

図1 定点あたりの百日咳患者報告数および患者年齢割合の推移(1982-2006年)(国立感染症研究所感染症情報センター資料より作図)

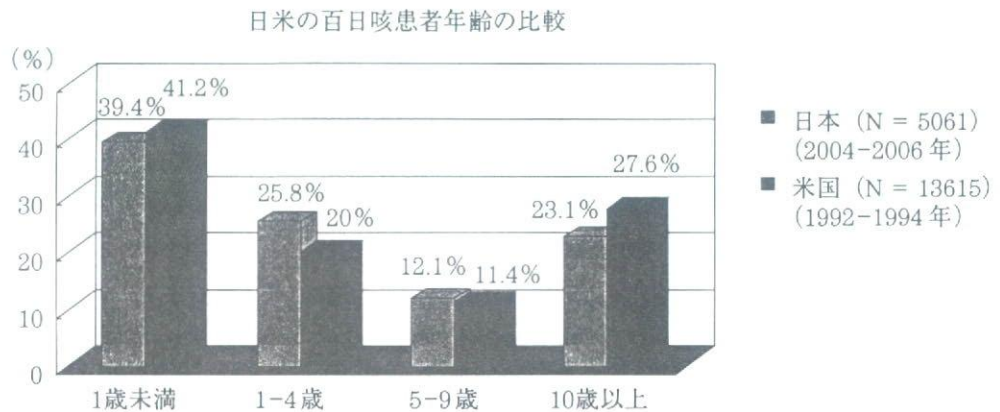
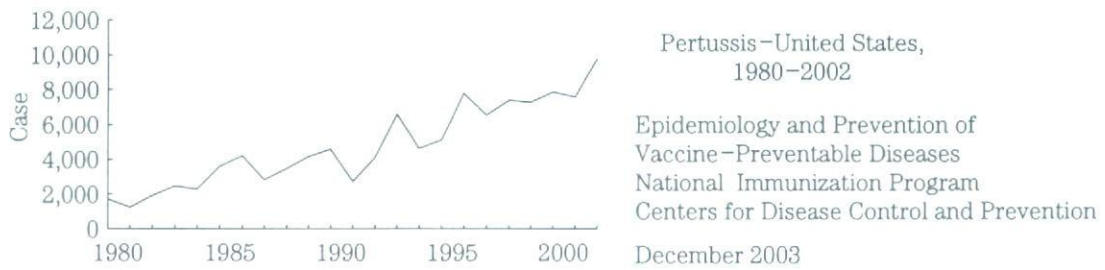


図2 米国の百日咳患者報告数と日米の百日咳患者年齢割合の比較
(日本：感染症発生動向調査資料より作図)(米国：Cherry JD. JID 1998, S112-117より作図)

表1 百日咳の診断を培養、PCRおよびPT抗体価に限定した場合の成人の持続咳嗽患者における百日咳感染陽性率

報告者	地域	調査年	陽性率
Mink et al	Los Angels, CA	1986-1989	13
Wright et al	Nashville, TN	1992-1994	16
Jansen et al	San Diego, CA	1993-1994	1
Nenning et al	San Francisco, CA	1994-1995	12
Strebel et al	Mineapolis/St Paul, MN	1995-1996	13
Birkebaek et al	Denmark	1995-1997	17
Vincent et al	Korea	1997-1998	7

Cherry JD : Pediatrics 2005 ; 115 : 1422-1427

平均13%

化はない。ワクチン接種児や青年・成人の臨床症状は典型的でないとする報告が多い⁶⁾⁷⁾。長引く咳が唯一の症状であることが多い¹⁰⁾。6日以上咳が続いた成人を対象に、培養、PCR、複数抗原を用いた血清診断で行った場合、13～32%が百日咳と診断されていた¹¹⁾。診断を培養、PCRおよびPT抗体価に限定した場合、成人の持続咳嗽患者における百日咳感染率は1～17%（平均13%）であった（表1）¹¹⁾。

Konigらは、青年・成人では発作性咳嗽は70～99%に認められたが、特徴的なwhoopは8～82%、咳込み後の嘔吐は17～50%、喉の違和感など上気道症状は約30%、多汗は30歳以上では40～50%と報告している¹²⁾。

青年・成人は症状が出現後、医療機関を受診するまで数週間要することが多く、慢性咳嗽として診断されている。成人百日咳患者の約80%は少なくとも3週以上の咳が認められ、27%は90日以上も咳が続いていた⁶⁾。百日咳菌が分離された大学生の報告では、咳の持続が平均21日間、90%が連続性の咳をしていたが、百日咳を疑われなかった。臨床診断は、39%が上気道炎、48%が気管支炎、16%がその他であった¹³⁾。

R-Book2006では乳児の合併症は、肺炎(22%)、けいれん発作(2%)、脳症(0.5%未満)、死亡などがある。生後2カ月未満児の致死率は約1%、2～11カ月児では0.5%未満としている。青年期や成人百日咳の合併症として、失神、睡眠障害、失禁、肋骨骨折、肺炎などがある⁸⁾。



III. 診断上の問題点

青年・成人では非特異的な症状が多く、臨床症状のみでは診断は難しい。確定には菌分離や血清診断が必要である。百日咳菌分離が基本で、PCR（核酸増幅法）による遺伝子診断および血清診断も行われている。表2にこれまでの報告を参考に診断の目安を示す。

1. 百日咳菌培養のポイント

柔らかい針金の付いたスワブを用い、後鼻腔に挿入し約10秒間留置するのが検体採取のポイント。培地は保存期間が長く、菌の発育に最適なcyclodextrinを加えたCSM (cyclodextrin sodium medium) 培地が有用である¹⁴⁾。さらにCSM培地にVCMを加え選択性を向上させた改良が進んでいる。分離率は、第3病週までが高い。

表2 百日咳診断の目安 2007 (案)

臨床症状	14日以上のかげがあり、かつ下記症状を1つ以上を伴う
	1 発作性の咳込み
	2 吸気性笛声 (whoop)
	3 咳込み後の嘔吐
	(CDC 1997 WHO 2000)
実験室診断	
	発症から4週間以内：培養とPCR 4週間以降：血清診断 (CDC, FDA, Hewlett EL 2005)
	1 百日咳菌分離
	2 遺伝子診断：PCR法またはLAMP法
	3 血清診断
	(1)凝集素価
	(A)DTPワクチン未接種児：流行株 (山口株) 40倍以上
	(B)DTPワクチン接種児または不明
	1) 単血清 10歳未満 流行株：320倍以上 (Kimura M 1991)
	10歳以上 流行株：40倍以上
	2) 流行株：10倍以上 (凝集原なしのDTPワクチン接種者)
	3) 流行株/ワクチン株 (東浜株) 比：4倍以上
	4) 対血清 流行株4倍以上の上昇
	(2)PT (百日咳毒素pertussis toxin)-IgG (EIA)
	(A)DTPワクチン未接種児：10EU/ml以上
	(B)DTPワクチン接種児または不明
	1) 単血清 94 EU/ml以上 (Baughman AL 2004)
	100 EU/ml以上 (de Melker HE. 2000)
	2) 対血清 4倍以上
臨床診断	臨床症状 + 実験室診断はいずれも陰性
確定診断	1) 臨床症状 + 実験室診断のいずれか陽性
	2) 臨床症状 + 実験室診断された患者との接触

2. 遺伝子診断

数種類のprimerを用いてbordetella属 (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*) の鑑別が可能となった¹⁵⁾。PCRは早期診断法としては有用であるが、疑陽性が問題となり、標準化された方法が必要とされている¹⁶⁾。R-Book2006では、FDAが認可したPCR法はまだないとしている⁸⁾。

3. 血清診断での注意事項

凝集素価が日常広く利用されている。日本での凝集抗原は凝集原 (1・2・4) をもつ東浜株 (ワクチン株) と凝集原 (1・3・6) をもつ山口株 (流行株) である。ペア血清で診断するのが原則であるが、成人の場合には発症後4週間以上経過している場合が多く、抗体価はすでに上昇している。このため、ペア

血清で4倍以上の上昇が確認できない。単血清での診断は国際的にも基準がない。目安 (表2) として10歳未満の場合は凝集原を含むDTaPワクチン接種者を考慮して流行株320倍以上、10歳以上ではワクチンの影響はないと考えられ流行株40倍以上を陽性とした。流行株/ワクチン株 (東浜株) 比が4倍以上も参考になる。

EIA法でPT (pertussis toxin: 百日咳毒素)-IgG抗体およびFHA (filamentous hemagglutinin: 線維状赤血球凝集素)-IgG抗体が測定できる。

R-Book 2006では培養やPCR法が通常は陰性である青年期や成人患者を診断するためには、単一血清による診断が理想的である。最近2年間以内に予防接種を受けていない場

合は、PT-IgG抗体の上昇が認められれば、最近の百日咳菌感染を示唆するとしている。ただ、現状では診断用としてFDAから認可された検査キットはなく、カットオフ値も確立していない⁸⁾。私達は、目安として100 EU/ml以上あれば、陽性としている(表2)。



IV. 予防接種

国際的には乳幼児期のワクチン免疫は減衰していくため、青年・成人への追加接種が提案され、実施されている国々もある(表3)。成人百日咳の認識が深まり、欧州やカナダでは10歳代に新らしく調整された百日咳ワクチンとジフテリアの抗原量を減らした思春期成人用のTdapワクチンあるいはDTaPワクチンが接種されている。フランスでは不活化ポリオワクチンとの混合ワクチン(Tdap-IPV DTaP-IPV)で1998年から導入されている。米国では2006年1月から11~13歳児にTdに替えて推奨している¹⁷⁾。

R-Book2006から米国の勧告を抜粋して紹介する⁸⁾。基本的には、7歳未満小児、11歳から18歳までの青年期、さらに成人まで予防接種を広く普及させることが、百日咳制御のために勧告されている。米国では2種類のTdapワクチンが、年長者に対するブースター接種用に認可されている。(Boostrixは10~18歳が対象、ADACELは11~64歳が対象)。

1. 米国小児科学会、CDC、ACIP(予防接種諮問委員会)による青年期におけるTdapワクチンを用いた定期追加接種の勧告

11~18歳の青年層は、小児期のDTP/DTaPワクチンの接種が完了し、ジフテリア・破傷風トキソイド(Td)を接種されていない場合は、追加接種としてTdでなくTdapの1回接種が勧告されている。接種は11~12歳が望ましいとされている。

2. 接種量と接種方法

Tdapは0.5mlを筋肉内接種で、1回接種量を減らすことや、少量ずつの分割接種は、推奨されていない。一度の受診時に、接種すべきワクチンを同時に接種することは、接種率向上につながると同時接種を推奨している。小児期に接種したDTaPワクチン製造元とTdapワクチンの製造元を同一にする必要はないとされている。

3. 特殊な状況下におけるTdapの追加接種の勧告

(A)百日咳の既往歴

米国では百日咳の罹患歴がある11~18歳の青年層にもTdapを接種すべきと勧告している。その根拠は百日咳感染後の防御抗体の持続期間に一定のコンセンサスがないこと(感染後7年目で減衰しはじめるとの報告もある)、百日咳の確定診断がなされていない場合が多いことなどがあげられている。百日咳罹患者に百日咳ワクチンを投与しても、理論上安全性に問題があるわけではないと追記されている。

わが国の予防接種法では、「予防接種の対象疾病に今までかかったことがある者には予防接種を行わない(ただし、インフルエンザは除く)」という規定があるため、百日咳の罹患者はDTaPワクチンの法に基づいた接種対象者に含まれない。

(B)Td接種済でTdap未接種の11~18歳の青年層

百日咳追加免疫のためにTdapを1回接種する。Tdap接種後の局所および全身反応のリスクを減らすためにTdとTdapの接種間隔は最低5年が望ましい。しかし、百日咳のリスクが高い状況(百日咳罹患率が高い、あるいは集団発生のある地域で生活している場合や家族、同居施設、学校などで百日咳患者と緊密な直接接触がある)では、5年以内でも接種可能である。その理由は、百日咳追加免疫による効果が、副反応のリスクを上回るからとされている。カナダではTdとTdapの接

表3 国による百日咳ワクチンの種類と接種時期の違い

国	初回接種の年齢	追加接種の年齢
Japan	3～6カ月 DTaP 3回	12～18カ月 DTaP
Germany	2, 3, 4カ月 DTaP-IPV-Hib-HB	11～14カ月 DTaP-IPV-Hib-HB 9～17歳 Tdap or Tdap-IPV
France	2, 3, 4カ月 DTaP-IPV-Hib or DTwP-IPV-Hib	16～18カ月 DTaP-IPV-Hib 11～13歳 DTaP-IPV or Tdap-IPV
Canada	2, 4, 6カ月 DTaP-IPV-Hib	(1998年から導入) 18カ月 DTaP-IPV-Hib 4～6歳 DTaP-IPV 13～16歳 Tdap
U.S.A	2, 4, 6カ月 DTaP	15～18カ月 DTaP 4～6歳 DTaP 11～18歳 Tdap (2006年から)

種間隔は約2年でも安全であるという報告がある。

(C)百日咳による合併症の危険が高い状況

11～18歳でTdap接種歴がなく、百日咳罹患時に合併症のリスクの高い群と緊密な直接接触が考えられる場合は、5年以内にTdを接種していたとしてもTdapを1回接種することが勧奨されている。百日咳による合併症の危険が高い群とは、①百日咳の重症化や死亡の可能性が高くなる医学的基礎疾患を有する者（神経、筋、心臓疾患や呼吸器、肺疾患など）、②乳児との緊密な接触者（家族や同居人、家庭外保育者）としている。

(D)外傷の管理における破傷風予防

外傷の管理において破傷風トキソイドの接種が必要とされる11～18歳の青年層は、これまでにTdap接種歴がない場合、TdではなくTdapを1回接種する。

* 破傷風に対する3回の基礎免疫を完了の有無を確認すべきとしている。接種歴不明の場合は、過去に破傷風トキソイド含有ワクチンを接種していないと扱うべきである。

(E)18歳より年長の者と成人

破傷風とジフテリアに対する防御免疫を維持するために、CDCは成人に対して思春期接種後10年後の接種、さらにその後10年ごとの追加ブースターを勧告している。TdapのひとつであるADACELの安全性と免疫原性のデータでは、1回のブースター接種により19～64歳の世代において破傷風、ジフテリア、百日咳に対する効果が示されている。

文 献

- 1) Cherry JD : The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States : A comparative study. *Curr Probl Pediatr* 14 : 1～78, 1984
- 2) Kurt TL et al : Spread of pertussis by hospital staff. *JAMA* 221 : 264～267, 1972
- 3) Linnemann CCJr et al : Pertussis in the adult. *Annu Rev Med* 28 : 179～185, 1977
- 4) Biellik RJ et al : Risk factors for community- and household-acquired pertussis during a large-scale outbreak in central Wisconsin. *J Infect Dis* 157 : 1134～1141, 1988
- 5) Mortimer EA : Pertussis ad its prevention : A family affair. *J Infect Dis* 161 : 473～479, 1990

- 6) Wendelboe AM et al : Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 293~299, 2007
- 7) CDC : Pertussis - United States, 2001-2003 *MMWR* 54(50) : 1283~1286, 2005
- 8) R-Book 2006 日本版—小児感染症の手引き—。日本小児医事出版社 監修 岡部信彦 2007年8月, 東京 (予定)
- 9) Galanis E et al : Changing epidemiology and emerging risk groups for pertussis. *CMAJ* 174 : 451~452, 2006
- 10) Deeks S et al : Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis* 28 : 840~846, 1999
- 11) Cherry JD : The Epidemiology of pertussis : A comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 115 : 1422~1427, 2005
- 12) von Konig CH et al : Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2 : 744~750, 2002
- 13) Mink CM et al : A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis* 14 : 464~471, 1992
- 14) Aoyama T et al : Comparison of blood free medium (cyclodextrin solid medium) with Bordet-Gengou medium for clinical isolation of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 23 : 1046~1048, 1986.
- 15) Cloud JL et al : Description of a multiplex *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* LightCycler PCR assay with inhibition control. *Diagn Microbiol Infect Dis* 46 : 189~195, 2003
- 16) Meade BD et al : Recommendations for use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of *Bordetella pertussis* infections. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. Atlanta : National Immunization Program, 2000
- 17) Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 54(52) : Q1~Q4, 2006

「小児科臨床」バックナンバー

	(第58巻 2005年)		(第59巻 2006年)		(第60巻 2007年)
増刊号	国際化する小児保健医療 —海外から来た子・行く子・世界の子— ¥ 6195	増刊号	小児アレルギー学の新しい展開 —基礎研究の進歩と診療 ガイドラインの整備— ¥ 6195	増刊号	小児アレルギー学の新しい展開 —基礎研究の進歩と診療 ガイドラインの整備— ¥ 6195
第7号	主題 神経疾患(品切れ) ¥ 2205	第7号	ミニ特集 意見・異見 急性巣状細菌性腎炎の検証 ¥ 2205	第7号	ミニ特集 意見・異見 急性巣状細菌性腎炎の検証 ¥ 2205
第8号	主題 新生児疾患(品切れ) ¥ 2205	第8号	ミニ特集 身近な血液疾患・腫瘍性疾患 —診断と次のステップ— ¥ 2205	第8号	ミニ特集 身近な血液疾患・腫瘍性疾患 —診断と次のステップ— ¥ 2205
第9号	主題 血液・腫瘍(品切れ) ¥ 2205	第9号	主題 神経疾患 ¥ 2205	第9号	主題 神経疾患 ¥ 2205
第10号	主題 呼吸器疾患 ミニ特集 小児気管支喘息の発症・進展をどのように防ぐか? ：ロイコトリエンの関与を探る(品切れ) ¥ 2205	第10号	主題 循環器・川崎病 ¥ 2205	第10号	主題 循環器・川崎病 ¥ 2205
第11号	主題 感染症(品切れ) ¥ 2205	第11号	主題 感染症 ¥ 2205	第11号	主題 感染症 ¥ 2205
第12号	特集 小児と感染制御 ¥ 4620	第12号	特集 小児科医が知りたい・聞きたい 「子どもの耳・鼻・のどQ&A」(品切れ) ¥ 4620	第12号	特集 小児科医が知りたい・聞きたい 「子どもの耳・鼻・のどQ&A」(品切れ) ¥ 4620
第1号	主題 神経疾患 ¥ 2205	第1号	ミニ特集 子どもの性と心 ¥ 2415	第1号	ミニ特集 子どもの性と心 ¥ 2415
第2号	ミニ特集 意見・異見 テオフィリン関連けいれん(品切れ) ¥ 2205	第2号	ミニ特集 ここまで分かる成長曲線 ¥ 2415	第2号	ミニ特集 ここまで分かる成長曲線 ¥ 2415
第3号	主題 免疫・アレルギー・川崎病 ¥ 2205	第3号	ミニ特集 循環器領域の診断・治療Update ¥ 2415	第3号	ミニ特集 循環器領域の診断・治療Update ¥ 2415
第4号	特集 小児疾患の早期発見とその対応 —長期予後の向上を目指して— ¥ 4620	第4号	特集 どう関わるか—子ども虐待— ¥ 4620	第4号	特集 どう関わるか—子ども虐待— ¥ 4620
第5号	主題 感染症 ¥ 2205	第5号	ミニ特集 OD診療第一線 ¥ 2415	第5号	ミニ特集 OD診療第一線 ¥ 2415
第6号	主題 消化器疾患 ¥ 2205	第6号	ミニ特集 意見・異見 夜尿をめぐる ¥ 2415	第6号	ミニ特集 意見・異見 夜尿をめぐる ¥ 2415
		増刊号	知っておきたい「小児の皮膚」 ¥ 6195	増刊号	知っておきたい「小児の皮膚」 ¥ 6195
		第7号	ミニ特集 原発性免疫不全症の新しい分類 ¥ 2415	第7号	ミニ特集 原発性免疫不全症の新しい分類 ¥ 2415

ご注文は次のところにご連絡下さい。

(株)日本小児医事出版社 〒160-8306 東京都新宿区西新宿5-24-18 TEL 03-5388-5195, FAX 03-5388-5193
URL <http://shoni-iji.com>