

- Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics 90 : 250-253, 1992
- 5) Narita M, Itakura O, Matsuzono Y, et al : Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J 14 : 236-237, 1995
  - 6) 成田光生, 板倉 治, 松園嘉裕, 他 : 肺炎マイコプラズマ感染症における合併症の診断及び病態解明に関する臨床医学的検討—第2編 中枢神経系合併症例について. 日小児会誌 99 : 2078-2084, 1995
  - 7) Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al : Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. Clin Infect Dis 32 : 1674-1684, 2001
  - 8) Sočan M, Ravnik I, Benčina D, et al : Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture-and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. Clin Infect Dis 32 : e 31-35, 2001
  - 9) Narita M, Matsuzono Y, Itakura O, et al : Survey of mycoplasmal bacteremia detected in children by polymerase chain reaction. Clin Infect Dis 23 : 522-525, 1996
  - 10) Nishimura M, Saida T, Kuroki S, et al : Post-infectious encephalitis with anti-galactocerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. J Neurol Sci 140 : 91-95, 1996
  - 11) 黒木茂一 : 脳炎・脳症. 小児科臨床 52 : 711-716, 1999
  - 12) Carpenter TC : Corticosteroids in the treatment of severe mycoplasma encephalitis in children. Crit Care Med 30 : 925-927, 2002
  - 13) 成田光生 : 薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する. 医学のあゆみ 209 : 545-549, 2004

\* \* \*

## ● 実例に学ぶ非定型肺炎の診療の実際

## 1) 小児のマイコプラズマ肺炎

成田光生\*

## サマリー

マイコプラズマは細菌壁を持たない小型の細菌で、小児の非定型肺炎の主要な病原体である。マイコプラズマ肺炎が他のウイルスや細菌による肺炎と大きく異なる点は、マイコプラズマ自体には強い細胞障害性が無く、その肺炎像の形成にはむしろ宿主の免疫応答が強く関与している点である。このためマイコプラズマによる非定型肺炎の診断と治療には、他の病原体による肺炎とは異なる側面が有る。本稿においては初めに教科書的知識をまとめ、次に肺炎の発症機構および薬剤耐性菌に関する最近の知見を述べる。

**キーワード** マイコプラズマ肺炎, サイトカイン, 診断, 治療, 薬剤耐性菌

## はじめに

*Mycoplasma pneumoniae* (以下マイコプラズマ) は大腸菌など通常細菌の5分の1程度の大きさの細菌で、菌体を保護する細菌壁を持っていない。また病原性の強いウイルスや細菌と異なり、強力な細胞障害性も無い。これらのことがマイコプラズマによる肺炎の診断および治療に関して特有な問題を提起している。

## 教科書的知識の整理

## ① 臨床経過

まず肺炎の一般的経過を図1に示した。感染から発症までの潜伏期間は2ないし3週間とされており、頭痛、倦怠感、発熱、咽頭痛、咳などのいわゆる感冒様症状を呈する。本疾

患の診断に有用な特徴的な身体所見などは無いと言って良い。混合感染が無い限り鼻水が目立たない、即ち乾いた咳であること、また walking pneumonia, 歩き回っている肺炎、とも呼ばれるように胸部写真上では明らかな肺炎の病像が有るにもかかわらず重症感の無い場合が多く、患者が結構活動的であること、などがわずかに特徴的である。そして基本的には無治療でも3週間程度で自然治癒する。

## ② 診断

現在用いられている診断法を表1にまとめた。感染症診断の基本として培養あるいはPCR法にてマイコプラズマ菌体の存在を証明できれば問題無いが、これらの方法はいずれも一般化されていない。マイコプラズマ感染症を疑った場合、やはり診断の Gold stan-

\* 札幌鉄道病院小児科・医長 (なりた・みつお)

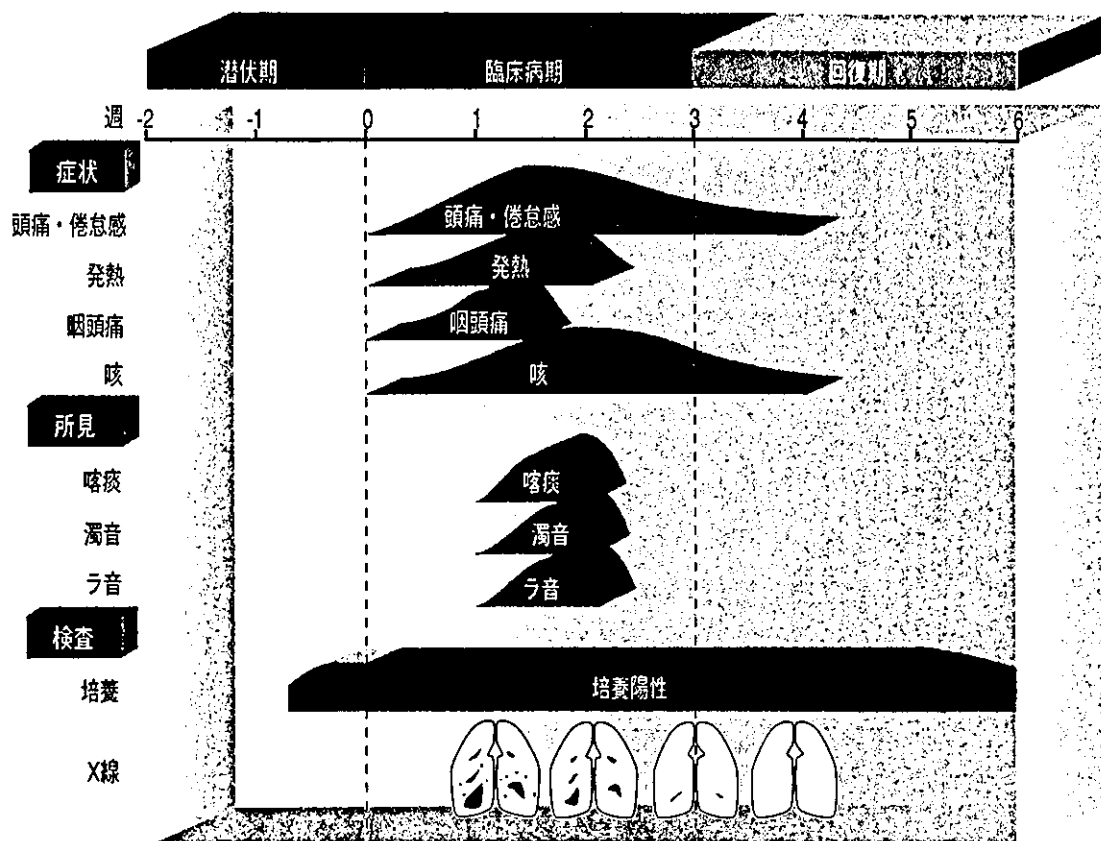


図1 マイコプラズマ肺炎の臨床経過

(Clyde Jr. WA : Clin Infect Dis 17 (Suppl 1) : S32-6, 1993を基に改変)

表1 マイコプラズマ感染症の診断法

直接証明	特徴
分離培養法	分離株の性状解析が可能で研究的意義は大きいですが、熟練と時間を要す。
PCR法	迅速で感度は高いが、信頼性の有る結果を得るまでには熟練を要す。
蛍光抗体法	迅速であるが、蛍光顕微鏡が必要で、また判定に対する慣れを要す。
血清診断	特徴
微粒子凝集 (PA) 法 (古典的には赤血球凝集法)	主としてIgM抗体、従としてIgG抗体を検出する。迅速簡便で、現在最も頻用されている。
補体結合 (CF) 法	IgG抗体を検出する。古典的で信頼性は有るが操作が煩雑で時間を要す。
ELISA法、ウェスタンブロット法	IgM抗体とIgG抗体を分別して検出する。感度、特異性とも高いが、専用の器具・器材、および専門の知識を要す。
イムノカード法	IgM抗体を検出する。迅速簡便であるが定性反応であり、有用性は微妙。
寒冷凝集 (CA) 法	IgM抗体を検出する。古典的で、特異性が低い。

dard は血清診断である。ただしこれは原則としてペア血清が必要であり、急性期における診断には難が有る。イムノカード法は特異的IgM抗体を簡便に検出する迅速診断キットであるが、早期診断における有用性は微妙で

ある。

### ③ 合併症・肺外発症

本稿は基本的に「非定型肺炎」の特集であるが、小児のマイコプラズマ感染症では肺炎の他にも全身諸臓器に及ぶ多彩な肺外症状を

表2 肺炎マイコプラズマ感染症における肺外発症

系統	直接型発症が有力	間接型発症が有力	混在	難解
皮膚	スティブンス-ジョンソン症候群	蕁麻疹, 不定型紅斑, 多型浸出性紅斑		
感覚器		結膜炎, 虹彩炎	中耳炎	突発性難聴
神経系	早発性脳炎	遅発性脳炎, 神経炎, 精神異常	無菌性髄膜炎, 脊髄炎, ギラン-バレー症候群	
心・脈管系	心外膜炎	閉塞性血管炎		心筋炎, 川崎病
消化器系			肝機能障害	膵炎
血液系		自己免疫性溶血性貧血, 血小板減少性紫斑病		伝染性単核球症, 血球貪食症候群, 再生不良性貧血
筋・骨格系			関節炎	筋炎, 横紋筋融解症
泌尿器系		急性糸球体腎炎		

直接型：症状の発現部位にマイコプラズマ菌体の存在が必要（分離培養された証明が有る）。

間接型：症状の発現部位にマイコプラズマ菌体は必ずしも存在しない。

混在：直接型、間接型いずれの機序による病態も存在する可能性が有る。

難解：責任部位の特定が困難、あるいは機序に関する有力な報告が無い。

表3 マイコプラズマに有効な抗菌薬

マクロライド系	
14員環	エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ロキシスロマイシン
15員環	アジスロマイシン
16員環	ジョサマイシン, キタサマイシン, アセチルスピラマイシン, ミデカマイシン, ロキタマイシン
ケトライド系	テリスロマイシン
テトラサイクリン系	テトラサイクリン, ドキシサイクリン, ミノサイクリン
リンコマイシン系	クリンダマイシン
ニューキノロン系	ガチフロキサシン, スバルフロキサシン, レボフロキサシン, シプロフロキサシン, トスフロキサシン
ストレプトグラミン系	キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤

呈することが、成人のそれとの大きな違いである(表2)。ここで重要なことは、以前は確かに肺炎の存在がマイコプラズマ感染症を疑うきっかけであったため、肺外症状を呈した症例でも当然ながら肺炎を伴う場合が多く、「肺炎の合併症」と呼ばれていた。しかしながら近年の多くの症例報告の蓄積によると、マ

イコプラズマ感染症で肺外症状を呈した症例では必ずしも肺炎を伴っていない場合も多く、肺炎と肺外症状は独立した現象であることが明らかになってきた。このためマイコプラズマ感染における肺外症状に対しては、「肺炎の合併症」と呼ぶよりは「肺外発症」と呼ぶほうが適切であろうと考えられる。

#### 4 治療

前述のごとくマイコプラズマは細菌壁を持っていないことから、抗菌作用として細菌壁の合成阻害を目的としたペニシリンやセフェム系の抗菌薬は無効である。したがって、一般的にマイコプラズマ肺炎の治療としては、細菌の蛋白合成阻害を目的としたマクロライド系抗菌薬が第一選択として用いられ、その他リンコマイシン系，テトラサイクリン系，そして最近ではDNA合成阻害を目的としたニューキノロン系の合成抗菌薬，なども用いられている（表3）。

### 発症機構と治療に関わる最近の話題

#### 1 宿主の免疫応答と肺炎

マイコプラズマには活性酸素を産生して呼吸器粘膜を障害することの他には、一般細菌やウイルスと異なり直接的な細胞障害性は無い。したがって、マイコプラズマ感染症における肺炎の病像は必ずしもマイコプラズマによる直接侵襲ではなく、宿主の免疫応答がむしろ有害に作用した結果であるということは一般的に認められている。この点、マイコプラズマ感染症における肺炎の病変形成においては様々なサイトカインが産生され炎症が惹

起されている可能性が報告されている。表4は筆者および田中ら（本誌次稿も参照のこと）による研究結果<sup>1-5)</sup>，および他者の研究結果も合わせて作成した仮説である。IL-18, IL-12, そしてIL-8などいくつかのサイトカインがお互いに feed back を掛け合いながら、複雑な病像を形成しているものと考えられる。

#### 2 発症機構から見たマクロライドの作用

上述の発症機構から注目されるのがマクロライドの抗炎症作用であり、とりわけ14および15員環マクロライドは気管支上皮細胞あるいはマクロファージなどからのこれらサイトカイン産生を抑制する作用を有することが、多くの研究者により報告されている。すなわちマイコプラズマ肺炎に対する14および15員環マクロライドの治療効果には、抗菌作用と免疫修飾作用の二面性が有ることが推測される。

図2にまとめたが、まずマイコプラズマは粘膜表面でゆっくり増殖する。そして2～3週間の潜伏期の後、宿主がこれを認識し免疫応答が立ち上がってくると菌自体の排除が開始されるが、同時に肺炎の病像が形成されてくる。サイトカインの反応は速く、いったん立ち上がると病像の形成は時間単位で進行す

表4 マイコプラズマ肺炎に対する免疫応答と肺炎の発症病理

	感染初期	介在するサイトカイン	Th-バランス	感染中期（肺炎像の形成）			感染後期	過剰反応
				浸潤細胞	病理像	X線像		
Innate immunity	単核球 / IFN- $\gamma$			肺炎像の形成には関与しない？			菌体除去	
Acquired immunity	M $\phi$ / IL-18	(+)IL-12 → IL-2	Th-1	M $\phi$ , リンパ球, 形質細胞	間質炎	粒状影	菌体除去	重症化
		(-)IL-12 → IL-4	Th-2	好中球	肺肺炎	浸潤影		喘息
		IL-8		好中球	肺肺炎	浸潤影	菌体除去	重症化

成田および田中らの研究結果に基づく仮説。

M $\phi$ ；マクロファージ，(+)IL-12；IL-12の存在下，(-)IL-12；IL-12の非存在下。

間質炎；正確には，気管支肺動脈周囲の間質炎

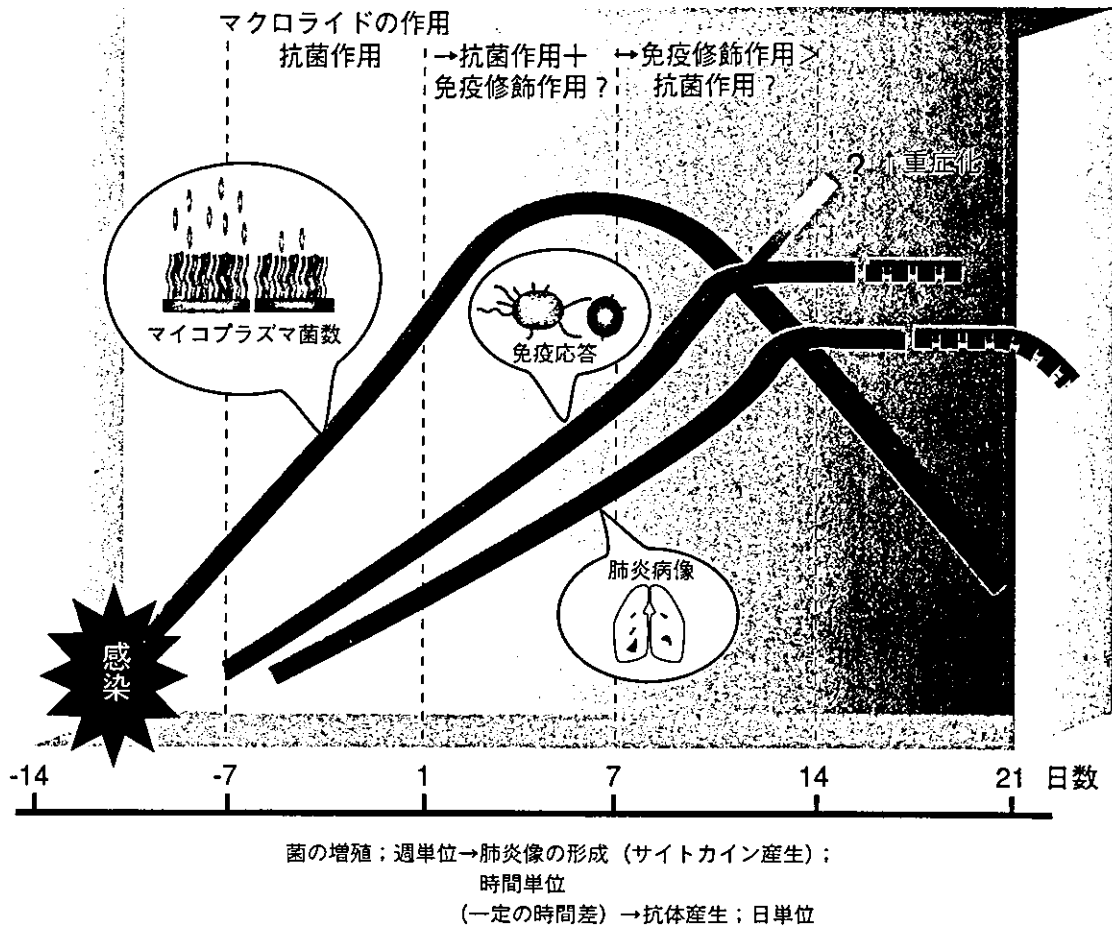


図2 マイコプラズマ肺炎における感染発症と免疫応答  
(著者原図)

るものと推測される。そして通常はこの免疫応答は一定のところで頭打ちになり、肺炎の病像も固定化し、炎症は自然に終息に向かう。

一方最近注目されているのが呼吸窮迫症候群や細気管支閉塞性器質化肺炎を呈するいわゆる劇症化肺炎で、ステロイドが著効を奏することが報告されている。何らかの原因で免疫応答が終息せず無制限に行ってしまった結果ではないかと考えられる。

ここでマクロライド系抗菌薬の効果をまとめると、病初期の感染成立から増殖過程では抗菌薬としての抗菌作用が主体であり、その後、宿主の免疫応答が肺炎の病像を形成していく過程では抗菌作用と免疫修飾作用の両方が重要であり、さらに肺炎の病像が確立された後半では抗菌作用よりもむしろ免疫修飾作

用が治療効果としての主体となっているのではないかとの仮説が成り立つ。この仮説を臨床の場で実証しているかに見えるのがマクロライド耐性菌による肺炎の経過であり、最後に簡単に解説する。

### 耐性菌に関わる最近の話題

現在の日本ではマイコプラズマ野生株の約2割がマクロライド耐性菌であるが<sup>6,7)</sup>、この数字は多くの医療従事者には実感されていないと思われる。そしてその治療経験の中から意外な点として挙げられることは、耐性菌による肺炎が必ずしも難治性ではなく、少なくとも感受性菌による治療遷延例とは判別できない程度か、むしろマクロライド薬投与により速やかに解熱している場合も多いことであ

る<sup>6,7)</sup>。本稿においては詳述を避けるが、マクロライド耐性菌によるマイコプラズマ肺炎においては、実際に株が分離されて薬剤感受性が決定されなければ、耐性菌感染とは気づかれないうちに治癒している場合が多いものと想像される。本企画のサブテーマである「実例に学ぶ」に即して言えば、耐性菌による肺炎でも臨床的にはマクロライド薬が奏効する現象を説明するうえでは、先に述べたような仮説は整合性が有ると考えている。

文献

1) Tanaka H, Honma S, Abe S et al : Effects of interleukin-2 and cyclosporin A on pathologic features in *Mycoplasma pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 154 : 1908-1912, 1996  
 2) Tanaka H, Koba H, Honma S et al : Relationships

between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Eur Respir J 9 : 669-672, 1996

3) Narita M, Tanaka H, Abe S et al : Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. Clin Diagn Lab Immunol 7 : 909-914, 2000  
 4) Narita M, Tanaka H, Yamada S et al : Significant role of Interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 8 : 1028-1030, 2001  
 5) Tanaka H, Narita M, Teramoto S et al : Role of Interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Chest 121 : 1493-1497, 2002  
 6) 成田光生 : 薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する一臨床と分離株の性状との discrepancy は何を意味するか? 一. 医学のあゆみ 209 : 545-549, 2004  
 7) 成田光生 : マクロライド耐性マイコプラズマの最近の知見と臨床上の問題点. 小児科 45 : 2004 (印刷中)

● ヴァンメディカルの好評書		ホームページ : <a href="http://www.vanmedical.co.jp">http://www.vanmedical.co.jp</a>
<h1>在宅感染対策ハンドブック</h1>		
東邦大学医療短期大学教授 辻 明良 編 東邦大学医療短期大学名誉学長 五島 礎智子		
◆在宅医療における感染対策とは? 感染源, 廃棄物の扱い方, 消毒, 医療器具・用具の扱い方など在宅医療で知っておきたい感染対策の実践手びき書。	B6判 148頁 定価 2,310円 (本体 2,200円 + 税 5%) 送料 290円 2001年 8月刊 ISBN 4-900799-42-4	
◆訪問看護者をはじめ, 在宅医療スタッフ必携の1冊!		

## V. 参考資料、その他



# 病原微生物検出情報

月報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)  
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>

日本における百日咳の状況：抗原変異株の出現状況 3, 集団発生事例 4, 成人の百日咳 6, DPT ワクチン接種のモニタリング 7, 各種抗菌薬に対する百日咳菌の感受性 8, 米国の百日咳の状況 9, 大腸菌の新規血清群 10, ノロウイルスによる集団胃腸炎事例：神奈川県 11, B 型インフルエンザウイルス分離状況：札幌市 12, 保育所における EHEC O26 集団感染事例：兵庫県 13, Human parechovirus 検出状況：愛知県 14, 病院に関連した百日咳集団発生：米国 15, 米軍の牛ひきき肉関連 O157:H7 感染：沖縄県 15, 狂犬病を発症後回復した 1 例：米国 16, 医療従事者の血液媒介ウイルスへの職業上の曝露：英国 17, ドミニカ共和国におけるマラリアのリスクと予防 17, チフス菌・パラチフス A 菌のファージ型別成績 22

Vol.26 No.3 (No.301)  
 2005年 3月発行

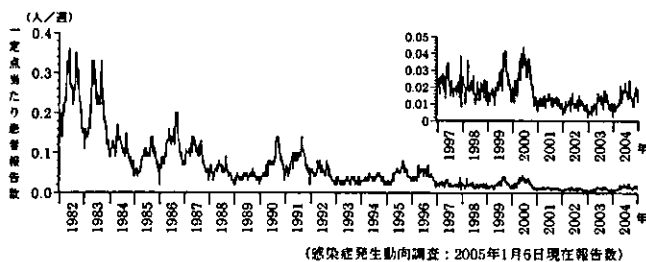
国立感染症研究所  
 厚生労働省健康局  
 結核感染症課  
 事務局 感染研感染症情報センター  
 〒162-8640 新宿区戸山1-23-1  
 Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177  
 E-mail iasr-c@nih.go.jp

(禁、無断転載)

本誌に掲載された統計資料は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された、患者発生および病原体検出に関するデータ、2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された：保健所、地方衛生研究所、厚生労働省食品安全部、検疫所、感染性腸炎研究会。

## <特集> 百日咳 1997~2004

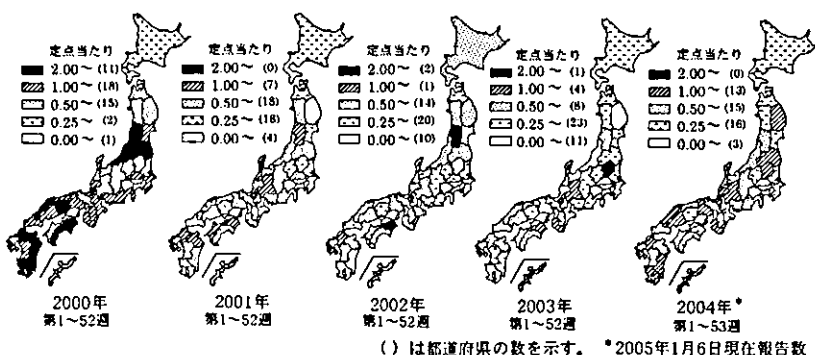
図1. 百日咳患者報告数の推移, 1982年第1週~2004年第53週



百日咳菌は好気性のグラム陰性短桿菌で、百日咳毒素 (PT), 繊維状赤血球凝集素 (FHA), パータクチン (PRN), アデニル酸シクラーゼ毒素 (ACT) などの病原因子が同定されている。百日咳菌は患者の上気道分泌物の飛沫などにより経気道的に伝播され、その感染力は極めて強い。わが国では、1981年から精製抗原 (不活化PTおよびFHAが主) を含むジフテリア・百日咳・破傷風三種混合 (DPT) ワクチンが使われている。接種開始年齢は初め集団接種・2歳以上が原則であったが、1994年の予防接種法改正で1995年4月からは個別接種・3カ月以上となった。数社のワクチンには微量のゼラチンが含まれていたが、抗ゼラチン IgE 抗体を産生させることが判り (Sakaguchi M & Inouye S, Jpn J Infect Dis 53: 189-195, 2000), 1999年までに全社の DPT ワクチンがゼラチン無添加に改良された。

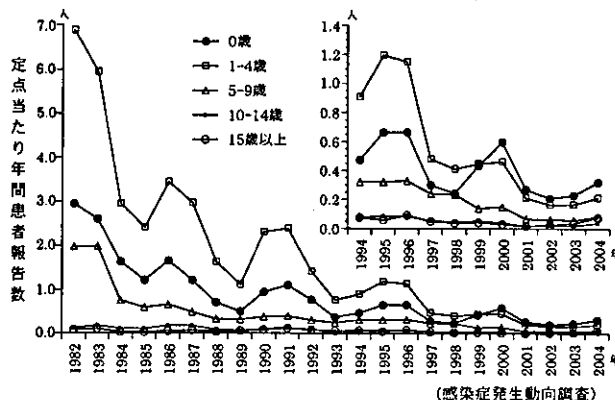
百日咳患者発生状況：百日咳は感染症法に基づく感染症発生動向調査の 5 類感染症として全国約 3,000 の

図2. 都道府県別百日咳患者発生状況 (感染症発生動向調査)



( ) は都道府県の数を示す。\*2005年1月6日現在報告数

図3. 百日咳患者年齢群別報告数の推移, 1982~2004年



小児科定点から毎週患者数が報告される。1950~70年まで百日咳は約4年ごとの流行を繰り返していたが、その後流行は徐々に小さくなり、1982~83年, 1986年, 1990~91年にわずかな患者数の増加が認められたが (IASR 18: 101-102, 1997参照), 1997年以降は流行を示す明確なピークはなくなった (図1)。

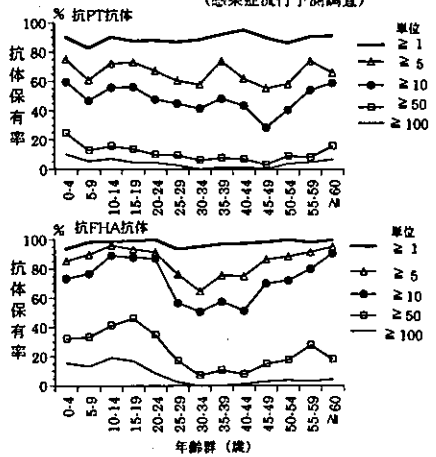
2000~04年の患者発生状況を都道府県別にみると、2000年には定点当たり患者報告数が 2.0以上の都道府県が11県認められたが、2001年以降では山形県, 徳島県, 栃木県のみとなった (図2)。このことから、都道府県をまたぐような百日咳流行はすでに消失していると言える。

図3に1982~2004年における百日咳患者の年齢群別報告数 (年間定点当たり) を示した。DPT ワクチン導入後それまで患者の約4割を占めていた1~4歳の患者が大きく減少した。0歳の患者も減少したが、まだ4年の周期性が残っている。また2004年にはわずかながら各年齢群で増加が示された。なお、2000年以降、0歳が1~4歳の患者数を上回っているが、1999年の感染症法施行以降、定点を小児科中心の医療機関に変更したことから他の疾患でも同様に低年齢の患者割合の増加がみ

(2ページにつづく)

(特集つづき)

図4. 年齢群別百日咳ELISA抗体保有状況, 2003年 (感染症流行予測調査)



られている (IASR 25: 318-320, 2004参照)。

百日咳抗体保有状況：2003年度の感染症流行予測調査により一般健康者の百日咳 ELISA 抗体保有状況が調査された (なお, 2003年度は初めて小児のみならず成人を含む全年齢層での調査となった)。ワクチンの主成分であり抗原性の異なる PT と FHA に対する抗体が発症および感染防御に働くと考えられている。また, 百日咳患児の回復期血清の抗体価下限値から抗体価10単位 (EU/ml) が感染防御レベルと推定されていることから, ここでは抗 PT 抗体と抗 FHA 抗体の抗体価10単位以上の保有率について考察を行う。

年齢群別抗体保有状況の調査では, 抗 PT 抗体では45~49歳群で28%と最小値を示したが, 他の年齢群での保有率は41~60%であり, 年齢による大きな差は認められなかった (図4)。一方, 抗 FHA 抗体では25~44歳の年齢層でやや低い (51~57%) が, 他の年齢群では高いレベル (71~91%) で抗体を保有していることが示された。25~29歳の年齢群は1975年のワクチン接種一時中止~1981年の DPT ワクチン導入までの接種率が低かった時期と符合する。また, 30代~40代前半の年齢層は全菌体ワクチンの接種時期に相当する。

ワクチン接種歴別の抗体保有状況を見ると, 抗 PT 抗体および抗 FHA 抗体ともに抗体価10単位以上の保有率は追加接種による影響を受けていないことが示された (図5)。ワクチン未接種群では年齢とともに抗 PT 抗体と抗 FHA 抗体保有率の上昇が認められ, 患者数の激減した現在でも百日咳菌は市中を循環しており, ワクチン未接種児が感染することを示唆している。抗 PT 抗体, 抗 FHA 抗体ともに1~16歳における保有率はほぼ一定であり, 1995年以降差が認められなかったことから (図6), 現行ワクチンの品質に変化は起きていないと考えられる。

現在の問題点：わが国では百日咳の流行はすでに無くなったが, 産科や小児病棟などでの小規模な集団発生 (院内感染) (本号4ページ参照) や家族内感染

図5. 百日咳ワクチン接種歴別の年齢群別ELISA抗体保有状況, 2003年 (感染症流行予測調査)

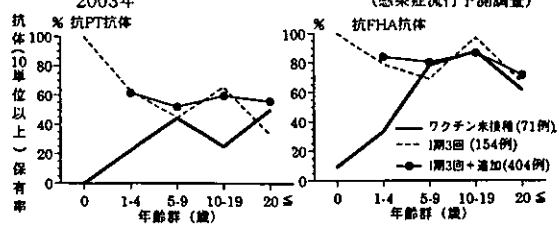
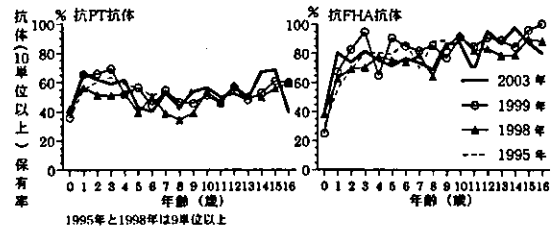


図6. 百日咳ELISA抗体保有状況の年別比較 (感染症流行予測調査)



(本号4&6ページ参照) が散見される。典型的な症状を示さない年長児や成人が百日咳と診断されず, 感染源となる場合が多いと考えられる。百日咳の確定診断に必要な百日咳菌の分離率は低く, また, 抗体検出は時間を要するため, 臨床現場では症状による臨床診断が主に行われている。PCR による遺伝子診断も研究室レベルでは行われているものの, まだ特異性と検出感度は十分とは言えない。実際には百日咳と確定診断されず報告されない散発例や集団発生事例が多数潜在していると考えられる。今後, 迅速かつ簡便な遺伝子診断法等の開発が必要であろう。

予防接種法改正で1995年にワクチン接種開始年齢が早くなったことにより1~4歳の患者数は減少した。しかし, 0歳児の患者の減少は最近止まっていることから, 生後3カ月になったらできるだけ早期にワクチン接種を受けることが望まれる。これはワクチン接種歴と罹患率の関係からも明らかである (本号7ページ参照)。しかし, 高いワクチン接種率を維持する米国などで近年患者数の増加が認められており, 百日咳は再興感染症として位置付けられている (本号9ページ参照)。海外での百日咳の再興原因は明らかとなっていないが, 流行株の変異 (本号3ページ参照) や青年層での患者増加 (本号6ページ参照) などが認められている。また, 米国では少数例ながらマクロライド耐性百日咳菌の出現が確認されている (本号8ページ参照)。

患者数が激減した現在, 現行の定点サーベイランスでは定点のない地域の小流行を探知することが困難となっている。正確な患者発生動向を把握するためには, 今後, 例えば全数報告のようなサーベイランスシステムの構築が必要となる。わが国でも百日咳菌の薬剤耐性株の出現や, 抗体価の減衰した成人の感染によって百日咳患者数が増加する可能性は否定できないため, 病原体サーベイランスを強化して菌分離と解析を積極的に行う必要がある。

<特集関連情報>

日本における百日咳抗原変異株の出現状況

1. はじめに

百日咳はワクチンにより制御可能な疾病であり、ワクチンの普及とともに世界の百日咳患者数は激減した。しかし、近年の流行株には抗原遺伝子の変異が生じており、世界的にワクチン有効性との関係が論議されている。流行株の遺伝子変異はワクチン抗原として重要な百日咳毒素 (PT; *ptxS1*) と接着因子であるパータクチン (Pertactin; *prn*) に認められ、この抗原変異株はワクチン株とは異なる変異蛋白質を産生する。詳細には、抗原変異株が産生する PtxS1 は主に M194I の点変異、Prn は繰返し配列数 [GG(F/A)VP] の変異である。

抗原変異株は1996~1997年にオランダで発生した大規模な百日咳アウトブレイクで初めて見いだされ、オランダではワクチン接種率に変動が無かったことから、この変異株はワクチンによる免疫を回避するために出現した可能性があるとして報告された<sup>1, 2)</sup>。この現象は抗原シフト (antigenic shift) と呼ばれ、その後、各国で抗原変異株の出現状況が調べられるようになった。なお、百日咳菌の血清型は2種類が知られているが、分離株の約9割は一つの型に属するため、得られる情報が少ない。現在、菌株の疫学的解析にはパルスフィールド・ゲル電気泳動 (PFGE) による遺伝子型別が用いられている。

2. 日本における抗原変異株の出現状況

現在、わが国で接種されている百日咳ワクチンはPTと繊維状赤血球凝集素 (FHA) を主要抗原とし、これらの抗原はワクチン株である東浜株から精製されている。東浜株は *ptxS1B* と *prn1* の抗原遺伝子を有するが、近年臨床現場からはワクチン株と異なる抗原遺伝子 (*ptxS1A*, *prn2*, *prn3*) を持つ抗原変異株が見ついている。筆者らが1988~2001年にわが国で分離された百日咳臨床分離株について抗原変異株の出現状況を調査したところ、変異株は1994年にその出現が初めて確認され、1997年以降臨床現場からはほぼ一定 (39~43%) の割合で分離されていることが判明した<sup>3)</sup>。なお、抗原変異株は全国各地から分離されており、市中において抗原変異株は高度に循環しているものと考えられた。興味あることに、抗原変異株が出現した1994年以降、わが国の百日咳様報告患者数は依然減少傾向にあり、その点で欧米とは異なっている。

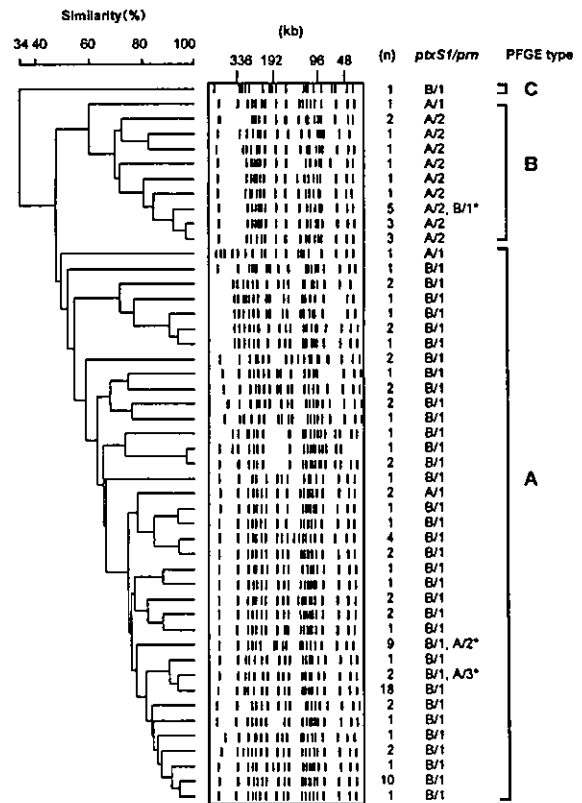
わが国で分離された百日咳菌の遺伝子型を PFGE により解析したところ、PFGE type (Type-A, -B, -C) と抗原変異の間には高い相関が認められた (図1)。Type-A 株の95%がワクチン型抗原遺伝子 (*ptxS1B/prn1*) を有し、一方、Type-B 株の90%が変異型遺伝子 (*ptxS1A/prn2*) を有する菌株であった。欧米諸国

で分離された変異株ではこのような高い相関は認められておらず、さらに変異型 *ptxS1A* とワクチン型 *prn1* を持つ変遷型百日咳菌が1980年代に高い割合で分離されたことから、欧米ではワクチン型百日咳菌が変遷型を経由して抗原変異株に変化したものと考察されている。一方、わが国では変異株とワクチン型臨床分離株との間に遺伝的相関が認められなかったことから、両菌株は異なる由来の菌株であると考えられ、わが国で分離されている抗原変異株は国外から持ち込まれた可能性が強く示唆された。

3. 世界における抗原変異株の出現状況

現在、抗原変異株は米国、英国、フランスなど多数の国々でその出現が確認されている (次ページ図2)。解析を実施したすべての国で抗原変異株の出現が確認されたことから、百日咳菌の抗原シフトは世界的な現象であると考えられる。欧米の百日咳研究者がこれまでに保存されていた臨床分離株を解析した結果、抗原変異株は1980年代に出現し、1990年頃には臨床分離株の多くが抗原変異株となったと報告した。このことは、欧米の流行株は1990年にはワクチン型から抗原変異株に入れ替わったことを意味し、日本よりも先に抗原シフトが進行したことを示している。現在、英国、フランス、カナダでは百日咳患者数の増加は認められていないが、その一方で、米国、オランダ、ポーランド

図1. 日本で分離された百日咳臨床分離株のPFGEタイプと抗原遺伝子の関係



1988~2001年に臨床分離された107株の解析結果。  
\*は1株の分離を示す。

図2. 世界における百日咳抗原変異株の出現状況



灰色は抗原変異株の出現が確認された国。  
なお、ロシアはサンクトペテルブルク市での出現確認であり、全国レベルではない。

では百日咳患者数は再び増加傾向にある。患者発生動向は各国において様々な様相を呈しているが、患者数が増加傾向にある国もあるため、抗原変異株とワクチン有効性との関係は無視できない状況である。

アジアにおける抗原変異株の出現状況は、日本を除き残念ながら明らかとなっていない。日本では抗原シフトが進行中であるため、アジア地域における抗原シフトの進行状況には興味のあるところである。交通手段が発達し、各国の人的移動が激しい状況下においては、感染症対策は自国だけではなく近隣諸国の動向にも目を向けなければならない。

4. おわりに

現在、わが国では百日咳患者数は依然減少傾向にあるため、現行ワクチンの有効性に特段の変化は起きていないものと考えられる。しかし、日本では百日咳菌の抗原シフトは進行中であり、すでに抗原シフトが終了した欧米諸国とは状況が大きく異なっている点に注意しなければならない。わが国でも抗原シフトが進行した場合、欧米のように患者数の増加が生じる可能性は否定できないため、今後も抗原変異株の出現動向を監視するとともに、患者数の発生動向については注意していく必要がある。また、百日咳菌は常時ワクチンによる強い選択圧を受けており、この選択圧を回避するために新たな百日咳菌が出現する可能性も考慮しなければならない。

文 献

- 1) de Melker HE, et al., Emerg Infect Dis 6: 348-357, 2000
- 2) Mooi FR, et al., Infect Immun 66: 670-675, 1998
- 3) Kodama A, et al., J Clin Microbiol 42: 5453-5457, 2004

国立感染症研究所・細菌第二部  
蒲地一成 児玉温子 堀内善信  
近田俊文 荒川宜親

<特集関連情報>

百日咳集団発生事例

1. 最近の百日咳について

欧米諸国など予防接種率の高い地域においても患者の多発が報告されることがあり、百日咳は近年注目される再興感染症のひとつである。成人や年長児では非定型的や軽い症状のことが多く、百日咳と診断されず見逃される患者が存在し、彼らが感染源となることがある。罹患した際に重症化する頻度が高いのは、低月齢乳児や新生児である。私たちが経験した2つの事例を報告する。

2. 集団発生 1

2000年4月のほぼ同一時期に、三重病院で5例の百日咳患者を診療した。発症日齢は、生後7日~17日の新生児で、全員が同一の産科医院で出生した児であった(図1)。症例1は生後2週目頃より軽度の咳に気付かれ、近医で数日間治療されていたが、突然無呼吸発作を来し当院へ搬送された。入院後も無呼吸は頻発し、気管内挿管、14日間の人工呼吸管理が必要であった。他の4例は、咳、呼吸困難、哺乳不良が主な症状で、1例を除いて入院治療が必要であった。幸い、5例とも後遺症無く回復した。2例(症例1, 2)の鼻咽頭培養から百日咳菌が分離され、PFGEおよびRFLP法による解析の結果、遺伝子的に同一株と考えられた。

図1. 集団発生1~百日咳に罹患した新生児5例の出生日と発症日

	April					May				
	5	10	15	20	25	1	5	10	15	20
症例1	◇			★	◎					
症例2	◇			★	◎					
症例3		◇	★					◎		
症例4				◇			★	◎		
症例5		◇					★			◎

◇ : 出生日  
★ : 発症日  
◎ : 三重病院受診

この結果より、無症状あるいは非定型的な症状しか呈さない成人など同一感染源からの感染を疑ったが、特定には至らなかった。分離菌の抗菌薬感受性を検討した結果、PIPC (0.004~0.015), CPZ (0.015~0.06), CAM (0.015~0.03), AZM (0.03), EM (0.06), LVFX (0.03~0.06), MINO (0.03~0.06) などのMICが良好であった。血清抗体価については、細菌凝集素価は3例(症例1, 2, 5)で上昇していたが、山口株陽性は1例のみ(症例5)であった。PT抗体価の上昇が3例(症例3, 4, 5), FHA抗体価の上昇が3例(症例1, 3, 5)で認められたが、陽性化の時期は発症2週目以降であった。

### 3. 集団発生 2

2004年4月末、1カ月女児が咳と無呼吸発作を主訴に入院し、鼻咽頭培養より百日咳菌が分離された。血清抗体価は、細菌凝集反応東浜株320倍、山口株80倍、PT抗体53 EU/ml、FHA抗体20 EU/mlと上昇した。咳込みと無呼吸発作は長引き、入院期間は数週間に及んだ。本児は、両親と子5人の7人家族の末っ子であった。家族歴聴取により、3人の兄姉と母が約1カ月に及んで咳が続いていたことがわかった。同意を得て、家族の細菌および血清学的検討を行った。母の鼻咽頭からは百日咳菌が分離されたが、他の子どもたちは培養陰性であった。血清抗体価は、4月末の時点で細菌凝集反応640倍~10,240倍、PT抗体570~1,300 EU/

ml、FHA抗体340~1,000 EU/mlと、咳を認めなかった第2子も含めて全員が非常に高値であった。8月にペア血清として2回目の採血を行ったところ、細菌凝集反応<20倍~2,560倍、PT抗体130~460 EU/ml、FHA抗体360~830 EU/mlであり、4月末と比較して抗体価は低下傾向であった(図2)。本結果より、3~4月の時点で百日咳菌の家族内伝播があったと考えた。母の予防接種歴は不明であったが、4人の子もたちについては、11歳、9歳、5歳児は4回、2歳児は3回のDPT接種を済ませていた。典型的な百日咳の症状を呈さなかったのは年齢と予防接種の効果によると考えられた。予防接種率が良好な集団においても、濃厚接触者においては菌の伝播が起こることを、本事例により再認識した。重症化し入院した1カ月児は、いまだ予防接種該当年齢に達してはいなかったわけであり、本児の罹患を未然に防ぐ方法としては、咳が遷延した家族に対する早期診断と本児に対する抗菌薬の予防内服が考えられた。しかしその実行は、なかなか容易ではなかったであろう。咳が持続する年長児や成人の患者に対して、百日咳を念頭において外来で細菌培養検査が行われる場合は少ない。また、百日咳分離培養用のBordet-Gengou培地やCyclodextrin Solid培地は、どの医療機関でも常備されているとは限らない。抗体価上昇による診断は、ワンポイントの採血では確定できない場合も多い。加えて、米國小児科学会

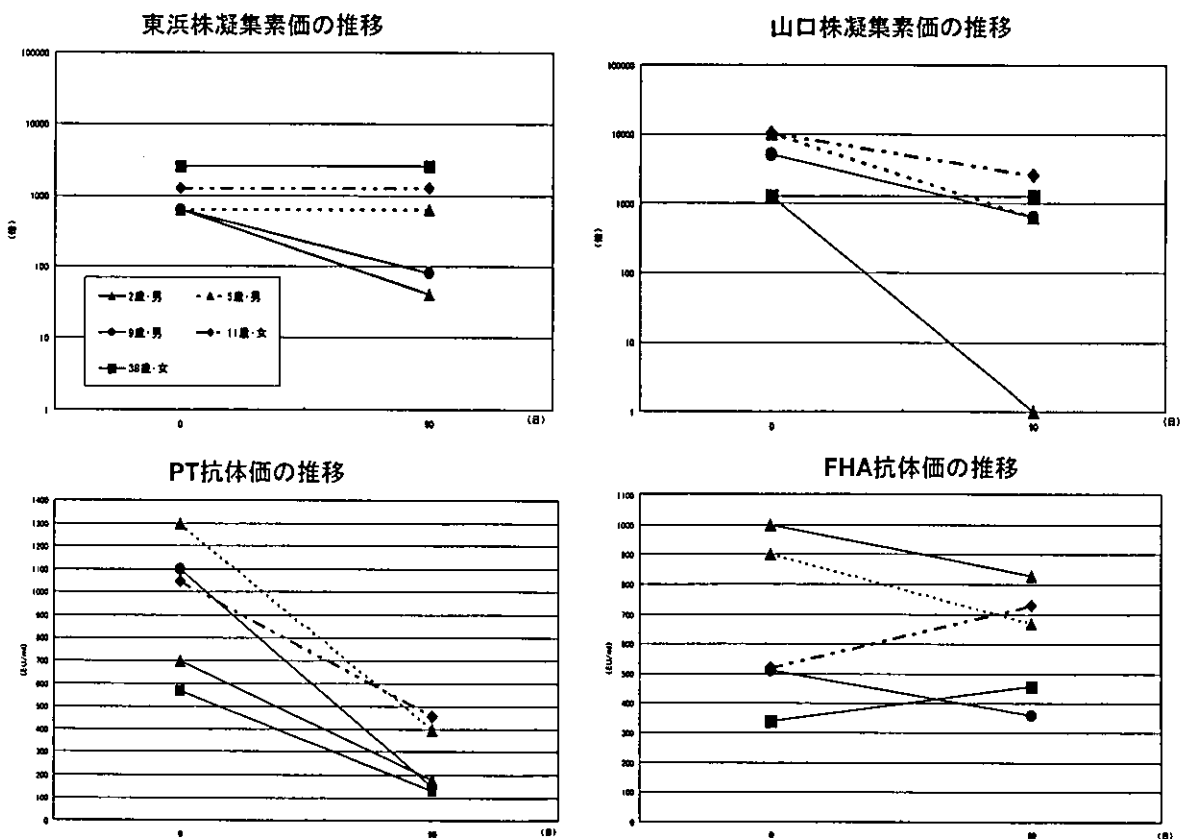


図2. 家族内伝播事例における抗体価の推移

は百日咳患者との濃厚接触者に対してはエリスロマイシンの予防内服を勧告しているが、わが国には化学予防の指針は存在せず保険適応もない。

4. 結語

典型的な症状を呈する例は別として、百日咳の診断は決して容易ではない。臨床医は迅速かつ確かな診断を行い、適切な診療ができるよう心がけたい。また、百日咳患者に関する診療レベルを向上させるためには、実験室診断に裏付けられた臨床研究が不可欠と考える。

今回の集団発生2事例については、多くの先生方に細菌学的、血清学的検討にご協力いただいたことにより、確定診断と疫学的検討が可能となった。この場をお借りして、下記の先生方に深謝申し上げます(敬称略)。岩出義人、山内昭則、杉山 明(三重県科学技術振興センター保健環境研究部)、大塚正之(江東微生物中央研究所つくば細菌検査室)、秋山正尊(阪大微生物病研究会サーベイランスセンター)、蒲地一成、岩城正昭、近田俊文、荒川宜親(国立感染症研究所細菌第二部)

文献

- 1) American Academy of Pediatrics, Pertussis, In; Red Book 26th ed. 472-486, 2003
  - 2) 加藤達夫, 他, 百日咳, 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2003-2004 (小児感染症学会編), 39-45, 東京医学社, 2003
  - 3) 中野貴司, 他, 同一時期に発症した新生児百日咳5例に関する検討 (第75回日本感染症学会総会学術講演抄録), 感染症学雑誌 75: 156, 2001
- 国立病院機構三重病院・小児科  
中野貴司 庵原俊昭 神谷 齊

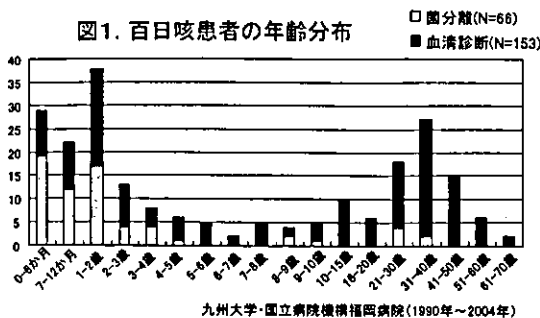
<特集関連情報>

成人の百日咳：乳幼児との違い

DPT ワクチン未接種児の百日咳は、特有な咳と特徴的な検査所見から臨床診断は容易である。一方、年長児・成人の百日咳は特有な咳がなく、気が付かれないうまま、乳幼児への感染源となっていることが多い。成人における百日咳感染症の臨床的特徴を小児と比較した。

百日咳の家族内感染事例を紹介する。Index case は1カ月女児で無呼吸・チアノーゼを認め入院。白血球数 17,500/ $\mu$ l (Ly 78%) で百日咳菌を分離した。典型的な百日咳の臨床経過と検査所見と思われる。33歳母親は患児発病14日前頃から軽い咳が2週間持続していた。百日咳と血清診断できた。4歳姉は母親と同じ時期に軽い咳があり1週間持続。DPT ワクチン4回接種。症状は軽症であったが、血清学的に百日咳と診断できた。6歳兄も DPT ワクチン4回接種済み。患児と同じ時期に軽い咳があったが、ペア血清で抗体

図1. 百日咳患者の年齢分布



九州大学・国立病院機構福岡病院(1990年~2004年)

表1 年長児・成人の慢性咳嗽患者\*における百日咳(N=41)

- 年齢 平均36歳(12歳~66歳)
- 性別 男性17名 女性24名
- 初診時白血球数 6,825/ $\mu$ l (3470~11820/ $\mu$ l)
- 初診時リンパ球 28%(7~58%)
- 咳の平均持続月数 2.0か月
- 咳の特徴 ・咳込みによる目覚め(85%) ・発作性の咳(80%)  
・咳が止まらず息苦しい(70%) ・咳込み後の嘔吐(31%)
- 合併症:肋骨骨折、急性喉頭炎
- 気道過敏性亢進(標準法) 6/9
- 家族歴 ・あり 23(14例は児が百日咳)  
・なし/不明 14/4

\*1慢性咳嗽:4週間以上続く咳  
\*2百日咳の診断:-百日咳菌分離  
・対血清:凝集価またはPT/FHA抗体価の陽転または4倍以上の上昇  
・対血清:凝集価320倍以上 PT/FHA年齢別抗体価の2SD以上  
国立病院機構福岡病院(1999-2004年)

価上昇はなく、百日咳とは診断できなかった。パラ百日咳菌を分離した。30歳父親は患児発病2週間後から咳が始まり、時に咳込みもあった。ジフテリア・百日咳ワクチンを4回接種されていた。咳は約40日間あり、百日咳菌が分離できたが、白血球数は5,500/ $\mu$ l、リンパ球23%であった。以上のようにワクチン接種児や成人では症状や検査所見に特徴がないため、気づかれていない場合が多いと考えられる。

図1に1990年~2004年までに百日咳と診断できた症例の年齢分布を示す。百日咳菌は乳幼児で臨床的に百日咳を疑った場合、分離できることが多い(分離率30~40%)。一方、年長児・成人の場合、気が付かれたときは急性期でないことが多く、診断は血清診断に頼らざるを得ない。当院呼吸器内科で慢性咳嗽患者(4週間以上続く咳)の中で百日咳と診断できた症例の臨床的特徴を表1に示す。平均年齢は36歳、初診時白血球数は3,470~11,820/ $\mu$ lで15,000/ $\mu$ lを超えた例はなく、リンパ球百分率も7~58%で70%以上の症例は認められなかった。咳の特徴は、1)咳込みによる目覚め、2)発作性の咳込み、3)咳が止まらず息苦しい、4)咳込み後の嘔吐などであった。咳のため肋骨骨折が認められた例もあった。気道過敏性検査(標準法)を実施した9例中6例(67%)に亢進が認められた。家族歴が確認できた例が23例(56%)あり、そのうち14例は児が百日咳で入院または外来治療歴が確認された。詳細な家族歴を聴取することが診断の手がかりとなる。

次ページ図2に感染症発生動向調査事業での1982年~2004年までの定点患者総数を示す。1981年から

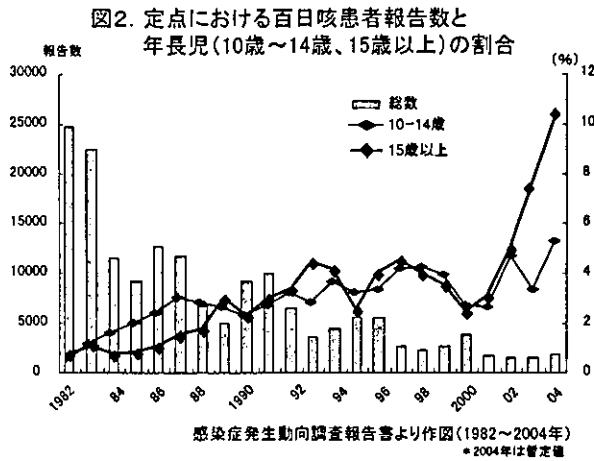
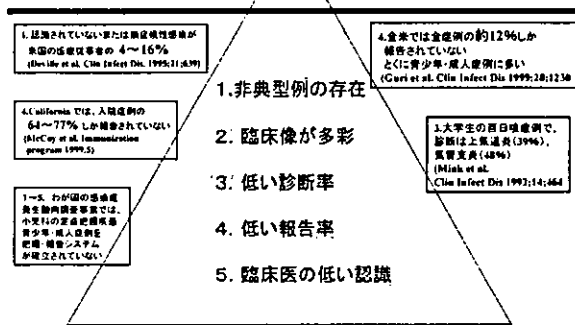


図3. 報告されている百日せき症例は氷山の一角



わが国では世界に先駆け、副反応が少なく効果も優れた無菌体百日咳ワクチン (DaPT) を接種している。接種率上昇とともに百日咳患者は著明に減少してきた。ただ、年齢別割合でみると、近年、とくに15歳以上の割合が増加している。米国内も同様の傾向がある。

以上のように、報告されている成人百日咳症例は氷山の一角にすぎない (図3)。年長児・成人の百日咳は、臨床像が多形で、診断率も低い。さらに、感染症発生動向調査事業では、小児科の定点把握疾患となっているため、青少年・成人症例を把握・報告するシステムが確立されていないのが現状である。

国立病院機構福岡病院・小児科 岡田賢司  
 ・内科 野上裕子  
 ・検査課 師岡津代子  
 福岡県保健環境研究所 堀川和美

<特集関連情報>

DPT ワクチン接種のモニタリング——秋田県

はじめに

サーベイランスは感染症の蔓延防止および予防に役立てられている。欧米では、1960年代にアメリカでポリオワクチンのモニタリングが行われ、ポリオ撲滅につながったことが報告されている<sup>1)</sup>。ワクチン接種においてもサーベイランスは有効であると考えられた。これまで、わが国では3歳児健康診査 (3歳児健診)

や予防接種台帳を用いて定期予防接種の把握を行ってきた。しかしながら、予防接種法の一類疾病および結核予防法で定められているワクチンの継続的なモニタリングとして活用されていないのが現状である<sup>2)</sup>。従って、経年的なワクチン接種割合の比較やワクチン接種の有無と対象疾患の罹患有無との関連についての検討を十分に行うことができない。そこで、2004年4月から秋田県において予防接種法の一類疾病のワクチン接種および結核予防法で定められているBCGに関する継続的なモニタリングを実施することを目的にモニタリングを開始した。本報ではモニタリングから得られたデータからワクチン接種割合およびワクチン接種と百日咳の罹患について記述統計による検討を行った。

対象と方法

対象者は秋田県内で協力の得られた18市町村で2004年4月～12月までに3歳児健診参加児の保護者とした。調査方法は対象者に事前に質問紙を配布し、母子手帳に記述されたワクチン接種歴、罹患歴等を参照しながら記入してもらい、3歳児健診時に回収した。回収率は92.0% (1,094/1,189)であった。性、出生順位、予防接種歴、百日咳の罹患歴、罹患日のどれか1つでも未記入の項目がある者は解析から除外した。

結果

質問紙の記入者は母親が1,029人 (96.8%)であった。記入者が母親である場合の平均年齢は32.9歳 (SD: 5.2歳)であった。表1に対象児の属性を示した。対象児は男児が532人 (50.3%)、女児が526人 (49.7%)であった。出生順位は第1子が541人 (51.1%)、第2子が407人 (38.5%)、第3子および第4子が110人 (10.4%)であった。3歳児健診までの間に接種可能なDPTワクチンの接種状況はDPT 1期1回目の接種が1,009人 (95.4%)、DPT 1期2回目の接種が

表1. 対象者の属性 (N=1058人)

	人	(%)
性		
男	532	(50.3)
女	526	(49.7)
出生順位		
第一子	541	(51.1)
第二子	407	(38.5)
第三子	97	(9.2)
第四子	13	(1.2)
予防接種		
DPT 1期 1回目	1009	(95.4)
DPT 1期 2回目	998	(94.3)
DPT 1期 3回目	978	(92.4)
DPT 1期 追加	885	(83.6)
百日咳		
罹患	10	(0.9)
百日咳罹患年齢		
1ヵ月	1	
2ヵ月	1	
3ヵ月	1	
4ヵ月	1	
5ヵ月	4	
22ヵ月	1	
34ヵ月	1	

表 2. 百日咳罹患患者の DPT1 期 1 回目接種

接種年齢	百日咳罹患年齢							合計
	1 ヵ月	2 ヵ月	3 ヵ月	4 ヵ月	5 ヵ月	22 ヵ月	34 ヵ月	
未接種	-	-	-	-	-	1	-	1
4 ヵ月	-	-	-	-	2	-	-	2
6 ヵ月	-	1	-	-	1	-	-	2
8 ヵ月	1	-	-	-	1	-	-	2
11 ヵ月	-	-	1	-	-	-	-	1
24 ヵ月	-	-	-	1	-	-	-	1
34 ヵ月	-	-	-	-	-	-	1	1
合計	1	1	1	1	4	1	1	10

998人 (94.3%), DPT 1 期 3 回目の接種が978人 (92.4%), DPT 1 期追加の接種が885人 (83.6%) であった。罹患患者は10人 (0.9%) で、それぞれの罹患年齢は生後1ヵ月, 2ヵ月, 3ヵ月, 4ヵ月がそれぞれ1人, 生後5ヵ月が4人, 生後22ヵ月が1人, 生後34ヵ月が1人であった。

百日咳罹患児の DPT 1 期 1 回目の接種状況を見ると (表 2), 生後4ヵ月に接種した児2人が生後5ヵ月に百日咳を罹患していた。また, 生後34ヵ月に接種した児1人が百日咳を罹患していた。DPT 1 期 2 回目, 3 回目および追加後の罹患患者はいなかった。

#### まとめ

DPT 1 期のワクチン接種割合は1回目～3回目までは90%以上であった。1回目のワクチン接種以前に罹った児が7人で, ワクチン接種後に罹った児が3人であった。

#### 文 献

- 1) Rothman KJ, Greenland S, Modern Epidemiology Second Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1998
- 2) 八幡裕一郎, 他, 九州農村医学会誌 9: 5-16, 2000  
秋田県衛生科学研究所  
八幡裕一郎 佐藤智子 鈴木紀行  
秋田県福祉保健部 佐々木 梢 柳原 清

#### <特集関連情報>

##### 各種抗菌薬に対する百日咳菌の感受性

百日咳は *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* の感染によって起こる急性呼吸器感染症であり, 特にワクチン未接種の乳幼児感染では重篤化しやすく注意を要する。百日咳患者は1981年秋から導入された改良 DaPT ワクチンの普及に伴い激減したが, 今なお, 小規模な流行<sup>1)</sup> や成人発症事例<sup>2)</sup>, 院内感染事例<sup>3)</sup> などの報告もみられ, 感染者は想像以上に多いものと推定される。

1994年, macrolides 系抗菌薬である erythromycin (EM) に耐性を示す株が報告<sup>4)</sup> された。EM は百日咳治療の第一選択薬と同時に予防薬として世界中で使用されている。耐性菌の増加は百日咳治療に大きな影響

Table 1 MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> and MIC ranges of 11 antimicrobial agents tested by Etest

Antimicrobial agent	MIC (μg/ml)		
	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Erythromycin	0.023-0.064	0.032	0.032
Clarithromycin	0.032-0.047	0.047	0.047
Azithromycin	0.023-0.064	0.032	0.047
Clindamycin	0.25-0.5	0.38	0.5
Tetracycline	0.125-1	0.5	0.75
Minocycline	0.064-0.19	0.125	0.19
Sparfloxacin	0.008-0.016	0.016	0.016
Ciprofloxacin	0.016-0.032	0.023	0.023
QPR/DPR <sup>a)</sup>	1.5-4	4	4
ST <sup>b)</sup>	0.094-0.25	0.125	0.25
Rifampicin	0.125-0.25	0.19	0.19

<sup>a)</sup>Quinupristin/dalfopristin

<sup>b)</sup>Sulfamethoxazole/trimethoprim

をおよぼすものと懸念される。本邦における百日咳菌の臨床分離株を対象とした薬剤感受性検査の報告<sup>5-7)</sup> は少なく, 散見されるにすぎない。そこで, 今回我々 (百日咳サーベランス研究会\*) は, 2001年～2002年に臨床材料から分離同定された26株を対象に薬剤感受性試験を行った。

薬剤は erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), clindamycin (CLDM), tetracycline (TC), minocycline (MINO), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX), quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST), rifampicin (RFP) の11薬剤を用いた。MIC の測定は Etest を用い Bordet-Gengou (BG) 寒天培地で行った。被験菌を BG 寒天培地で35℃, 2日間培養後, Trypticase soy broth に McFarland No.0.5 相当に懸濁, 菌液を滅菌綿棒で BG 寒天培地に塗布し, Etest ストリップを培地に配置した。培養は35℃, 好気培養 (湿潤環境) で行い, 3日間後に阻止帯の辺縁がストリップと交差する位置の目盛りを目視で判読し MIC とした。

Table 1 に各薬剤に対する MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> および MIC range を示した。macrolides の MIC range は EM で0.023～0.064 μg/ml, CAM で0.032～0.047 μg



/ml, AZMで0.023~0.064 $\mu$ g/mlであった。CLDM, TC, MINO, SPFX, CPF, ST および RFP の7薬剤はすべて1 $\mu$ g/ml以下で優れた抗菌活性を示し、中でもSPFXはMIC<sub>90</sub>が0.016 $\mu$ g/mlと最も高い発育阻止効果を示した。また、QPR/DPRのMIC rangeは1.5~4 $\mu$ g/mlでありMIC<sub>90</sub>は4 $\mu$ g/mlであった。

*B. pertussis* や *B. parapertussis* の薬剤感受性試験の標準法はなく、寒天平板希釈法や Etest が用いられている。Etest は特殊な機器を必要とせず栄養要求性や培養条件の厳しい菌種に対しても簡便にMICを測定できるため、臨床現場では大変有用である。近年、Etest による *B. pertussis* のMIC報告<sup>8)</sup>も見られ、再現性、信頼性が確認されている。今回の我々の検討ではEM, CAM, AZMのMICがそれぞれ0.023~0.064 $\mu$ g/ml, 0.032~0.047 $\mu$ g/ml, 0.023~0.064 $\mu$ g/mlであり、この結果は渡辺ら<sup>5)</sup>、堀川ら<sup>6)</sup>、白土ら<sup>7)</sup>の成績とほぼ同等で、MICの大きな変動はみられなかった。海外でのHoppeら<sup>9)</sup>の報告はEM 0.008~0.5 $\mu$ g/ml, CAM 0.008~0.12 $\mu$ g/ml, AZM 0.008~0.12 $\mu$ g/mlと、我々の成績と比較するとやや広いMIC rangeを示したが、ほぼ同様の成績と考えられた。TC, MINO, SPFX および CPF, ST についても国内、海外のMIC値とほぼ同じ成績で差は見られなかった。

今回の感受性検討結果より、わが国の *B. pertussis* の感受性成績は従来と同様に macrolides, CLDM, TC, MINO, SPFX, CPF, RFP および ST 合剤に対して良好な感性を示し、米国で報告されたEM耐性株は検出されなかった。しかし、耐性菌の増加している今日、百日咳菌の薬剤感受性の推移を継続して調査していくことは重要であると思われた。

\*百日咳サーベランス研究会(全国88施設の小児科の先生方に参加して頂いております)

#### 文 献

- 1) 大塚正之, 他, 日臨微誌 4: 229-232, 2002
- 2) Cherry JD, Dev Biol Stand 89: 181-186, 1997
- 3) 狩野孝之, 他, 感染症誌 75: 916-922, 2001
- 4) Lewis, K, et al., Pediatr Infect Dis J 14: 388-391, 1995
- 5) 渡辺 満, 他, 感染症誌 61: 79-86, 1987
- 6) 堀川和美, 他, 感染症誌 69: 878-883, 1995
- 7) 白土佳子, 他, 日臨微誌 7: 205-209, 1997
- 8) Wirsing C, et al., In program and abstracts of the 103rd General Meeting, American Society for Microbiology, Washington, D.C., abstr. C-081: p.75, 2003
- 9) Hoppe JE, Infection 26: 242-246, 1998

江東微生物研究所 大塚正之

#### <特集関連情報>

##### 米国の百日咳の状況

近年、欧米諸国において百日咳の再興が報告されている。米国では近年の百日咳の再興を受けて詳細な疫学的調査が行われ、その結果、百日咳の制御方法の改善が必要と考えられている。本項では米国における百日咳の傾向とそれに対する対策を紹介する。

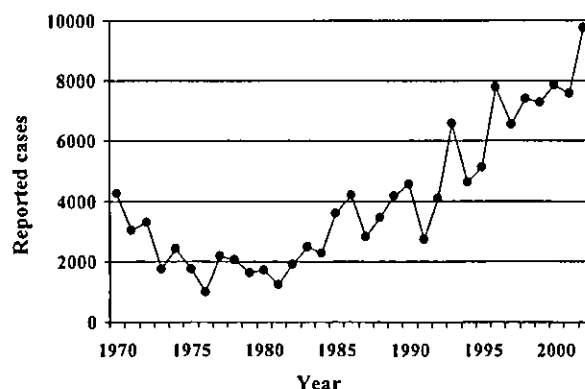
##### 疫 学

米国における百日咳のサーベイランスは主として National Notifiable Diseases Surveillance System と Supplementary Pertussis Surveillance System (SPSS) によって行われている。SPSSは百日咳患者の出生日、発症日、ワクチン接種状況、検査データ、症状、合併症などを収集し、旧来のサーベイランスを補完することによって百日咳の動向把握を可能にしている<sup>1)</sup>。米国の年間報告患者数は1930年代以前は16万人以上、死者5千人以上で小児の主要死因の一つであった。しかし1940年代に導入された百日咳ワクチンによって報告例は激減し、1976年に最低数1,010人を記録した。しかしその後、ワクチン導入前と同様の3~4年周期の流行を維持したまま徐々に増え続け、2002年には1964年以来最高の9,771人(3.4/100,000)を記録した(図)<sup>2)</sup>。近年の百日咳死者数は1996年には4人で、その後徐々に増加し、2000年には17人で、それらすべてが4月齢以下である<sup>2-3)</sup>。1996~2004年のデータによると、年齢別患者比率はワクチン接種が完了しない6月齢以下が35%、ワクチンが機能する0.5~6歳が4.2%、7歳以上が61%となっている<sup>4)</sup>。この結果はワクチンが有効であることを示す一方、接種後4~8年しか百日咳ワクチンの効果が持続せず、青年期以降で百日咳を発症しうることを裏付けている。

##### 米国の百日咳ワクチン

米国では日本と同様、無細胞百日咳ワクチンが混合ワクチンとして使用されている。ワクチン接種は2, 4, 6および15~18月齢に行われ、その後、学校入学前の追加接種(school-entry dose)が行われる<sup>5)</sup>。接種の負担を減らすため、米国では3種混合ワクチン

図. 百日咳患者報告数の推移 米国1970-2002年



に Hib ワクチンを混合した 4 種混合, または B 型肝炎および不活化ポリオワクチンを混合した 5 種混合も使用されている<sup>6)</sup>。百日咳ワクチンの接種率は 94% 以上を維持している<sup>7)</sup>。

#### 成人の百日咳

成人も百日咳菌に感染し, リザーバーとして機能することは広く認知されている。米国では 0.1~0.2% の成人が百日咳を発症し, そのうち 12~30% が典型的症状を呈する<sup>8)</sup>。百日咳の流行を制御するためにはワクチンの効力が減弱している青年期以降の免疫が必要である。米国では将来に向けて 10 年周期のワクチン接種を検討している<sup>8)</sup>。7 歳以上への適用を認められた百日咳ワクチンは現在存在しないが, 昨年, 成分を減量した青年期以降の接種に耐える 3 種混合ワクチンの認可申請が提出された<sup>4)</sup>。

#### 百日咳の検出に関する問題

CDC は報告された百日咳患者数および死者数は現在の数に比べて過少であると推察している<sup>1, 3-4)</sup>。生後 4~6 カ月未満で百日咳菌に感染すると重篤な状態を引き起こすが, それは典型的な咳発作を呈さず, しばしば全身性疾患と診断されてしまう<sup>3)</sup>。一方, 青年期および成人における百日咳は珍しいものではないが, 百日咳の可能性が疑われるにもかかわらず適切な検査診断がされる頻度は高くないと考えられる<sup>9)</sup>。百日咳はワクチンを接種された者でもまれに感染, 発症することが多く報告されている。しかし多くの場合その百日咳は軽症であることが多いため, 適切な診断がなされない。皮肉なことにワクチンによって典型的な百日咳は大きく減じたが, 上記のように症状から診断しづらい感染症として存在し続けている。一方で感度の高い検出法が存在しないという問題がある<sup>10)</sup>。百日咳菌の検出は培養の難しさから成功率が低い。PCR は培養に代わる検出法として有望だが, 抗菌薬使用などによりその検出率はやはり激減する。蛍光抗体による染色法は他菌種との交差反応が問題である。多くの血清学的診断法はワクチン接種による免疫と感染による免疫を区別できない。これらの問題を解決することは百日咳のより正確な診断, 検出のために必須である。

#### 百日咳菌流行株の変化

CDC の調査によると, 百日咳ワクチン導入後, 米国の流行株分布に変化が見られる。*prn* および *ptxS1* 遺伝子の変異を指標とした解析では, ワクチン導入前は *prn1*, *ptxS1B* 型, ワクチン導入後は *prn2*, *ptxS1A* 型が主たる流行株であった。米国の全菌体ワクチンおよび一部の無細胞ワクチンは東浜株 (*prn1*, *ptxS1B*) から調製されており, これが流行株の分布変化に影響した可能性がある<sup>11)</sup>。一方, PFGE パターンを指標とした解析でも同様にワクチン導入による流行株の変化が観測されている<sup>11, 12)</sup>。これらは流行株の変化の監視が重要であることを示唆している。

#### 考 察

米国や日本などの先進国では, 百日咳は多くの場合生命に危険を及ぼす疾患ではない。しかしワクチンによる免疫が成立していない新生児および乳児では百日咳はその典型的な症状を示さず重篤な経過をたどる。重症百日咳には効果的な治療方法がなく, 百日咳菌排出者との接触を防ぐことが唯一の防御手段となるが, 百日咳菌は防御免疫の減弱した成人に感染し存在する。米国では百日咳の再興を受け, 詳細な調査システムを構築し百日咳の活性を監視し続けている。米国の推奨接種は日本にはない学齢期前の追加接種を含んでいる。しかし同国の疫学調査はそれでも百日咳の制御は十分でないことを示唆し, 米国は成人へのワクチン接種を含むさらなる対策を考慮している。幸運にも日本では近年の百日咳の再興を示すデータは報告されていない。しかし欧米諸国に見られるこの動向を注視し, 同時に自国の百日咳の活性を詳細に監視することは日本の今後の百日咳制御に重要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Tanaka M et al., JAMA 290: 2968-2975, 2003
- 2) MMWR Summary of Notifiable Diseases-United States, 2002. Published in 2004 for CDC, MMWR 51(53)
- 3) CDC, MMWR 51(28): 616-618, 2002
- 4) CDC, MMWR 54(03): 67-71, 2005
- 5) CDC, MMWR 53(01): Q1-Q4, 2004
- 6) National Immunization Program, <http://www.cdc.gov/nip/publications/pertussis/guide.html>
- 7) CDC, MMWR 53(29): 658-661, 2004
- 8) Orenstein WA, Clin Infect Dis 28(Suppl 2): S147-150, 1999
- 9) CDC, MMWR 53(06): 131-132, 2004
- 10) Watanabe M, Nagai M, Expert Rev Vaccines 2005 (In press)
- 11) Cassidy P, et al., J Infect Dis 182: 1402-1408, 2000
- 12) Hardwick TH, et al., EID 8: 44-49, 2002

シンシナティ大学医学部 渡辺峰雄

#### <速報>

#### 大腸菌の新規 O 血清群 (O174~O181) に関する情報

大腸菌の O 血清群はこれまで 173 番目まで (ただし, 欠番として O31, O47, O67, O72, O93, O94, O122) 定義されていたが, 昨年, デンマークのコペンハーゲンにある血清学研究所 (Statens Serum Institute: SSI) において新たに 8 つ (O174~O181) の O 血清群の追加論文が発表された<sup>1)</sup> (次ページ表 1)。我々はこれらの新規 O 血清群の標準株 (次ページ表 1) を SSI から購入し, これらに対する抗ウサギ血清を調製