臨床診断を目的としたガイドラインではない
⇒統一した基準で全国の百日咳の疫学情報を収集する目的
- 届出ガイドラインを満たさない百日咳症例(臨床診断例)もあり得る(治療や感染拡大防止策は同じ)

【重要】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

- 年齢が低いほど菌量多く、また抗菌薬投与前の菌分離、病原検査が望ましい



【重要】単血清による診断はややこしい

- 現状では**抗PT-IgG抗体**（百日咳抗体EIA）
 - 100EU/mL以上あれば**急性感染**の可能性高い
 - 乳児は免疫系に個人差あり推奨されない（WHO）

体外診断用医薬品
* 2017年12月改訂（第5版）
* 2013年 4月改訂（第4版）
承認番号 22300AMX00565000

ご使用の際は、添付文書をよくお読みください

百日咳菌抗体キット
百日せき抗体EIA「生研」

【測定結果の判定法】

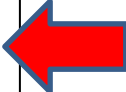
- 各コントロールの吸光度から、ブランクの吸光度を差し引いた値（以下、これを吸光度と表現します）が以下の範囲内であることを確認してください。もし範囲外であればなんらかの誤りが考えられますので、再度試験を行ってください。

	許容範囲
各10EUコントロールの吸光度	0.15~0.60

- 検体の吸光度から、ブランクの吸光度を差し引いた吸光度を a とします。
- グラフの横軸に百日せき抗体コントロールFHA「生研」又は百日せき抗体コントロールPT「生研」の抗体価（EU）を、縦軸に吸光度をプロットして、検量線を作成します。
- この検量線から、各検体のそれぞれの吸光度（a）に対応する抗体価を求め表示します。このとき、小数点第1位以下を切り捨てます。
- ここで表示する抗体価（EU/mL）とは、国立感染症研究所から入手した基準血清 JNH-10³¹ を基準物質として、ELISA法により設定した数値です。
- 抗体価が160 EU/mL以上となる検体は必要に応じて緩衝液で更に適当に希釈して同一手法で再度測定し、得られた抗体価に希釈倍数を乗じて表示します。
- カットオフ値（参考）²⁾：10 EU/mL

百日せき血清診断の目安（参考）³⁾

PT-IgG 抗体価		
10 EU/mL 未満	10 ~ 100 EU/mL	100 EU/mL 以上
発症から4週間以内	発症から4週間以上	DTPワクチン接種歴を確認
	なし	1回以上 不明
		ペア血清で2倍以上の上昇
		Yes No
		ペア血清で10 EU/mL以上に陽転
		Yes No
		確定百日咳



更新予定

2018年第1週から第26週(*)までにNESID に報告された百日咳患者のまとめ

2018年第26週週報データ集計時点

国立感染症研究所

(*)第1週～第26週(2018年1月1日～7月1日)

更新しました

2018年第1週から第39週(*)までにNESID に報告された百日咳患者のまとめ

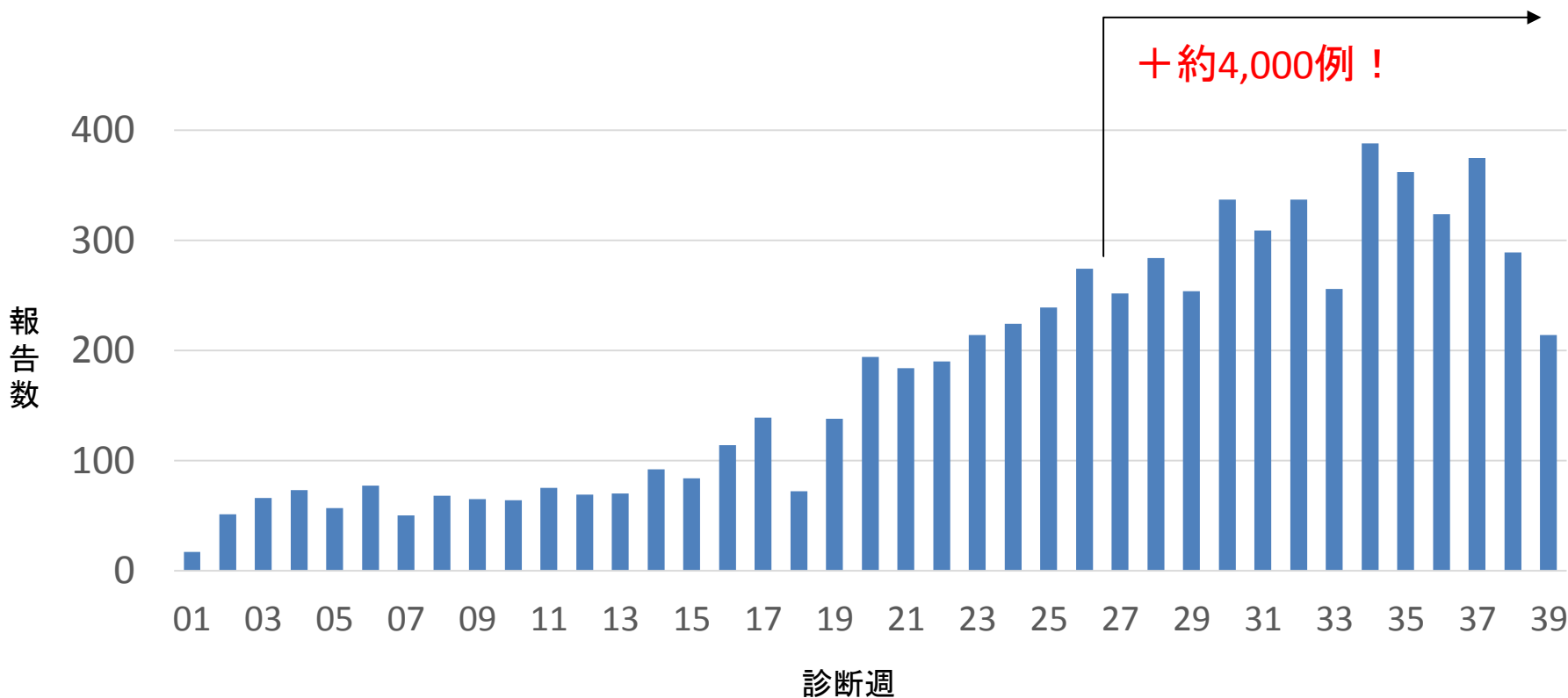
2018年第39週週報データ集計時点

出典：竹田飛鳥さん、上月愛瑠さん
(国立感染症研究所FETP)によるまとめ

(*)第1週～第39週(2018年1月1日～9月30日)

診断週別全百日咳患者報告数 (2018年第1週～第39週)(n=6,941)

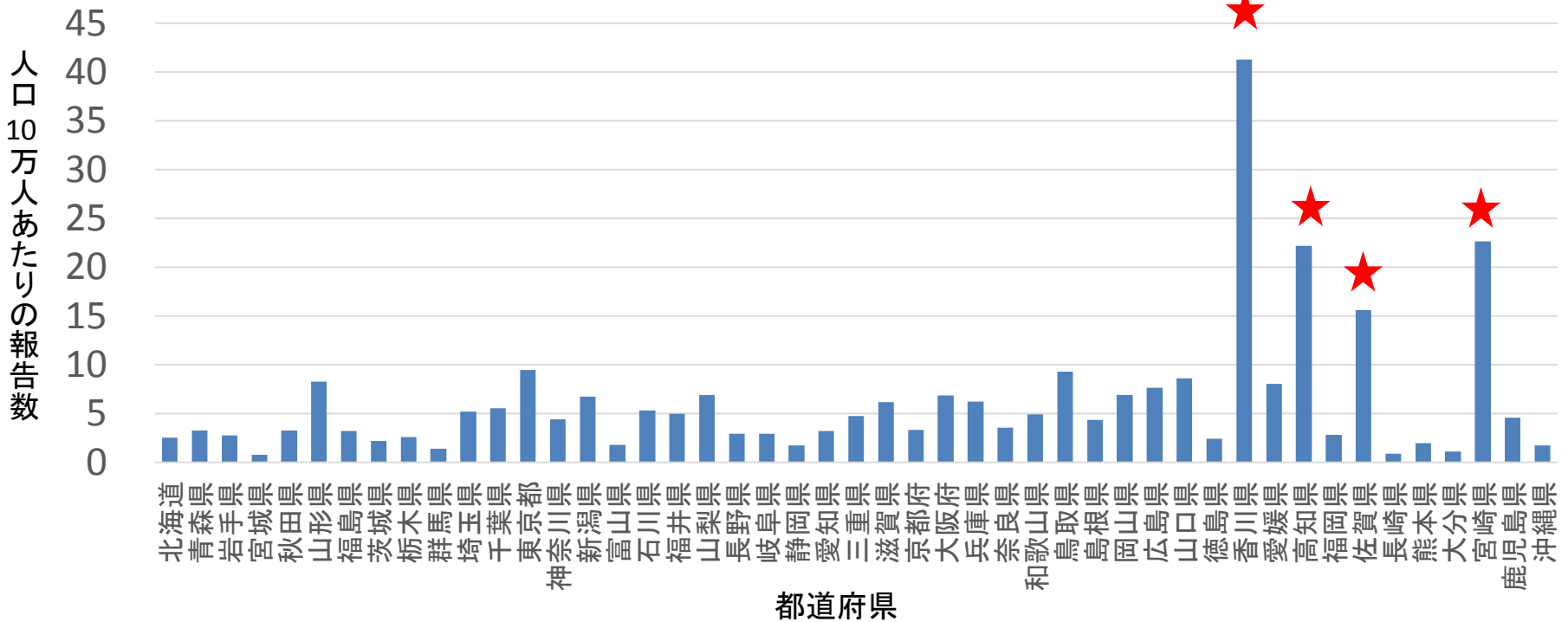
ここには含まれませんが乳児死亡例の情報あり



週の平均報告数:178例(範囲:17~388例)

暫定

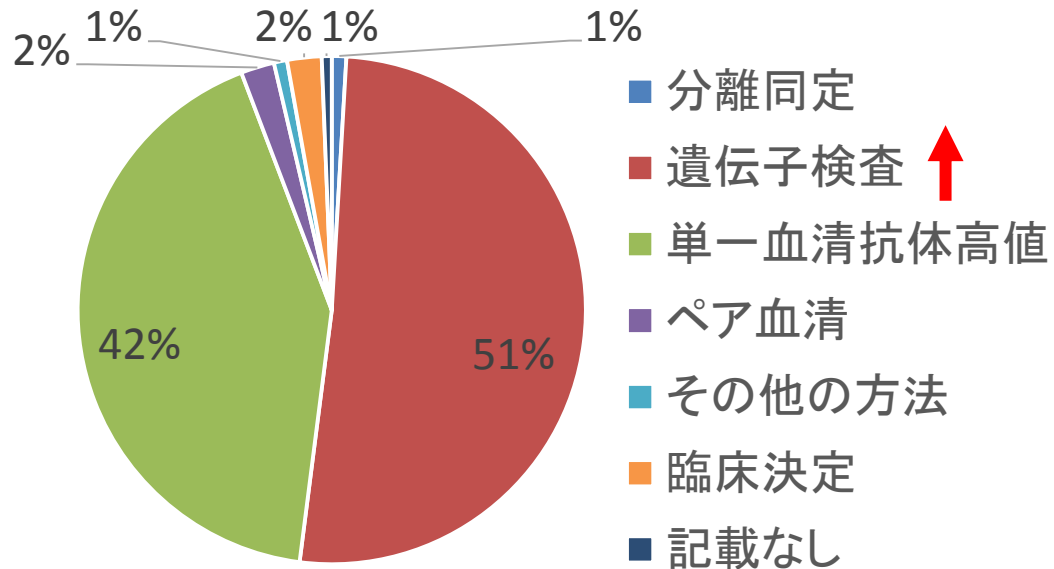
人口10万人あたりの都道府県別百日咳 報告患者数(2018年第1週～第39週) (n=6,941)



総務省統計局 2016年10月1日現在人口に基づき算出

暫定

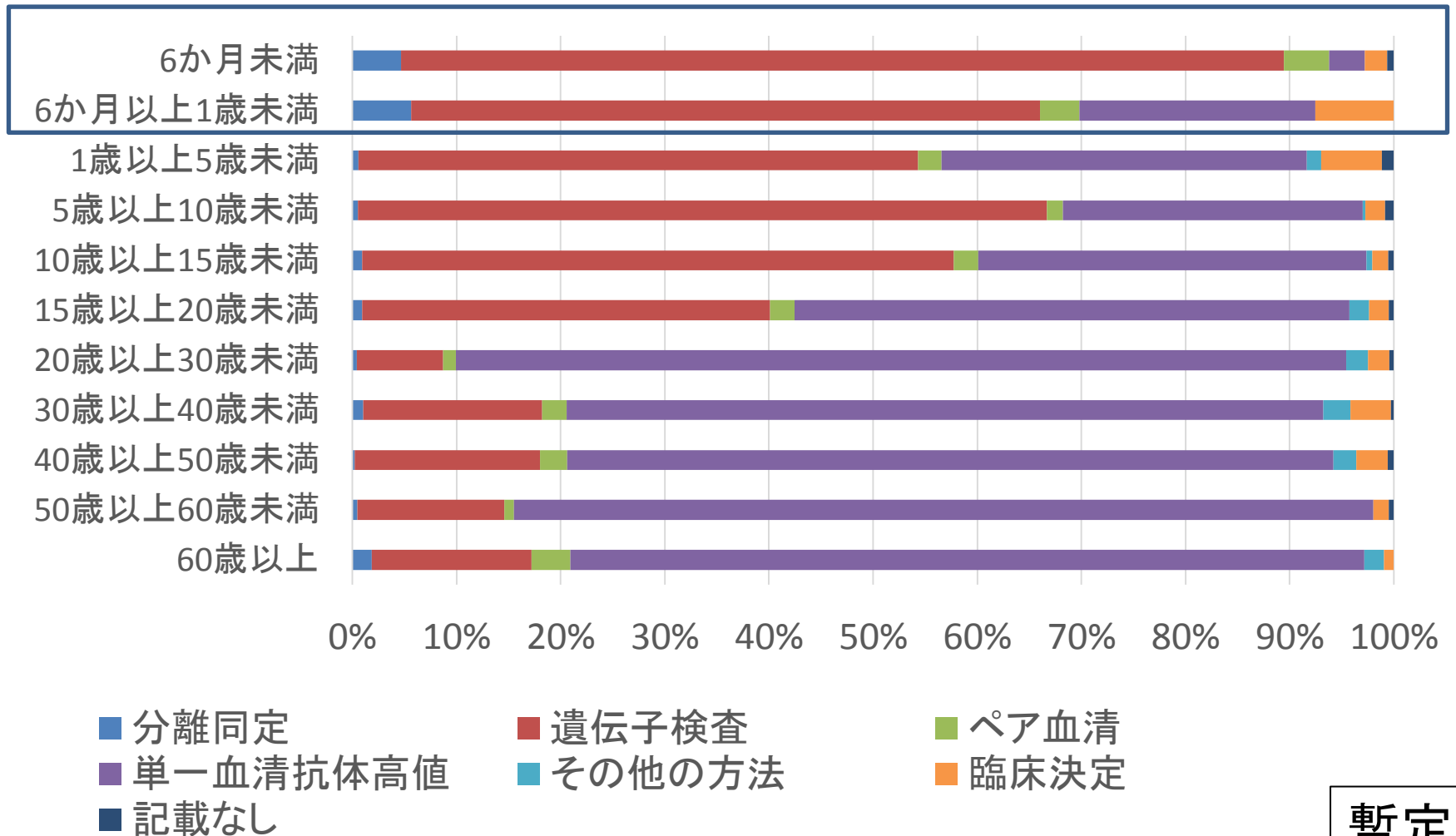
百日咳報告患者の診断方法 (2018年第1週～第39週)(n=6,941)



複数の検査法の記載がある場合、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法を決定
例)分離同定と単一血清抗体価高値の記載がある場合には、分離同定を診断法とする

暫定

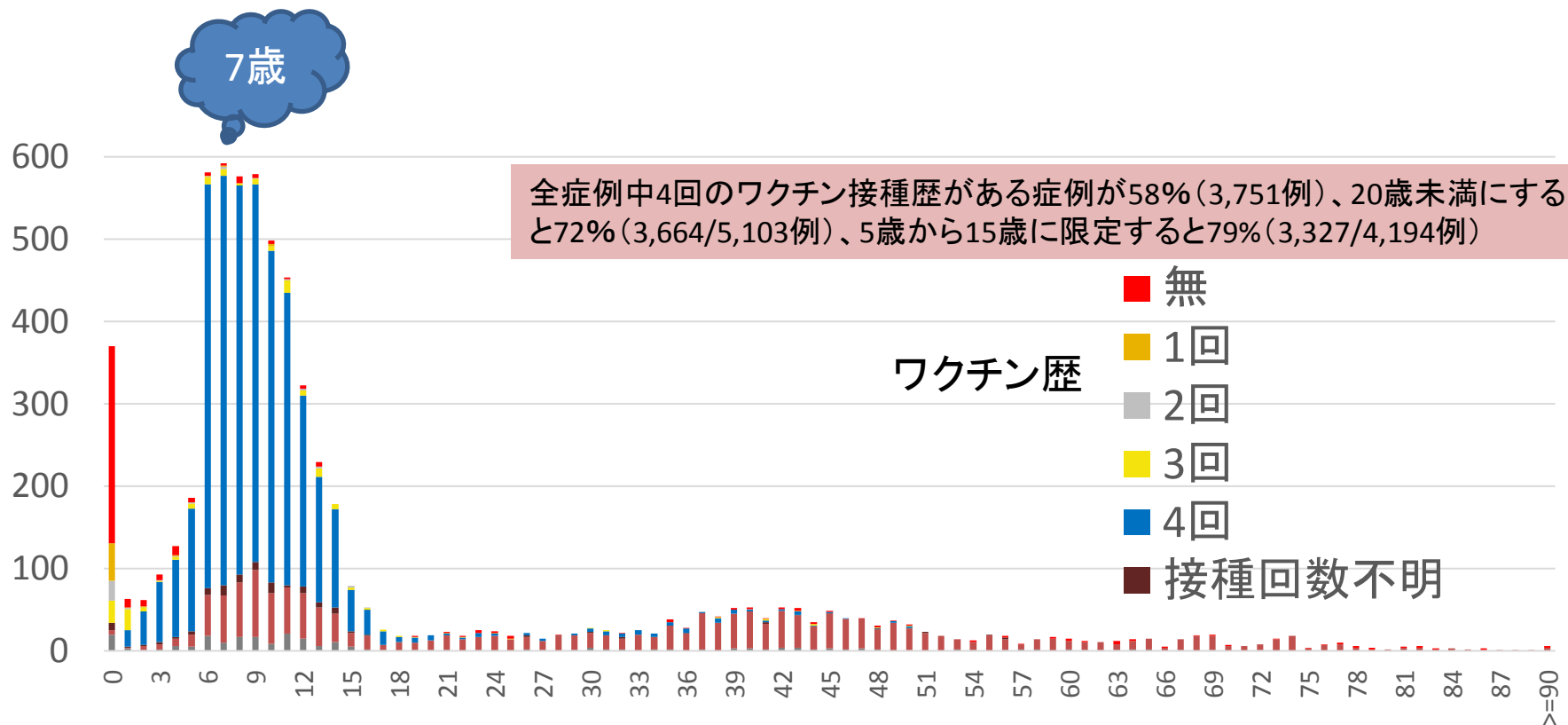
年齢群別百日咳診断検査法の割合 (2018年第1週～第39週)(n=6,941)



暫定

届出ガイドラインの診断基準を満たした百日咳患者症例(*) (n=6,501)の年齢分布とワクチン歴(2018年第1週～第39週)

→ 約94%!(ありがとうございます)

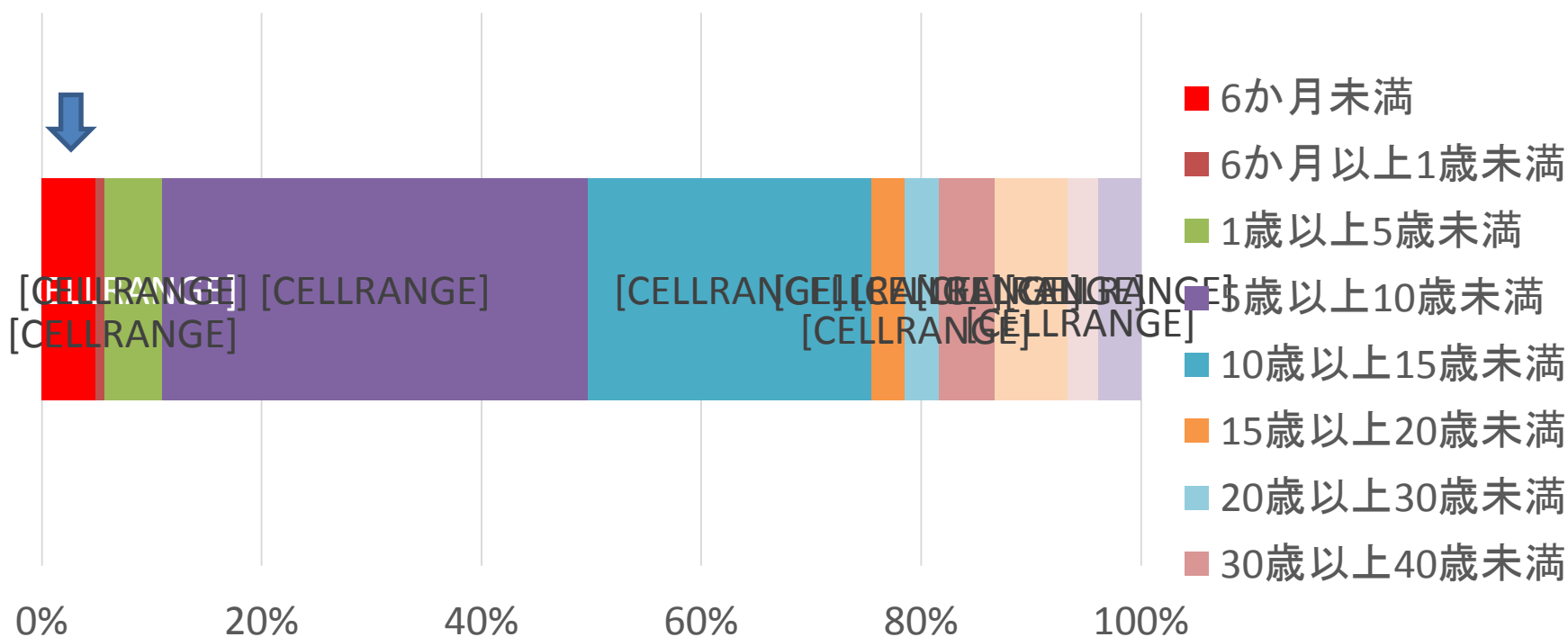


(*)百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)に則った症例のみを抽出

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

暫定

届出ガイドラインの診断基準を満たした百日咳患者症例(*) (n=6,501)の各年齢群の割合(2018年第1週～第39週)

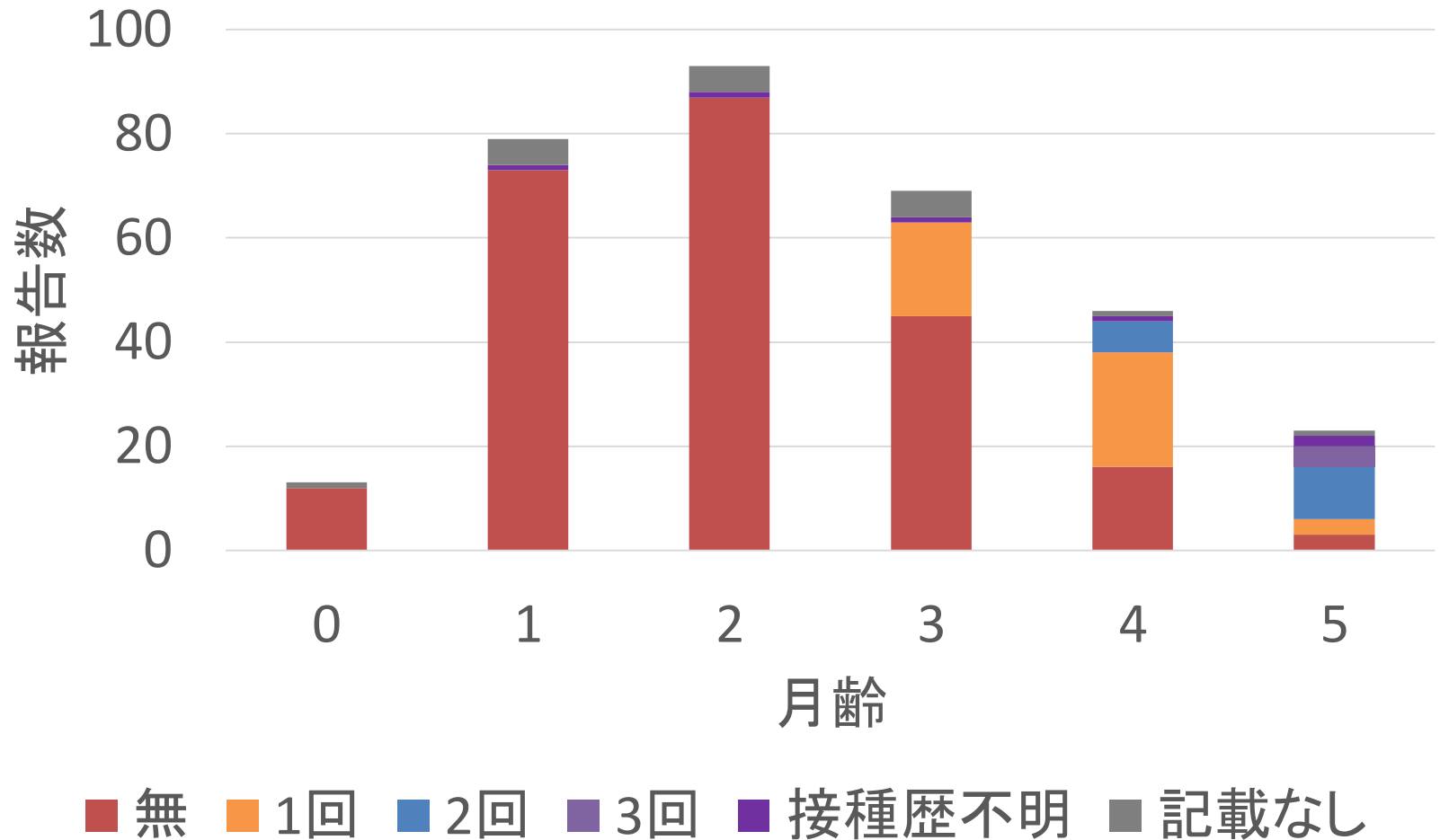


(*)百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)に則った症例のみを抽出

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsc/7994-pertussis-guideline-180425.html>

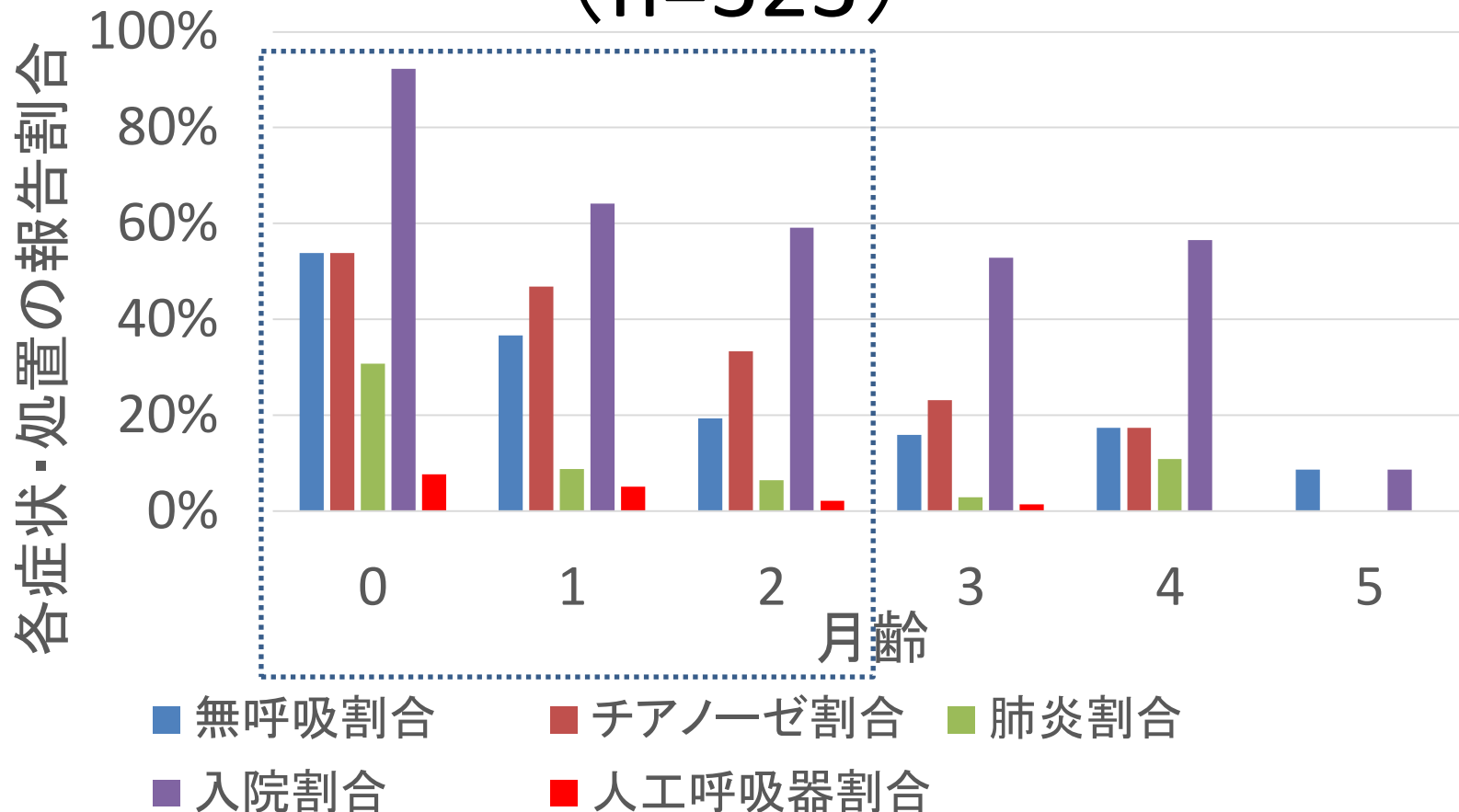
暫定

6か月未満症例の月齢別報告数(予防接種歴別) (2017第1週～第39週) (n=323)



暫定

6か月未満症例の月齢別各症状・処置の報告割合（2017第1週～第39週） （n=323）

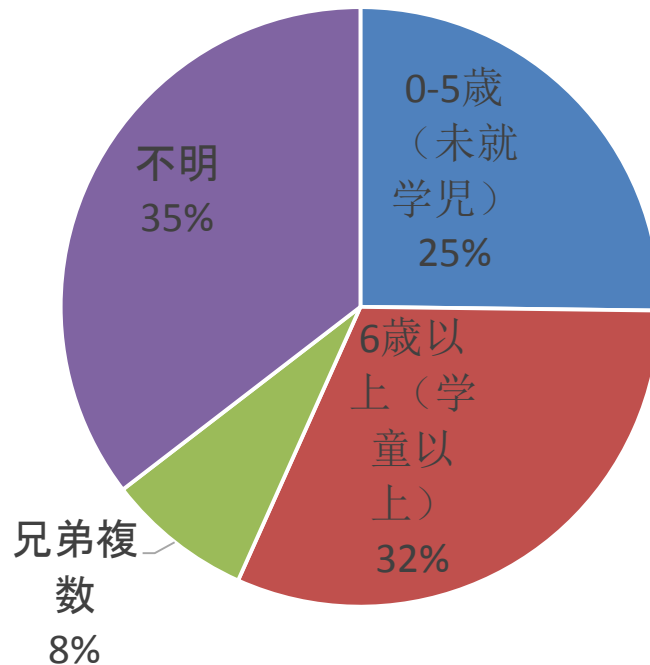
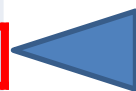


(※) 問い合わせによって情報が得られたものを含む

暫定

6か月未満症例の感染経路 (2017第1週～第39週) (n=323)

推定感染経路 (重複あり)	患者数	割合 (%)
母親	54	17
父親	57	18
同胞	127	39
祖父母	17	5
その他	15	5
不明	62	19



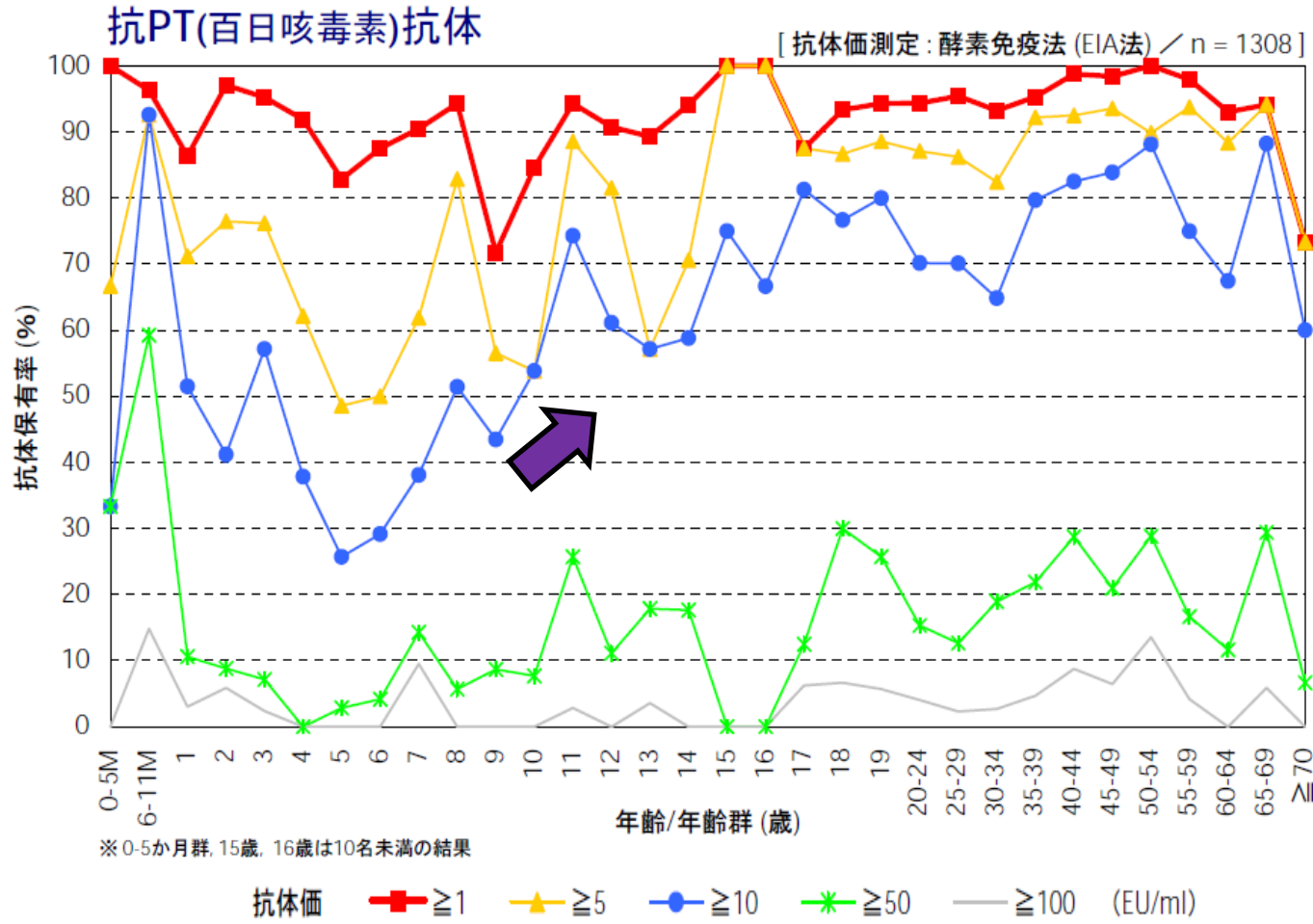
その他の内訳:いとこ(6)、叔母(5)、叔父、同胞が通う保育園の保育士、曾祖母、出生時に同室入院中していた他児の母親(他児も確定例として報告あり)

暫定

今回のまとめ(暫定)

- 全数報告が開始され9か月が経過した時点での百日咳報告患者についてまとめた
 - 全報告百日咳患者数 6,941例
 - 届出基準を満たした百日咳患者数 6,501例
 - うち4回のDTPワクチン接種歴有の割合 58% (5~15歳に限定すると79%)
 - 入院例 212例 (うち182例が6か月未満児)
- 小児ではLAMP法による診断の割合が高いが、成人では単一血清抗体価による診断の割合が高い
- 生後6か月未満、7歳をピークとする5-15歳、30-40台に患者集積あり
- 生後6カ月未満児中、ワクチン未接種の2カ月児の患者多く、月齢が小さいほど、入院や人工呼吸器使用などの重症度が高い
- 生後6カ月未満児の感染源としては兄弟姉妹などの同胞が4割で最多

感染症流行予測調査：年齢群別百日咳抗PT抗体保有状況-2013年*



*【2013年度百日咳感受性調査実施都道府県】
北海道, 東京都, 福井県, 愛知県, 愛媛県, 高知県, 福岡県

乳児の感染防御レベルは10EU/mL以上
青年・成人層の防御レベルは不明

国内の百日咳をコントロールするために今、何をしなければいけないか？

- 正しい百日咳の疫学を把握できるサーベイランスの実施
 - 検査診断を的確に用いて診断する
 - 疫学に基づいた正しい介入策を決定する
- 定期接種を対象期間内に確実、早期に受けること
- 医療関係者、保育者等の百日咳への正しい理解と意識の向上
- より効果的なワクチンの活用方法の検討
 - 就学時前の接種(DTPの任意接種？DTP-IPVの追加？)
 - 赤ちゃんの周りの人への接種(妊婦、医療従事者、世話をする人など)

謝 辞

- 本プレゼンテーション作成に当たり、下記の関係機関、関係者の皆様に多くの情報提供、ご協力をいただきましたことに深謝いたします。
 - 国立感染症研究所FETP
 - 竹田飛鳥先生、上月愛瑠先生
 - 国立感染症研究所
 - 神谷元先生、多屋馨子先生
 - 高橋琢理先生、有馬雄三先生
 - 国立感染症研究所細菌第二部
 - 蒲地一成先生、大塚菜緒先生

ご清聴ありがとうございました！

もし何か必要な情報がございましたらご連絡を

sunatomi@niid.go.jp

国立感染症研究所・砂川