

令和 2 年 4 月 21 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15829

研究課題名(和文) ベトナムにおける百日咳発生パターンと乳児への感染リスク

研究課題名(英文) Infant Risk and Estimated Incidence of Pertussis Infection in Vietnam

研究代表者

樋泉 道子 (TOIZUMI, Michiko)

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：00778623

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2017年～2018年にベトナム、ニャチャン市の総合病院で出生した1570人の臍帯血抗百日咳毒素抗体価を測定した。抗百日咳毒素抗体幾何平均価(GMT)は9.98IU/ml、出生時には51.4%が感染防御域未満といわれる<10IU/mlであった。2017年ニャチャン市のコミュニティで、0-5歳100人、6-15歳107人、16-25歳105人、26-35歳94人、36-55歳104人の抗体価を測定した。ワクチンの影響が小さい3歳以上(483人)で検討すると、GMTは10.20IU/ml、3-25歳で抗体価が高く、小児・若年成人での百日咳感染が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベトナムでは1985年に乳児DPTワクチンが導入され百日咳発生率は低下したが、2010年代にも百日咳症例が報告されている。その多くが乳児例であり、軽症例のほとんどは見逃されてきている。より効果的な百日咳予防策を講じるため、最も脆弱なワクチン接種前乳児の抗体保有率および年齢層別の百日咳発生率を把握する必要があった。本研究により、ベトナムの一都市において出生した新生児の約半数が感染防御閾値未満の移行抗体しか持たず、小児・若年成人を中心に百日咳感染が起きていることが明らかになった。妊婦または小児・若年成人へのブースターワクチン接種導入の検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We enrolled 1570 newborn babies in Nha Trang, Vietnam and tested their cord blood for anti-Bordetella pertussis toxin IgG antibody. The geometric mean titer was 9.98IU/ml. The antibody was lower than 10IU/ml as under the protective level in 51.4% of the neonates. We enrolled people aged 0-5 (n=100), 6-15 (n=107), 16-25 (n=105), 26-35 (n=94), 36-55 (n=104) in the community of Nha Trang and tested their blood for anti-pertussis toxin antibody. The geometric mean titer was 10.20IU/ml among those aged 3 or more, assuming they had less effect by vaccination. The antibody titer was higher among children and young adults (age 3-25). Pertussis infection was estimated to occur in children and young adults at a higher rate.

研究分野：小児感染症学

キーワード：百日咳 ワクチン seroprevalence 出生コホート

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### 【百日咳：ワクチンの普及と罹患パターンの変化】

2008年、世界保健機関(WHO)は世界の百日咳症例数を1600万と推定した。その95%は途上国で発生し、19万5千人の小児が命を落としている(WHO, Immunization, Vaccines and Biologicals, 2011)。

多くの先進国では1950年代に百日咳含有ワクチンの乳児定期接種が導入されたが、接種率が高い国であっても、ワクチンによる免疫の減衰と幼少期の自然感染機会の減少により、**思春期、若年成人期に百日咳が発生し、それが百日咳の最も重症化するワクチン接種前の新生児、若年乳児への感染源となっていることが多く報告されている**(Pebody et al., *Epidemiol Infect*, 2005)。より確かな百日咳予防策として、例えばブ-スタ-ワクチン接種を最も効果的な年齢層、集団(妊婦、医療従事者、乳児を持つ家族など)に導入する、などを行うためには、**その国・地域の乳児期ワクチンスケジュールと接種率、年齢層別の百日咳発生率を正しく把握する必要がある**。

一方、成人、特にワクチン既接種者の百日咳は症状が軽いため、**臨床診断された百日咳サ-ベイランスによる発生率と真の発生率は大きく乖離する**といわれている(Barkoff, et al., *Pathog Dis*, 2015; de Melker et al., *J Infect*, 2006)。そこで近年、**抗百日咳毒素抗体(IgG-anti PT)の seroprevalence と、百日咳菌感染後の IgG-anti PT 抗体価の減少率から、臨床症状や報告頻度に左右されず感染の発生を推定する方法が取られている**(de Melker, et al., *J Infect*, 2006)。なお、百日咳毒素(PT)は百日咳菌のみにより産生され、他の抗原との交差反応は報告されていない(Muller, et al., *Clin Infect Dis*, 1997)。また、IgG-anti PTはほとんどの百日咳感染者で上昇し、抗体価高値の状態が持続するのは短期間である(IgG-anti PTから百日咳菌への最近の接触を推定するには、カットオフ値125 IU/mlで感度70%、特異度99%、62 IU/mlで感度80%、特異度95%。IgG-anti PTは百日咳菌感染後速やかに100 IU/ml以上のピークまで上昇し、1年後には80%が100 IU/ml未満となる)(de Melker et al., *Emerg Infect Dis*, 2000; *J Infect*, 2006)。

### 【ベトナムにおける百日咳：ワクチンと発生状況】

ベトナムでは、**1985年に百日咳ワクチン接種が開始された**。導入前の百日咳発生率は84.4/100,000(1984年)であり、導入後約30年が経過した現在は0.1/100,000(2012~2013年)と低下した。しかし、2011~2013年には95~108の百日咳症例が報告され、その半数以上が1才未満の乳児例であった(Hoang, et al., *Vaccine*, 2016)。また、2014年の102例のうち92例が6か月未満の乳児であった(Hoang et al., *J Prevent Med*, 2014)。これらの症例は**臨床症状によって診断されたものであり、細菌学的・血清学的検査はおこなわれていない**。また診断症例が定期的に報告されるシステムはない。そのため未診断、または未報告症例が多くあること、特に乳児期以降の軽症例はほとんど見過ごされていることが予想される。

## 2. 研究の目的

百日咳ワクチン導入から30年が経過したベトナムにおいて

- (1) 分娩時の百日咳抗体保有率と抗体価を明らかにし、児の百日咳罹患可能性を推定する。
- (2) 乳児期の百日咳発生の実態(発生率)を明らかにする。
- (3) (1)と同時期、同地域で行う横断的調査により、年齢グループ毎の百日咳抗体保有率と抗体価を明らかにし、それに基づき年齢別百日咳感染発生率を推定する。

これにより、途上国におけるワクチン導入後の百日咳発生パターンと乳児の百日咳罹患リスクを知り、途上国における適切なブ-スタ-接種対象者を検討し、より良いコントロールにつなげる。

### 3. 研究の方法

- (1) ベトナム中南部・ニャチャン市 16 コミュニ-ンに住み、同市のカンホア総合病院産科で 1 年間に分娩・出生した母児 2000 組の臍帯血中抗百日咳毒素抗体 (IgG-anti PT) を測定、**臍帯血 IgG-anti PT 抗体保有率と抗体価**から、出生後 DPT (ジフテリア・百日咳・破傷風) ワクチンを接種するまでに**百日咳に罹患する可能性がある児の割合を推定**した。また IgG-anti PT seroprevalence を母体の年齢、小児期の DPT ワクチン接種状況、社会経済的情報を含めた背景情報で比較し、seropositive/negative に関連する因子を検討した。
- (2) (1)の児約 2000 人を**生後 2 年間追跡**し、急性呼吸器症状がありカンホア総合病院小児科に入院した児の鼻咽頭ぬぐい液を採取、百日咳菌を同定、**2 歳までの百日咳による入院発生数、率**を調査する。またそれらが**児の臍帯血 IgG-anti PT 抗体価及び DPT ワクチン接種状況**でどのように異なるかを検討する。
- (3) (1)と同時期におこなうニャチャン市の 2 コミュニ-ンでの IgG-anti PT の横断的調査により、0-5、6-15、16-25、26-35、36-55 歳の 5 つの**年齢グループ毎の IgG-anti PT 抗体保有率、抗体価**を調査した。それに基づき**百日咳感染発生率を推定**した。

### 4. 研究成果

- (1) 新生児の百日咳抗体保有率調査：ベトナム中南部・ニャチャン市 16 コミュニ-ンに住み、同市のカンホア総合病院産科で 1 年間 (2017 年 8 月-2018 年 7 月) に出生した児の登録と臍帯血検体採取をおこなった。1572 人の新生児を登録、うち 1570 人で臍帯血 IgG-anti PT 抗体を測定した。IgG-anti PT 抗体 geometric mean titer (GMT) は 9.98 IU/ml (95%CI 9.44-10.55)、48.6% が感染防御閾値といわれる 10IU/ml 以上であった。防御閾値以上の抗体価を持つことは帝王切開での出生と負の相関があり (adjusted odds ratio 0.65, 95%CI 0.50-0.83)、帝王切開で出生した児は十分な百日咳毒素抗体を持たない傾向にあった。
- (2) 乳児期の百日咳発生率調査：(1)の児を追跡し 2 歳になる前に急性呼吸器症状がありカンホア総合病院小児科に入院した児の同定、入院時の鼻咽頭ぬぐい液採取をおこなっている。2019 年 11 月までに 236 症例を同定、検体採取をおこなった。
- (3) 年齢別百日咳感染率調査：2017 年 7 月に同地域で 0-5、6-15、16-25、26-35、36-55 歳の 5 つの年齢群毎に 100 人ずつ random sampling をし、調査に登録した。登録された 515 人中 510 人 (各群 100、107、105、94、104 人) で採血、IgG-anti PT 抗体価を測定した。ワクチンの影響が小さいと考えられる 3 歳以上 (n=483) で検討すると、GMT は全体で 10.20 IU/ml (9.17-11.34) であり、特に 3-5 歳で 15.29 (11.57-20.23)、16-25 歳で 10.44 (8.18-13.31) と高かった。1 年以内の感染を示唆する 62.5IU/ml 以上は全体で 5.4%、3-5 歳で 9.6%、16-25 歳で 6.7%であった。

以上より、ベトナムの一都市において、新生児の約半数が十分な抗百日咳毒素抗体を持たず、特に小児・若年成人で百日咳感染が起きていることが示された。**妊婦、もしくは前学童・学童期のブ-スタ-ワクチン接種を検討すべき**である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Toizumi M, Kitamura N, Iwasaki C, Takegata M, Nguyen HA, Moriuchi H, Dang DA, Yoshida LM
2. 発表標題 Infant Risk and Estimated Incidence of Pertussis Infection in Vietnam
3. 学会等名 The 11th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋泉道子、北村則子、岩崎千尋、竹形みずき、グエンヒエンアイン、森内浩幸、ダンドウックアイン、吉田レイミント
2. 発表標題 ベトナムにおける百日咳発生パターンと乳児への感染リスク
3. 学会等名 第51回日本小児感染症学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	ダン ドウックアイン  (DANG Duc Anh)	国立衛生疫学研究所・Department of Bacteriology・Dean	ベトナムの研究機関