

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18905

研究課題名（和文）ベトナムの山間部と都市部における百日咳発生とそのリスク因子

研究課題名（英文）Incidence and Risk Factors of Pertussis in the Urban and Remote areas in Vietnam

研究代表者

樋泉 道子 (Toizumi, Michiko)

長崎大学・熱帯医学研究所・准教授

研究者番号：00778623

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ベトナムの都市部と遠隔地で最近の百日咳感染の有病率とその関連因子を推定した。都市部であるニャチャンでは過去12か月以内の百日咳感染の有病率が、3～5、6～15、16～25、26～35、36～55歳で9.6%、5.6%、6.7%、2.1%、3.8%であった。遠隔地クアンガイでは7.2～11.4%であった。咳嗽、2週間以内の抗生剤服用、喫煙、百日咳の診断歴、発作性咳嗽を伴う咳が各々12か月以内の百日咳感染と正の相関を示した。いずれの鼻咽頭ぬぐい液からも百日咳菌は検出されなかった。百日咳菌はベトナムの都市部と遠隔地の全ての年齢層で循環している。今後継続的かつ標準化されたサーベイランスが必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、百日咳菌がベトナムの都市部および遠隔地で、幅広い年齢層、特に年長児、思春期年齢、若年成人で循環していることを明らかにし、乳幼児を百日咳から守るためには、現行のDPTワクチン4回接種の強化に加え、就学前・学童期の小児における追加ブースターワクチン導入で循環を抑制する必要性を示唆した。また、よりよい予防策を検討するため、継続的かつ標準化されたサーベイランスの重要性を強調した。

研究成果の概要（英文）：The prevalence of recent pertussis infection and its associated factors were estimated in urban and remote areas of Vietnam. In the urban area of Nha Trang, the prevalence of pertussis infection within the past 12 months was 9.6%, 5.6%, 6.7%, 2.1%, and 3.8% for ages 3-5, 6-15, 16-25, 26-35, and 36-55, respectively. In the remote Quang Ngai, the rates ranged from 7.2% to 11.4%. Cough, antibiotic use within two weeks, smoking, history of diagnosis of pertussis, and persistent cough with paroxysmal cough were positively associated with pertussis infection within 12 months. *B. pertussis* was not detected in any nasopharyngeal swab. *B. pertussis* circulates in all age groups in the urban and remote areas of Vietnam. Continuous and standardized surveillance is required in the future.

研究分野：小児感染症学

キーワード：百日咳 seroprevalence ワクチン

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をとる、例えばブースター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。**

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ー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（抗PT IgG）の seroprevalence と、百日咳菌感染後の抗PT IgG 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）。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り、**抗PT IgG 62.5 IU/mL と 125 IU/ml はそれぞれ12か月と6か月以内の百日咳感染を推定する指標となる**（de Melker *et al.*, Emerg Infect Dis, 2000; 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）。

【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年にジフテリア・百日咳・破傷風（DTP）ワクチン接種が開始され、現在DTwP-Hib-HepB（5種混合、2, 3, 4か月）、DTwP（18か月）のスケジュールで定期接種がおこなわれている。2014～2017年DPT3回目接種率は94～97%であったが、2018年に2か月間ワクチンの在庫が切れ、75%に落ち込んだ（WHO, vaccine-preventable diseases）。定期接種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例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）。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）。WHOによると、2015～2018年には年間267～700例と報告数が増加している（WHO, 2019）。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。

ベトナムを含めたDPTワクチン定期接種の歴史の比較的浅い国々でも、先進国で見られた百日咳罹患年齢のシフトが起こってきており、**2014年以降ジフテリアのアウトブレイクが散発した**（Kitamura *et al.*, Emerg Infect Dis, 2019）ベトナム山間部では百日咳発生率も高いこと

が予想される。しかし血清学的検査に裏付けられた年齢別発生率データはなく、それぞれ異なった social mixing pattern、ワクチンスケジュール、ワクチン接種率を持つ国・地域で、社会のどの層の百日咳感染リスクが高く、reservoir となっているかは不明である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、途上国の特に医療遠隔地におけるワクチン導入後の百日咳発生パターンを知り、適切なブースター接種対象者を検討し、リスク因子を洗い出すことより良いコントロールにつなげることで、百日咳発生パターンの国・地域間の比較をすることである。

(1) 2017年ニャチャン市において年齢別 IgG-anti PT抗体保有率、抗体価調査をおこない、対象者を追跡し、2019年に収集したペア血清サンプルの IgG-anti PT抗体価を測定、2年間の**新たな百日咳感染発生および抗体の減衰**を推定する。

(2) 2019年クアンガイ省において3-5、6-15、16-40、41-55歳の4つの**年齢グループ毎の抗PT IgG抗体保有率、抗体価**を調査する。それに基づき**百日咳感染発生率を推定**する。

(3) 年齢別百日咳感染発生率を**2017年ニャチャン(都市部)と2019年クアンガイ(山間部)とで比較**し、各々の、また共通した**リスク因子**を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 2017年ベトナム・カンホア省のニャチャン市(都市部)において、 Dengue熱 seroprevalence 調査を利用した年齢層別抗 PT IgG 保有率調査を行った。anti-PT IgG を ELISA にて測定し、抗 PT IgG 62.5 IU/mL を過去 12 か月以内の百日咳感染の指標とした。

- 鼻咽頭ぬぐい液検体を採取し、*Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella holmesii*, *Mycoplasma pneumoniae* を multitarget real-time PCR を用いて同定した。
- 対象者を 2019 年にフォローアップし、再度抗 PT IgG を測定した。ペア検体が得られた対象において、自然対数変換した IgG 値の差、 $\log(\text{IgG}_{2019}) - \log(\text{IgG}_{2017})$ を用いて、2017 年から 2019 年の IgG 力価の変化を評価した。対数変換した変化を逆変換すると、抗体価の幾何平均の比が得られる。人口統計学的、臨床的、社会経済的な各要因と対数変換した抗体価比との関連を線形回帰を用いて調べた。係数は、年齢、性別、2017 年の IgG 値(ベースライン IgG 62.5 IU/mL)で調整した。

(2) 同様に 2019 年クアンガイ省(遠隔地)において年齢層別抗 PT IgG 保有率調査を行った。

(3) 抗 PT IgG 62.5 IU/mL の有病率に関連する人口統計学的、臨床的、社会経済的因子を、3 歳以上についてロジスティック回帰を用いて調査した。各因子の抗 PT IgG 62.5 IU/mL に対するオッズ比を年齢層と性別で調整した。

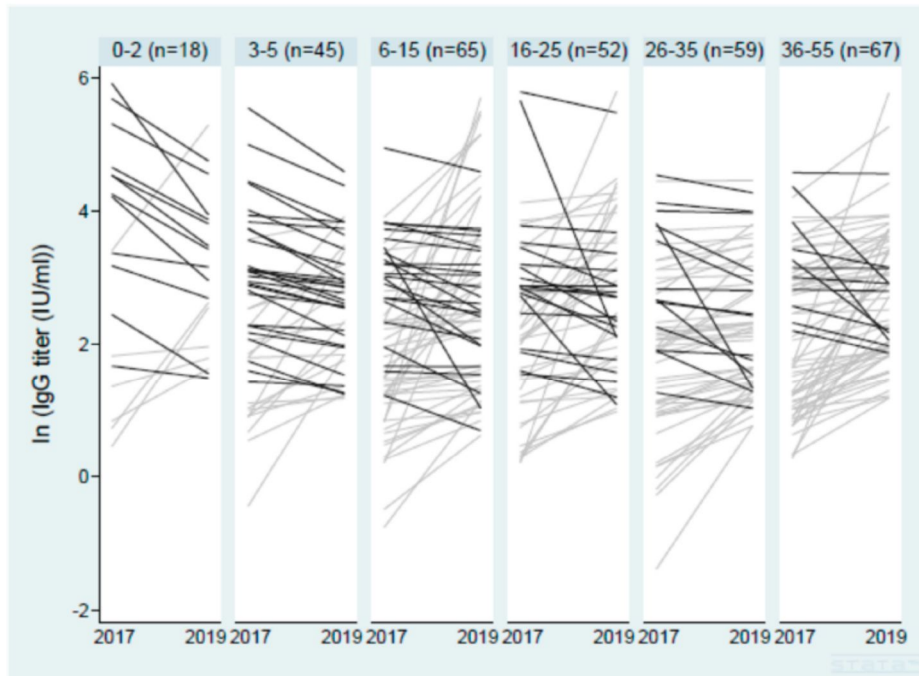
4. 研究成果

(1) 2017 年にニャチャンで合計 510 人(0~2 歳、3~5 歳、6~15 歳、16~25 歳、26~35 歳、36~55 歳の年齢層でそれぞれ 27 人、73 人、107 人、105 人、94 人、104 人)を登録し抗 PT IgG 値を測定した。3 歳以上の参加者(n=483)のうち、3~5 歳、6~15 歳、16~25 歳では、抗 PT

IgG 62.5 IU/mLの有病率がそれぞれ9.6% (95%CI、4.6-18.8) 5.6% (95%CI、2.5-11.9) 6.7% (95%CI、3.2-13.3)と26歳以上より高い傾向にあった(表1)

- *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella holmesii*の陽性者はいなかった。
- 2017年と2019年に採取したペア血清検体を有する306人で抗PT IgG値の変化を解析した。全体として、IgG値は199人(65.0%)で上昇し、79人(25.8%)で2倍以上に上昇した(図1)。2019年IgG値の2017年IgG値に対する比の幾何平均は、全参加者で1.45(95%CI、1.29-1.62)であった。3-5歳児群、2017年IgGが高い(62.5 IU/mL以上)群、および少なくとも1回DPTの接種が確認されている群におけるIgG値比は、最年長群(36-55歳)、2017年IgGが低い(62.5 IU/mL未満)群、およびDPTの既往が確認されなかった群に比べそれぞれ小さかった(調整係数-0.43、95%CI-0.80~-0.06、調整係数-1.21、95%CI-1.69~-0.73、調整係数-0.97、95%CI-1.83~-0.12)

図1. ニャチャンにおける2017年から2019年の抗PT IgGの力価の変化(Toizumi *et al.*, *Vaccines*, 2024)



PT: pertussis toxin; IgG: immunoglobulin G; ln: natural logarithm; black lines: individuals decreased the titer from 2017 to 2019; gray lines: individuals increased the titer from 2017 to 2019.

(2) 2019年のクアンガイでは、合計1216人の参加者(0~2歳、3~5歳、6~15歳、16~25歳、26~35歳、36~55歳の各年齢群でそれぞれ87人、182人、299人、158人、292人、198人)を登録し抗PT IgG値を測定した。3歳以上の参加者(n=1129)では、抗PT IgGが62.5IU/mL以上の有病率はどの年齢群も比較的同程度で、7.2%から11.4%であった(表1)

- *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella holmesii*, *Mycoplasma pneumoniae*の陽性者はいなかった。

表1. 2017年のニャチャン、2019年のクアンガイにおける、各年齢層における抗PT IgG 62.5および125 IU/mLの参加者の割合(Toizumi *et al.*, *Vaccines*, 2024)

Table 1. The proportion of participants with anti-PT IgG ≥ 62.5 and ≥ 125 IU/mL in each age group in Nha Trang in 2017, and Quang Ngai in 2019.

Age	Nha Trang in 2017						Quang Ngai in 2019					
	N	≥ 62.5 IU/ml	Prevalence of ≥ 62.5 IU/ml (95% CI)	≥ 125 IU/mL	Prevalence of ≥ 125 IU/mL (95% CI)	GMC (IU/mL) (95% CI)	N	≥ 62.5 IU/mL	Prevalence of ≥ 62.5 IU/mL (95% CI)	≥ 125 IU/mL	Prevalence of ≥ 125 IU/mL (95% CI)	GMC (IU/mL) (95% CI)
0-2	27	13	48.1 (30.3-66.4)	4	14.8 (5.7-33.5)	27.6 (13.8-54.9)	87	25	28.7 (20.2-39.1)	10	11.5 (6.3-20.1)	24.9 (19.0-32.7)
3-5	73	7	9.6 (4.6-18.8)	4	5.5 (2.1-13.7)	15.3 (11.6-20.2)	182	18	9.9 (6.3-15.2)	8	4.4 (2.2-8.5)	13.3 (11.4-15.6)
6-15	107	6	5.6 (2.5-11.9)	2	1.9 (0.5-7.2)	9.3 (7.4-11.7)	299	34	11.4 (8.2-15.5)	11	3.7 (2.0-6.5)	15.7 (14.0-17.7)
16-25	105	7	6.7 (3.2-13.3)	3	2.9 (0.9-8.5)	10.4 (8.2-13.3)	158	12	7.6 (4.4-12.9)	3	1.9 (0.6-5.7)	14.5 (12.5-16.9)
26-35	94	2	2.1 (0.5-8.1)	0	NA	8.5 (6.8-10.8)	292	21	7.2 (4.7-10.8)	6	2.1 (0.9-4.5)	15.2 (13.7-16.8)
36-55	104	4	3.8 (1.4-9.8)	0	NA	9.6 (7.9-11.9)	198	19	9.6 (6.2-14.6)	6	3.0 (1.4-6.6)	15.9 (14.1-18.1)

PT: pertussis toxin; IgG: immunoglobulin G; GMC: geometric mean concentration.

(3) ニャチャンの調査では、咳嗽 (aOR、3.70 ; 95%CI、1.52-9.03) 過去 2 週間の抗生剤服用歴 (aOR、3.70 ; 95%CI、1.24-11.03) が、62.5IU/mL 以上の抗 PT IgG と正の相関を示した。クアンガイの調査では、百日咳と診断されたこと (aOR、17.43 ; 95%CI、1.54-197.70) 発作/ブープを伴う持続性咳嗽 (aOR、4.27 ; 95%CI、1.07-17.00) 喫煙 (aOR、2.21 ; 95%CI、1.07-4.57) が、62.5IU/mL 以上の抗 PT IgG と関連していた。

【まとめ】

- ベトナムの都市部および遠隔地のコミュニティにおける最近の百日咳感染の有病率を推定した。アジアにおける多国間血清サーベイランスにおいて 10 ~ 18 歳における 62.5IU/mL 以上の抗 PT IgG の有病率は、インドで 6.1%、スリランカで 5.1%、台湾で 4.4%、タイで 5.3% であり (Son *et al.*, Clin Microbiol Infect, 2019) 日本での別の研究では、2013 ~ 2014 年に、12 ~ 17 歳の 4% で抗 PT IgG 力価が 100EU/mL 以上であったこと (Ikematsu *et al.*, Vaccine, 2017) から、我々の研究は、他のアジア諸国と同様に、ベトナムでも年長児、思春期年齢、若年成人の間で百日咳菌が持続的に循環していることを示唆していた。
- 過去 12 ヶ月間の最近の百日咳感染 (抗 PT IgG 62.5 IU/mL) の推定有病率は、2017 年のニャチャンよりも 2019 年のクアンガイで高かった。これはベトナムで 2017 年から 2019 年の間に流行が起こったためとも、クアンガイで DPT 接種歴が確認された参加者の割合が低いことからクアンガイでワクチン接種率が低く百日咳感染の有病率が高いためとも考えられる。
- ペア検体の 2017 年と 2019 年の抗 PT IgG を比較すると、全体的に価の上昇が観察され、これは集団における百日咳菌の循環と調査間の流行を示していた。一方、ベースライン IgG 価が高い人では価が低下していたことから、百日咳毒素に対するワクチン由来または自然に増強された免疫は長期間維持されないことが示唆され、これは百日咳罹患率の血清学的推定が確立された百日咳感染後の抗 PT IgG 力価の観察結果と一致した (de Melker, *et al.*, J Infect, 2006) DPT を受けたことが確認された者は、DPT の既往が確認されなかった者よりも価の上昇が少なく、これはワクチンの予防効果を示唆しているのかもしれない。
- 我々の観察したコミュニティにおける百日咳菌の循環を鑑みると、乳幼児を百日咳から守るためには、現行の DPT4 回接種の強化に加え、就学前・学童期の小児における追加ブースターワクチン導入で循環を抑制する必要性があり、この研究結果は、同じような背景を持つ他の国や地域にも適用できると考えられる。しかし、百日咳の流行やワクチン接種率の違いに伴い疫学は変化するため、標準化された方法を用いた全国的なサーベイランスを継続的にを行い、そのパターンを追跡して他地域と比較し、ベトナムや同様の環境におけるより良い予防策を検討することが必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Toizumi Michiko, Le Lien Thuy, Nguyen Hien Anh Thi, Le Thao Thi Thu, Kitamura Noriko, Bui Liem Xuan, Ho Nen Minh, Do Hung Thai, Kamachi Kazunari, Otsuka Nao, Bui Minh Xuan, Dang Duc Anh, Yoshida Lay-Myint	4. 巻 -
2. 論文標題 Sero and Carriage Epidemiology of Pertussis in Urban and Rural Regions in Vietnam	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Vaccines	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vaccines12030225	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Michiko Toizumi;Noriko Kitamura;Lien Thuy Le;Mizuki Takegata;Chihiro Iwasaki;Hien Anh Thi Nguyen;Hung Thai Do;Duc Anh Dang;Lay-Myint Yoshida
2. 発表標題 Incidence and Risk Factors of Pertussis in a City and a Remote Area in Vietnam
3. 学会等名 第62回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2021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	吉田 レイミント (Yoshida Lay-Myint)	長崎大学・熱帯医学研究所・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------

ベトナム	国立衛生疫学研究所	ニャチャンパスツール研究所	クアンガイCDC	他1機関
------	-----------	---------------	----------	------