

**Table 1**  
Contents of PT, FHA, and diphtheria and tetanus toxoids.

DTaP/DT (manufacturers)	PT ( $\mu$ g)	FHA ( $\mu$ g)	Pertactin	Fimbrie	D (Lf)	T (Lf)
DTaP 0.5 ml (Kaketsu)	8	32			$\leq 16.7$	$\approx 2.5$
DTaP 0.5 ml (Biken)	23.5	23.5			$\leq 15$	$\leq 2.5$
DTaP 0.5 ml (Takeda)	3	34.5	7.5	1	$\approx 15$	$\approx 2.5$
DTaP 0.5 ml (Denka)	9	32	15	1	$\leq 15$	$\approx 2.5$
DTaP 0.5 ml (Kitasato)	6	51.5	5	1	$\approx 15$	$\approx 2.5$
Adacel (Aventis)	2.5	5	3		2	5
Boostrix (GSK)	8	8	2.5		2.5	5
DTaP 0.2 ml	1.2–9.4	9.4–20.6			6–6.6	1.0
DT 0.1 ml					3.2	0.7

**Table 2**  
Background of the subjects.

	DTaP 0.2 ml (N = 178)	DTaP 0.5 ml (N = 176)	DT 0.1 ml (N = 197)	Total (N = 551)
Gender				
Male	93 (52.2%)	95 (54.0%)	113 (57.4%)	301 (54.6%)
Female	85 (47.8%)	81 (46.0%)	84 (42.6%)	250 (45.4%)
Age				
11 years	97 (54.5%)	95 (54.0%)	73 (37.1%)	265 (48.1%)
12 years	68 (38.2%)	68 (38.6%)	111 (56.3%)	247 (44.8%)
Others	13 (7.3%)	13 (7.4%)	13 (6.6%)	39 (7.1%)
Mean age $\pm$ SD	11.6 $\pm$ 0.8	11.6 $\pm$ 0.8	11.8 $\pm$ 0.8	11.6 $\pm$ 0.8
Median age	11.0	11.0	12.0	12.0
Range (min–max)	(11–15)	(11–15)	(11–17)	(11–17)
DPT history				
I-1	178 (100.0%)	176 (100.0%)	197 (100.0%)	551 (100.0%)
I-2	178 (100.0%)	176 (100.0%)	197 (100.0%)	551 (100.0%)
I-3	172 (96.6%)	172 (97.7%)	193 (98.0%)	537 (97.5%)
I-boost	172 (96.6%)	168 (95.5%)	191 (97.0%)	531 (96.4%)

manufacturers. Antibodies against diphtheria toxoid were examined using the micro cell-culture method with Vero cells, and diphtheria antitoxin titers were expressed as international units (IU)/ml [21]. Antibodies against PT and FHA were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (EIA) kits (Wako Chemicals, Japan) as instructed by the manufacturers. Positive levels were defined as  $\geq 0.1$  IU/ml for antibodies against diphtheria toxoid,  $\geq 0.01$  IU/ml for those against tetanus toxoid, and  $\geq 10$  EU/ml for those against PT and FHA [22,23].

### 2.5. Statistical analysis

The sero-positivity rate and the incidence of solicited adverse events (fever as systemic reaction, and redness, swelling, pain, heat, and itching as local reactions) were compared by using Fisher's Extraction test. Geometric mean titers (GMTs) of antibodies before and after immunization were compared by converting to a logarithmic scale using Wilcoxon rank test. The *t* student Welch method was employed to evaluate significance and the significant level was set at  $p < 0.05$ .

**Table 3**  
Incidence of clinical adverse events.

Adverse events	DTaP 0.2 ml (1)	DTaP 0.5 ml (2)	DT 0.1 ml (3)	Risk ratio (95% CI)		
	(N = 178)	(N = 176)	(N = 197)	(2) vs. (1)	(1) vs. (3)	(2) vs. (3)
Fever	7 (3.9%)	7 (4.0%)	8 (4.1%)	1.01 (0.36,2.82)	0.97 (0.36,2.62)	0.98 (0.36,2.65)
Local reactions	123 (69.1%)	145 (82.4%)	121 (61.4%)	1.19 (1.06,1.34)	1.13 (0.97,1.30)	1.34 (1.18,1.53)
Redness	95 (53.4%)	109 (61.9%)	92 (46.7%)	1.16 (0.97,1.39)	1.14 (0.93,1.40)	1.33 (1.10,1.60)
Swelling	90 (50.6%)	95 (54.0%)	76 (38.6%)	1.07 (0.87,1.30)	1.31 (1.04,1.65)	1.40 (1.12,1.75)
Pain	83 (46.6%)	116 (65.9%)	80 (40.6%)	1.41 (1.17,1.71)	1.15 (0.91,1.45)	1.62 (1.33,1.98)
Heat	50 (28.1%)	74 (42.0%)	52 (26.4%)	1.50 (1.12,2.00)	1.06 (0.76,1.48)	1.59 (1.19,2.13)
Itching	81 (45.5%)	83 (47.2%)	75 (38.1%)	1.02 (0.82,1.28)	1.21 (0.95,1.54)	1.24 (0.98,1.57)

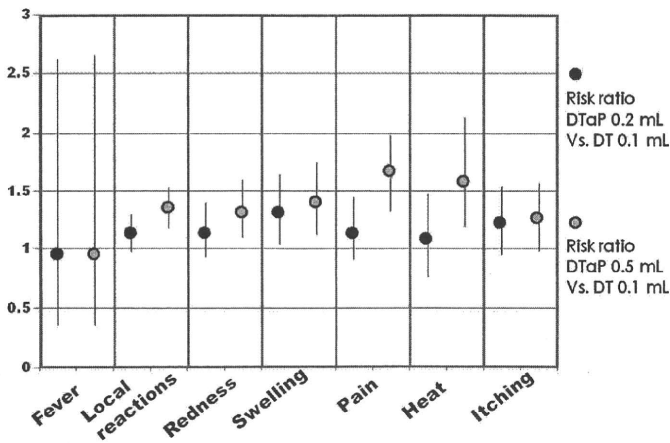
## 3. Results

### 3.1. Background of the subjects

The subjects included 555 children aged 11–18 years of age, as shown in Fig. 1. A total of 555 subjects were enrolled, but four were excluded. Therefore, 551 subjects were evaluated for safety. Among the 551, 197 were immunized with 0.1 ml of DT, 178 with 0.2 ml of DTaP, and 176 with 0.5 ml of DTaP. The backgrounds of the subjects are shown in Table 2. A total of 301 (54.6%) were male, and the gender ratio was similar among the three groups with no significant differences in ages, which ranged from 11 to 17 years. They had all completed their primary immunizations (three or four doses of DTaP), confirmed by checking their immunization records.

### 3.2. Incidence of adverse events

The incidences of adverse events are summarized in Table 3. Febrile reactions were noted in 8 (4.1%) of 197 in the DT 0.1 ml group, 7 (3.9%) of 178 in the DTaP 0.2 ml group, and 7 (4.0%) of 176 in the DTaP 0.5 ml group, and the relative risks in DTaP



**Fig. 2.** Summary of the risk ratio regarding the incidence of adverse reactions. The relative risks of the incidence of adverse reactions after immunization with 0.2 ml (●) and 0.5 ml (○) of DTaP in comparison with those observed after immunization with 0.1 ml of DT are summarized. Vertical lines represent 95% CI.

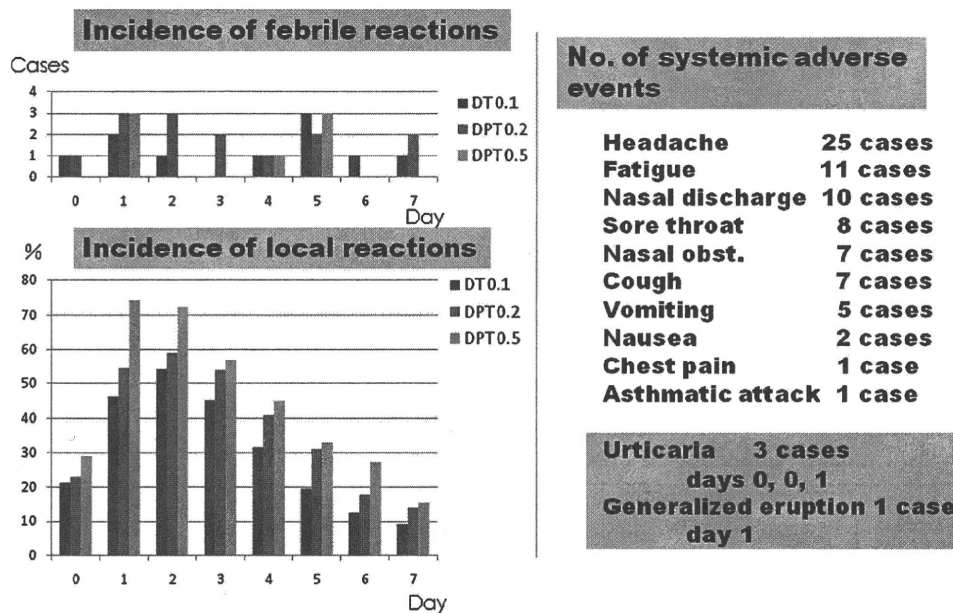
0.2 ml and DTaP 0.5 ml groups were 0.97 and 0.98, respectively, in comparison with that observed in the DT 0.1 ml group. The relative risk of local reactions after immunization with DTaP at 0.2 ml was 1.13 (95% CI: 0.97–1.30) in comparison with the incidence after immunization with DT at 0.1 ml, and that of the DTaP 0.5 ml compared to the DT 0.1 ml group was 1.34 (95% CI: 1.18–1.53). Relative risks of redness, swelling, local pain, heat, and itching in the DTaP 0.2 ml group compared to the DT 0.1 ml group were 1.14 (95% CI: 0.93–1.40), 1.31 (95% CI: 1.04–1.65), 1.15 (95% CI: 0.91–1.45), 1.06 (95% CI: 0.76–1.48), and 1.21 (95% CI: 0.95–1.54), respectively. However, the relative risks of redness, swelling, local pain, heat, and itching in the DTaP 0.5 ml group compared to the DT 0.1 ml group were 1.33 (95% CI: 1.10–1.60), 1.40 (95% CI: 1.12–1.75), 1.62 (95% CI: 1.33–1.98), 1.59 (95% CI: 1.19–2.13), and 1.24 (95% CI: 0.98–1.57), respectively. The relative risks of the adverse reactions after immunization in the DTaP 0.2 ml and 0.5 ml groups in comparison with those observed after immunization in the DT 0.1 ml group are summarized in Fig. 2. Thus, the incidence of local reactions after immunization with 0.2 ml of DTaP was similar

to that observed after immunization with 0.1 ml of DT, but those observed after immunization with 0.5 ml of DTaP were higher than after immunization with 0.1 ml of DT, notably regarding the incidences of local pain and heat, demonstrating the relative risks: 1.62 (95% CI: 1.33–1.98) and 1.59 (95% CI: 1.19–2.13), respectively.

**3.3. Onset of adverse reactions**

The immunization day was defined as day 0. The onset of adverse reactions was examined, and the results are shown in Fig. 3. Febrile reactions were noted from days 0 to 7 without any case accumulation, but the incidence of local reactions peaked on days 1 and 2. Systemic adverse events were reported sporadically: headache in 25 (9 in DT 0.1 ml group, 9 in DTaP 0.2 ml group, and 7 in DTaP 0.5 ml group), fatigue in 11 (3 in DT 0.1 ml group, 4 in DTaP 0.2 ml group, and 4 in DTaP 0.5 ml group), rhinorrhea in 10 (1 in DT 0.1 ml, 2 in DTaP 0.2 ml, and 7 in DTaP 0.5 ml group), sore throat in 8, cough in 7, and nasal obstruction in 7. Three subjects with urticaria eruption were reported: two on day 0 (one for each DT 0.1 ml and DTaP 0.5 ml group) and one on day 1 in DTaP 0.5 ml group. Generalized eruption was reported on day 1 in DTaP 0.5 ml group. The relative risk of local reactions on day 0 after immunization with 0.2 ml of DTaP compared to that observed after 0.1 ml of DT was 1.08 (95% CI: 0.74–1.58), 1.18 (95% CI: 0.96–1.44) on day 1, 1.09 (95% CI: 0.91–1.30) on day 2, 1.19 (95% CI: 0.97–1.47) on day 3, 1.3 (95% CI: 0.99–1.71) on day 4, 1.56 (95% CI: 1.09–2.23) on day 5, 1.42 (95% CI: 0.87–2.29) on day 6, and 1.54 (95% CI: 0.87–2.72) on day 7. The incidence of local reaction for each day after immunization with 0.2 ml of DTaP was similar to that observed after 0.1 ml of DT. The incidence of local reactions after immunization with 0.5 ml of DTaP was higher than that observed in the DT 0.1 ml group, especially on days 1 and 2, with a relative risk of 1.61 (95% CI: 1.35–1.92) on day 1, and 1.33 (95% CI: 1.13–1.92) on day 2. Most local adverse reactions appeared on day 1 and continued for 3–4 days, but those observed in the DTaP 0.5 ml group became prolonged, showing a relative risk of 2.15 (95% CI: 1.39–3.33) on day 6.

In this study, the extents of redness and swelling were monitored when they appeared and the degree of adverse reactions was evaluated (Fig. 4). There was no significant difference in the incidence of redness and swelling of <2.0 cm and 2–5 cm among the



**Fig. 3.** Onset of febrile and local reactions within 7 days after immunization and the no. of cases with systemic adverse events.

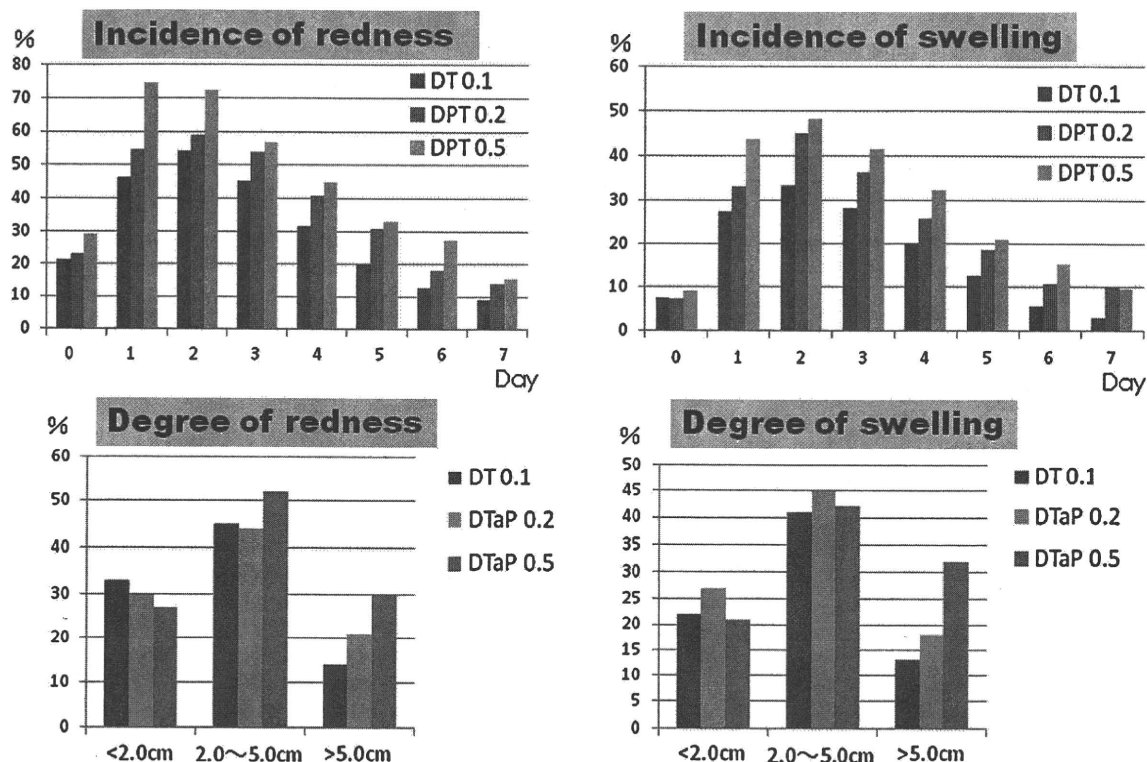


Fig. 4. Onset of local redness and swelling, and the severity of adverse events.

three groups, but 0.5 ml of DTaP had a tendency to induce a serious local reaction (redness and swelling) >5.0 cm.

### 3.4. Immunogenicity

Study group 1, in whom paired serum samples were examined, consisted of 266 subjects with serological examination, 29 with 0.1 ml of DT, 119 with 0.2 ml of DTaP, and 118 with 0.5 ml of DTaP. The sero-positivity of antibodies for diphtheria toxoid >0.1 was 60.9% (162/266), 90.6% (241/266) for tetanus toxoid >0.01, 54.13% (144/266) for PT >10, and 82.33% (219/266) for FHA > 10 EIA units. Antibodies against PT were markedly reduced at the age of 11–12 years.

The results of sero-positivity and GMT are shown in Table 4. The sero-positivity of PT and FHA and their GMT were the same before and after immunization in the DT 0.1 ml group. After immunization, the sero-positivity against PT increased from 52.1 to 95% in the DTaP 0.2 ml group and from 55.1 to 95.8% in the DTaP 0.5 ml group. The GMT of PT antibodies after immunization with 0.2 ml of DTaP was 89.05 (95% CI: 70.54–112.41), and there was no significant difference after immunization with 0.5 ml of DTaP, being 102.74 (95% CI: 82.91–127.32). Sero-positivity against FHA increased from 85.7 to 100% in the DTaP 0.2 ml group and from 78.8 to 98.3% in the DTaP 0.5 ml group. The GMT of antibodies against FHA was 252.82 (95% CI: 214.29–298.27) after immunization with 0.2 ml of DTaP and 302.06 (95% CI: 254.2–358.93) after immunization with 0.5 ml of DTaP, without a significant difference. Sero-positivity against diphtheria toxoid was 55.9–66.4% before immunization and increased to 100% in all three groups. The GMT of antibodies against diphtheria toxoid was 40.14 (95% CI: 28.28–56.96), 45.17 (95% CI: 35.59–57.32), and 46.78 (95% CI: 35.73–61.24) in the DT 0.1 ml, DTaP 0.2 ml, and DTaP 0.5 ml groups, respectively. As for the antibodies against tetanus toxoid, 86.2–94.1% sero-positivity before immunization increased to 100%. The GMT of antibodies against tetanus toxoid after vaccination with 0.2 ml of DTaP was 18.02 (95%

CI: 14.90–21.80), similar to the 20.96 (95% CI: 13.37–32.84) after immunization with 0.1 ml of DT. However, the GMT of antibodies against tetanus toxoid was 27.12 (95% CI: 22.79–32.27) after immunization with 0.5 ml of DTaP, higher than those in DT 0.1 ml and DTaP 0.2 ml groups.

### 3.5. Difference in immunogenicity of different brands

There was no significant difference in immunogenicity against PT and FHA after immunization with 0.2 or 0.5 ml of DTaP. Risk ratios of a local reaction to 0.5 ml of DTaP compared to 0.1 ml of DT were higher than that to 0.2 ml of DTaP. GMTs after immunization with different brands of DTaP are shown in Fig. 5. A volume of 0.2 ml of DTaP contained 1.2–9.4 µg of PT, 9.4–20.6 µg of FHA, 6–6.6 Lf of diphtheria toxoid, and 1.0 Lf of tetanus toxoid. A volume of 0.1 ml of DT contains similar amounts of tetanus and diphtheria toxoid antigens in different brands and compared with 0.2 ml of each DTaP brand. 29 were immunized with 0.1 ml DT, 26 with 0.2 ml of Takeda DTaP, 26 with Biken, 19 with Kaketsu, 19 with Kitasato, and 29 with Denka. There was no significant difference in GMTs of antibodies against diphtheria toxoid after immunization with the five different brands in comparison with that induced after immunization with 0.1 ml of DT. The GMT against tetanus toxoid after immunization with Kitasato was higher than that after 0.1 ml of DT. As for the pertussis antigens, the GMT of PT antibodies after immunization with Takeda or Denka vaccine was lower than those induced after the other brands. These two brands contained lower amounts of PT antigen. The GMT against FHA after immunization with Denka was slightly lower than the others, not reflecting the concentration of vaccine material.

## 4. Discussion

Pertussis is an infectious disease affecting young infants and children, leading to severe illness in very young infants,

**Table 4**  
Immunogenicity of DT and DTaP.

	DT 0.1 ml		DTaP 0.2 ml		DTaP 0.5 ml	
	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)	Sero+ rate GMT pre (95% CI)	Sero+ rate GMT post (95% CI)
Anti-PT	58.6% 10.8 (6.38–18.29)	58.6% 13.93 (8.98–21.61)	52.1% 12.11 (9.21–15.94)	95% 89.05 (70.54–112.41)	55.1% 10.88 (8.27–14.32)	95.8% 102.74 (82.91–127.32)
Anti-FHA	82.8% 24.92 (16.34–38.00)	86.2% 31.2 (22.43–43.42)	85.7% 33.73 (27.32–41.64)	100% 252.82 (214.29–298.27)	78.8% 25.83 (20.67–32.28)	98.3% 302.06 (254.2–358.93)
Anti-D	58.6% 0.23 (0.11–0.471)	100% 40.14 (28.28–56.96)	66.4% 0.22 (0.17–0.30)	100% 45.17 (35.59–57.32)	55.9% 0.16 (0.12–0.24)	100% 46.78 (35.73–61.24)
Anti-T	86.2% 0.47 (0.28–0.81)	100% 20.96 (13.37–32.84)	94.1% 0.87 (0.70–1.09)	100% 18.02 (14.90–21.80)	88.1% 0.59 (0.44–0.79)	100% 27.12 (22.79–32.27)

causing whoop, staccato, apnea, and choking with sputa. To prevent the disease, acellular pertussis vaccines have been used in many developed countries. However, the acellular vaccine did not confer a long-lasting antibody response after vaccination and so in the late 1990s several pertussis outbreaks occurred in young adults [10–16]. The diagnosis of pertussis in adults was difficult because they only demonstrated mild atypical symptoms, showing a prolonged cough without whooping [24–26]. The adult patients showing a prolonged cough were not suspected to have pertussis because general physicians believed that pertussis was a disease only affecting children. They were, therefore, undiagnosed, and the number of patients with pertussis was underreported. In addition, they were not treated and transmitted pertussis to young infants

before DTaP immunization [27]. The adult pertussis vaccine trial was conducted in 2781 subjects consisting of 1391 received the acellular pertussis vaccine and 1390 received the control vaccine. Ten patients of pertussis were diagnosed by culture, PCR, or serological responses and nine were in the control group and one in acellular pertussis vaccine group. An incidence of 370–450 cases per 100,000 person-years was noted in the control group aged 15–65 years and the acellular pertussis vaccine was protective in the same age group [28]. These adult patients with pertussis were considered to be an infectious source for transmission to young infants in household contact. Through such household contacts, even vaccinated children who had been completely immunized showed typical pertussis, and the most likely source of infant

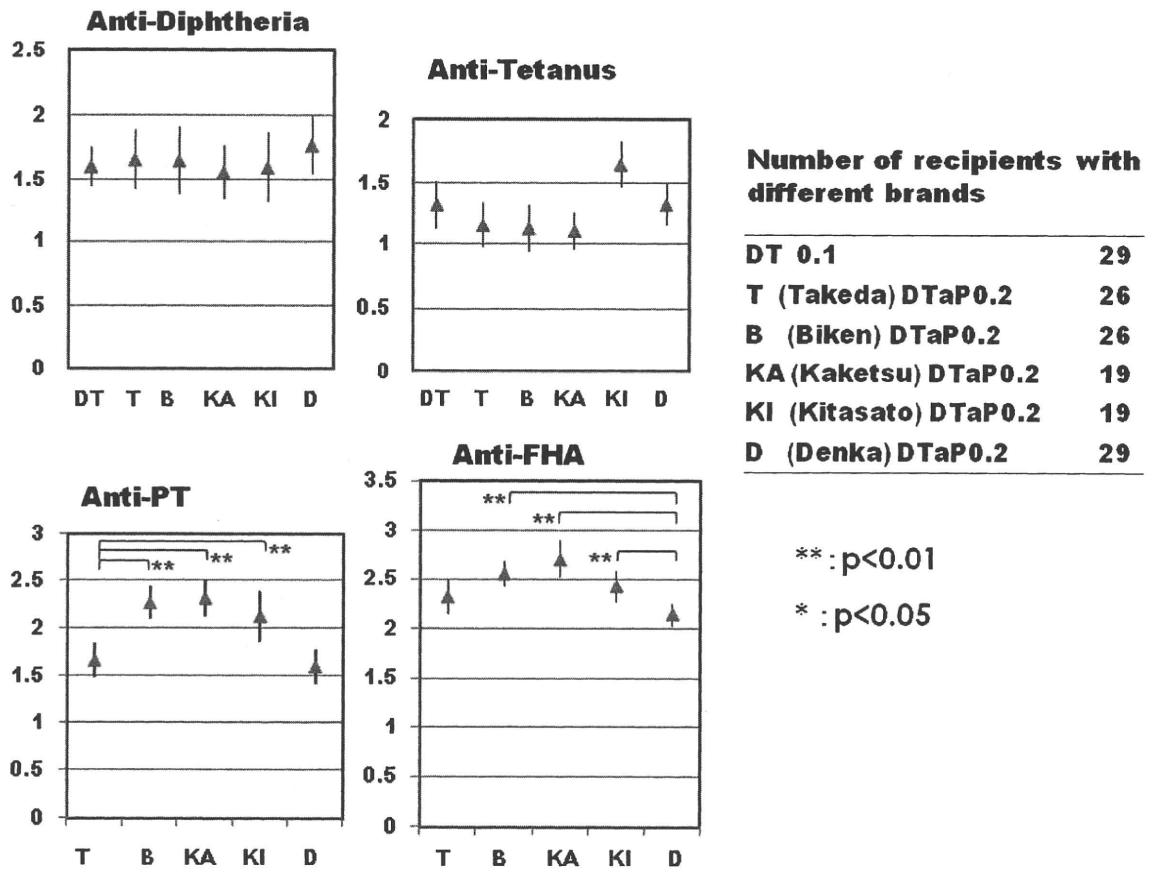


Fig. 5. GMTs of anti-D, T PT, and FHA antibodies after immunization with different brands of DTaP at 0.2 ml.

infection was reported, being a sibling (41%), mother (38%), and father (17%). To control pertussis, Tdap was developed and recommended as the booster in teenagers and young adults [15]. It is necessary to maintain a high level of immunity in all generations [29,30]. Thus, Tdap was newly recommended for all generations from 19 to 64 years as well as teenagers [17,18].

DTaP was first developed in Japan and has been used since 1981 [4]. Some pertussis patients were reported sporadically in Japan, and a survey of 89 households showed that the source of infection was an adult in approximately 11% and the secondary attack rate was 10%, confirmed by serological responses with asymptomatic infection [31]. The estimated efficacy of DTap was 84% (95% CI: 71–91%) in children aged 2–8 years. Since vaccine-induced immunity waned 6–10 years after immunization, immunization with vaccines including pertussis components was proposed for both children and adults [32]. Adult patients with pertussis have gone undiagnosed and, therefore, the disease burden of pertussis has been neglected. In 2007–08, there were several outbreaks in universities, schools, and other facilities, and the number of reported cases of pertussis increased. Most of the patients were over 15 years of age and, the number of patients aged less than 1 year increased.

To control pertussis, an active immunization strategy should be implemented. Some ideas were considered to import Tdap, as well as change the immunization schedule. The immunization schedule of DTap in Japan is 4 doses in young children only, being one or two times fewer doses in comparison with the schedule of DTap in the EU and US. The components of Tdap (Adacel and Boostrix) were 2.5–8 µg of PT, 5–8 µg of FHA, 2.5–3 µg of pertactin, 2–2.5 Lf of diphtheria toxoid, and 5 Lf of tetanus toxoid. The five brands of DTap in Japan have different formulations of components, as shown in Table 1. The B-type DTap has only two components (Biken and Kaketsu) and T-type vaccines contain several other components besides PT and FHA (Takeda, Denka, and Kitasato). A dose of 0.1 ml of DT was scheduled at the age of 11–12 years. The concentration of tetanus toxoid in 0.2 ml of DTap was similar to that in 0.1 ml of DT, but that of diphtheria toxoid was higher than that in 0.1 ml of DT. In comparison with Tdap used abroad, 0.2 ml of DTap contained higher amounts of diphtheria toxoid and there was no significant difference in the incidence of adverse local reactions and serological response. Also, 0.2 ml of DTap contains lower contents of tetanus toxoid and they induced efficient antibodies against tetanus toxoid. As for the antigen content of pertussis components, the PT antigen content varies from 1.2 to 9.4 µg, and the FHA content from 9.4 to 20.6 µg in 0.2 ml of different brands of DTap. The GMT of antibodies against PT and FHA showed no significant difference after immunization with 0.2 or 0.5 ml of DTap, but when comparing the GMT after immunization among different brands with different antigen concentrations, DTap with higher antigen content did not always induce higher antibody titers. A lower-level serological response was observed in those immunized with a lower antigen content, but sero-positivity (protection levels > 10) was almost 100% after immunization with different bands of DTap. DTap with higher antigen content induced more marked serological responses at 4 years of age on booster immunization, but the difference was ten-times for PT antigen and five-times for FHA [33].

In the late 1990s, the resurgence of pertussis might have been associated with multi-factorial events: waning immunity, increased awareness, inappropriate vaccination schedule, improved diagnostic methods, and variant strains evading immunity acquired by immunization [8,34–36]. There have been several reports on mutation of the PT gene and it is still controversial which antigens are related to promoting immunity or reducing the severity of symptom [37,38]. Antibodies against PT reduced susceptibility to pertussis and those against pertactin or Fim2/3 were protective antibodies [39]. Protective immunity was considered to be induced by multiple components [40].

In many developed countries, the control of pertussis is complicated because of the difficulty in case identification, limited persistence of vaccine-acquired immunity, and transmission from unrecognized very mild patients or asymptomatic cases. In Japan, the number of pertussis patients has been increasing and resurgence in very young infant due to household contact was reported [41]. In this report, safe and effective immunization was achieved by 0.2 ml of DTap instead of 0.1 ml of DT. The booster immunization with pertussis components should be implemented to achieve more effectively control the epidemiology of pertussis in Japan.

## Acknowledgements

This study was supported by Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices Grants, The Research on Accumulation of Evidence for Effective Vaccine Use and Vaccine Policy, and the Ministry of Health, Labour, and Welfare.

This study was organized by the Vaccine Working Group of the Japanese Society for Vaccinology (Okabe N, Kamiya H, and Nakayama T). It was conducted by the following 29 medical facilities, and we would like to express our gratitude to the following doctors who were actively engaged in the clinical study and Kitasato-Otsuka Bio-Medical Assay Research Laboratory (Dr. Kazuyama Y and staff members) for assaying antibodies against PT and FHA. We also thank Dr. Matsuo F and Miss Ohtsuka Y (Statcom) for statistical analysis: Dr. Takayama N (Komagome Metropolitan Hospital), Dr. Maeda T (Kochi University), Dr. Ouchi K (Kawasaki Medical University), Dr. Ozaki T (Konan Kousei Hospital), Dr. Katou T (Toyokawa City Hospital), Dr. Ishiwada M (Chiba University), Dr. Iwata S (Tokyo Medical Center), Dr. Okafuji T (Okafuji Pediatric Clinic), Dr. Ozaki T (Ozaki Pediatric Clinic), Dr. Kaji H (Kaji Clinic), Dr. Kamada M (Nishi-Sapporo Pediatric Clinic), Dr. Kumagai T (Kumagai Pediatric Clinic), Dr. Sugimura T (Sugimura Pediatric Clinic), Dr. Shirakawa K (Shirakawa Pediatric Clinic), Dr. Suzue M (Suzue Pediatric Clinic), Dr. Suzuki E (Suzuki Pediatric Clinic), Dr. Tahara T (Tahara Clinic), Dr. Nagata N (Hiraoka Kouen Pediatric Clinic), Dr. Nishioka A (Nishioka clinic), Dr. Hashimoto H (Hashimoto Pediatric Clinic), Dr. Fujioka M (Fujioka Pediatric Clinic), Dr. Fujisawa T (Fujisawa Pediatric Clinic), Dr. Miyazaki M (Miyoshi Internal and Pediatric Clinic), Dr. Miyata A (Miyata Pediatric Clinic), Dr. Yuri K (Asabu Pediatric Clinic), and Dr. Yokota S (Yokota Pediatric Clinic).

## References

- [1] Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Saunders Elsevier; 2008. p. 467–517.
- [2] Kimura M, Kuno-Sakai H. Development in pertussis immunization in Japan. *Lancet* 1990;336(July):30–2.
- [3] Kimura M, Kuno-Sakai H. Pertussis vaccines in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:43–53.
- [4] Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984;(January):122–6.
- [5] Kimura M, Kuno-Sakai H, Sato Y, Kamiya H, Nii R, Isomura S, et al. A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. Outcome in 3- to 8-month-old infants, 9- to 23-month-old infants and children, and 24- to 30-month-old children. *AJDC* 1991;145:734–41.
- [6] Kuno-Sakai H, Kimura M, Watanabe H. Verification of components of acellular pertussis vaccines that have been distributed solely, been in routine use for the last two decades and contributed greatly to control of pertussis in Japan. *Biologicals* 2004;32:29–35.
- [7] Watanabe M, Nagai M. Acellular pertussis vaccines in Japan: past, present and future. *Expert Rev Vaccines* 2005;4:173–84.
- [8] Han H-J, Kamachi K, Okada K, Yoyoizumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. *Vaccine* 2008;26:1530–4.
- [9] CDC. Recommendations and reports. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1–25.
- [10] Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis* 1997;16:S85–9.
- [11] Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999;28:S112–7.

- [12] von Konig W, Postels-Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995;346:1326–9.
- [13] Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995–1996. *J Infect Dis* 2001;183:1353–9.
- [14] Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Keitel W, Edwards K, et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular vaccine trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43:151–7.
- [15] de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JMM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50:1339–45.
- [16] Riffelmann M, Littmann M, Hulße C, von Konig CHW. Antibody decay after immunization of health-care workers with an acellular pertussis vaccine. *Eur J Clin Infect Dis* 2009;28:275–9.
- [17] CDC. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55:1–34.
- [18] CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR* 2009;58:374–5.
- [19] Sato Y, Sato H. Further characterization of Japanese acellular pertussis vaccine prepared in 1988 by 6 Japanese manufacturers. *Tokai J Exp Clin Med* 1998;13:79–88.
- [20] Coplu N, Esen B, Gozalan A, Miyamura K, Yoshida I, Kurtoglu D, et al. Tetanus antibody assay combining in-house ELISA and particle agglutination test and its serosurvey application in a province in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2004;57:97–102.
- [21] Miyamura K, Nishio S, Ito A, Murata R, Kano R. Micro cell culture method for determination of diphtheria toxin and antitoxin titres using VERO cells. Part I. Studies on factors affecting the toxin and antitoxin titration. *J Biol Stand* 1974;2:189–201.
- [22] Kuno-Sakai H, Kimura M, Sato Y, Tsunoda A, Urano T, Isomura S, et al. Serum anti-PT and anti-FHA antibody levels and agglutinin titers after administration of acellular pertussis vaccines. *Acta Paediatr Jpn* 1989;31:120–6.
- [23] Kuno-Sakai H, Kimura M, Ohta K, Oh Y, Kim R, Kobayashi T, et al. A simple and sensitive ELISA of antibodies to pertussis antigens. *Vaccine* 1992;10(5):350–2.
- [24] Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995;273:1044–6.
- [25] Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis* 1990;161:480–6.
- [26] Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL, et al. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adult. *Clin Infect Dis* 1995;21:639–42.
- [27] Vitek CR, Pascual FB, Baughmann AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628–34.
- [28] Ward JI, Cherry JD, Chang S-J, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *New Engl J Med* 2005;353:1555–63.
- [29] Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005;115:1675–84.
- [30] DeMaria A, Lett SM. Vaccinate the village. *Clin Infect Dis* 2010;50:1346–8.
- [31] Aoyama T, Takeuchi Y, Goto A, Iwai H, Murase Y, Iwata T. Pertussis in adults. *Am J Dis Child* 1992;146:163–6.
- [32] Aoyama T. Acellular pertussis vaccines developed in Japan and their application for disease control. *J Infect Dis* 1996;174:S264–9.
- [33] Hendrikx LH, Berbers GAM, Veebhoven RH, Sanders EAM. IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: effect of vaccine antigen content. *Vaccine* 2009;27:6530–6.
- [34] Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761–5.
- [35] Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HGJ, Gaastra W, Willems RJJ. Polymorphism of *Bordetella pertussis* toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998;66:670–5.
- [36] Mooi FR, He Q, van Oirschot H, Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. *Infect Immun* 1999;67:3133–4.
- [37] Gzyl A, Augustynowicz E, van Loo I, Slusarczyk J. Total nucleotide changes in pertactin and pertussis toxin genes in *Bordetella pertussis* strains isolated from clinical cases in Poland. *Vaccine* 2002;20:299–303.
- [38] Mooi FR, van Loo IHM, Van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman BJ, et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1206–13.
- [39] Heikkinen E, Xing DK, Olander R-M, Hytonen J, Vujanen MK, Mertsola J, et al. *Bordetella pertussis* in Finland: serotype and fimbrial expression. *BMC Microbiol* 2008;8:162–70.
- [40] Vidor E, Plotkin SA. Immunogenicity of a two-component (PT & FHA) acellular pertussis vaccine in various combinations. *Hum Vaccin* 2008;4:328–40.
- [41] Nakamura A, Sakano T, Nakayama T, Shimoda H, Okada Y, Hanayama R, et al. Neonatal pertussis presenting as acute bronchiolitis: direct detection of the *Boedetella pertussis* genome using loop-mediated isothermal amplification. *Eur J Pediatr* 2009;168:347–9.

## 第 41 回日本小児感染症学会 ICD 講習会

## 百日咳，結核を中心とした細菌感染症の院内制御

岡田 賢 司\*

**要旨** 百日咳に関しては，国内外の施設内における百日咳感染の現状および最近の百日咳患者の年齢の変化について紹介した．米国が勧奨している百日咳の感染管理についてもまとめた．結核に関しては，最近出された感染症法に基づく接触者健診の流れおよび小児結核患者への対応について概説した．

## I. 百 日 咳

## 1. 医療従事者における百日咳感染

1993 年 Cincinnati での集団発生の報告では 206 人の医療従事者を検査し，87 人 (42.2%) が百日咳感染の基準に合致し感染と確認され，79/87 が 5 日間の予防内服を行った<sup>1)</sup>．米国 UCLA メディカルセンターの医療従事者の血清疫学研究では，看護師，他 51 名の 5 年間にわたる百日咳に対する血清抗体価 (IgG, IgA) の変動が観察されている<sup>2)</sup>．5 年間で抗体価の有意上昇 (範囲：1～7 回) が認められた割合は，90% (46/51) と高率であった．年平均でも 33% と高かった．

国内の小児科医療従事者における百日咳に関する調査では，2003 年 10 月～2004 年 2 月の 5 カ月間，全国 12 医療機関 (6 病院・6 診療所) の小児科医 25 名，看護師 24 名 (平均年齢 42.5±11.6 歳) を対象に月 1 回の後鼻腔培養とペア血清で抗体価の変動が調査された<sup>3)</sup>．調査期間中 5 医療機関の外来に百日咳患児が受診し 16 名 (33%) の医療従事者に患児との接触歴があった．ペア血清で 1 名だけ凝集素価が 4 倍以上上昇した．感染率は 2.2% (1/46) であった．培養では 220 検体中，百日咳菌・ジフテリア菌はいずれも分離されなかつ

た．PCR もともに陰性であった．百日咳抗体 (PT-IgG) 価は 10 EU/ml 以上が 50% (23/46) であった．

百日咳の流行状況，百日咳の診断方法などによって医療従事者の感染率は異なるが，乳幼児への感染源となる場合があり，注意が必要である．

## 2. 百日咳の罹患年齢の変化

百日咳は，感染症法 5 類感染症・定点把握疾患に分類され，全国約 3,000 の小児科定点から報告されている．百日咳ワクチンを含む DTaP (Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis) 三種混合ワクチン開始後の感染症発生動向調査における百日咳患者報告数を示す (図 1)．1982 年から 4～5 年ごと小さな増減を繰り返しながら報告数は着実に減少してきたが，2005 年から増加してきた．2007 年いくつかの大学や高校での集団発生が報告され，2008 年は過去 10 年にない多くの報告があった．

近年の特徴に患者年齢の変化がある．2000 年，乳児は 46.7%，1 歳 18.1%，2～3 歳 13.5% と 3 歳までが約 80% で 20 歳以上は 2.2% であった．次第に 10～14 歳以上，特に 20 歳以上が増加してきた．20 歳以上の割合は 2002 年 4.0%，2004 年 9.5%，2006 年 24.3%，2008 年 36.7%，2009 年

**Key words** : 百日咳，結核，感染管理，ワクチン

\* 国立病院機構福岡病院 Kenji Okada

〔〒 811-1394 福岡市南区屋形原 4-39-1〕

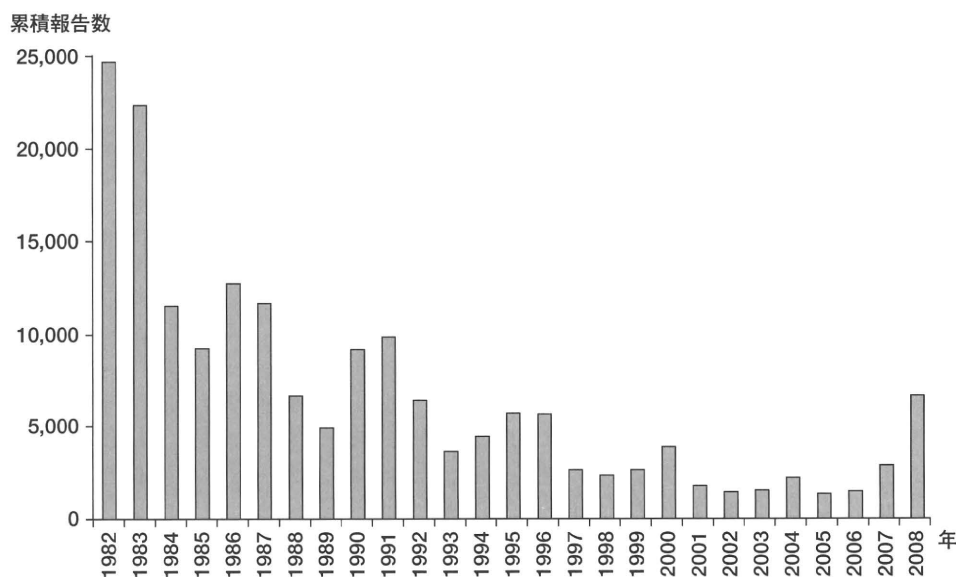


図1 百日咳患者累積報告数の推移 (1983~2008年)

全国の小児科定点数 約3,000。(国立感染症研究所感染症情報センター資料より作図)

13週時点で38.2%となっている(図2)<sup>4)</sup>。この報告は、小児科の定点医療機関に受診した患者報告である点に注意が必要である。成人は小児科を受診することは少なく、成人症例を含めた全体像を把握するためには、内科を含めた報告システムが必要となってきた。このため、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページに、百日咳を診断した医師なら誰でも報告できるシステムが整備されている<sup>5)</sup>。

### 3. 医療従事者における百日咳感染対策

米国のCDCでは、サージカルマスクなしで百日咳患者の咳を3フィート(約90cm)以内で曝露を受けた時(face-to-face contacts)や百日咳患者の分泌物に直接接触した、あるいは狭い部屋で1時間以上一緒にいた場合(close contacts)、発症予防のためにマクロライド(AZM)内服を推奨している。初日に500mg、2~5日目までは250mg内服となっている<sup>6)</sup>。

米国小児科学会では、①百日咳患者との接触者でDTPワクチン1~2回接種者は追加接種、②家族内や保育施設内の濃厚接触者はEM14日間内服、③医療従事者は、接触後21日間は咳に注意し、咳が出始めたら培養検体採取後、抗菌薬内服

を推奨している<sup>7)</sup>。「濃厚接触者」とは“face to face contacts”や“close contacts”などの状況をあげている。

小児医療機関における医療従事者対策としては、小児の百日咳患者来院に伴い、適切な予防措置(抗菌薬の使用)を行えば、曝露リスクを少なくできるが、費用と効果の面からはワクチン接種が望ましい<sup>8)</sup>。米国小児科学会でも、無防備で曝露を受けた場合、適切な抗菌薬開始後5日間の就業制限を勧奨している。さらに、CDCと合わせて患者と接するすべての医療従事者にTdapワクチン(思春期・成人用に新たに調整された三種混合ワクチンで、小児用に比較して百日咳およびジフテリアの抗原量を減量している)を勧奨している<sup>9)</sup>。ACIPでは、特にハイリスク従事者(救急部、感染症部門、呼吸器部門、放射線部門)にはTdapワクチン接種を勧奨しているが、まだ広く普及していないのが現状である。



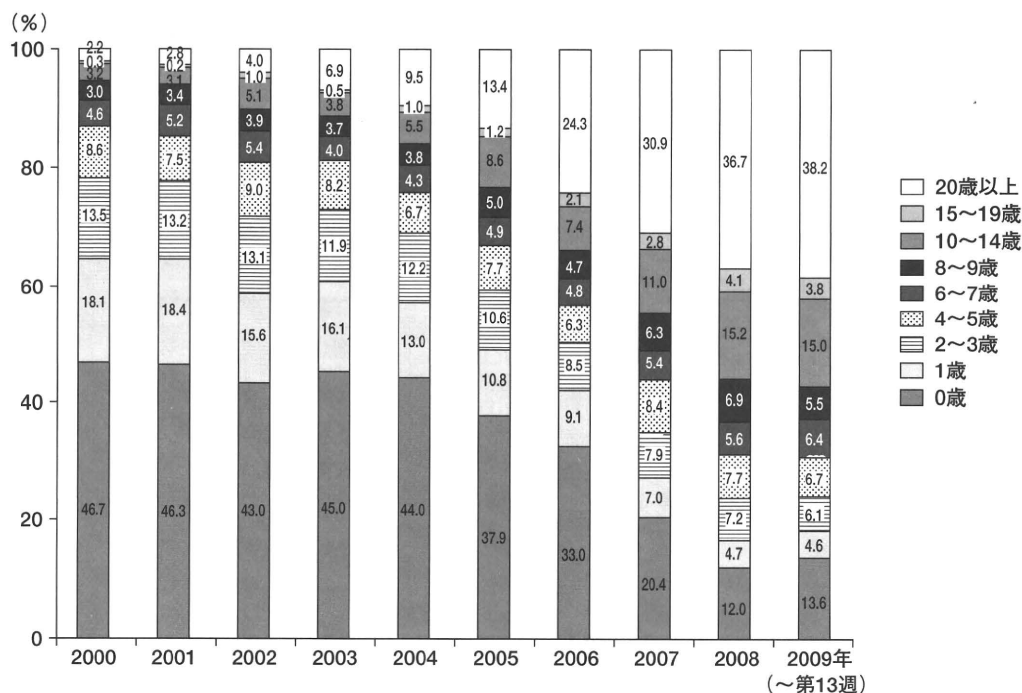


図 2 百日咳の年別・年齢群別割合 (2000~2009 年第 13 週) (感染症発生動向調査週報 2009 年第 13 週)

## II. 結 核

小児の結核における感染源としては、両親や祖父など周囲の大人からの感染が多い。

### 1. 診 断

#### 感染症法に基づく結核の接触者健康診断

目的は、潜在性結核感染症患者の発見と進展防止、新たな結核患者の早期発見および感染源および感染経路の探求とされている。結核患者の接触者から「潜在性結核感染者 (LTBI)」をできるだけ非感染性の段階で早期発見し、治療に導く。治療 (通常は INH 単剤; 従来の化学予防) により、結核患者 (確定例) への進展を防止する。

「特に患者が小児および若年者の場合は、最近 2 年以内 (とりわけ 1 年以内) の接触者から感染を受けて発病する可能性が高いため、積極的疫学調査と健診を組み合わせることで感染源および感染経路を探求する意義は大きい」とされている。

#### ① 結核患者の感染性の評価

感染源となった結核患者の感染性をまず評価す

表 1 感染性の結核患者の特徴

感染源になり得る結核は? 〔診断名〕	肺結核, 喉頭結核 結核性胸膜炎*, 粟粒結核*
結核患者の「感染性の高さ」の評価方法は?	① 喀痰検査 → 喀痰塗抹陽性例は、陰性例 (培養陽性例) に比べて感染性が高い  ② 胸部 X 線検査 → 空洞性病変を認める肺結核患者は、相対的に感染性が高い

\*: 肺実質病変を伴い、喀痰検査で結核菌が検出された場合 (小児ではまれ)。

ることが必要となる (表 1)。喀痰塗抹陽性例および空洞が認められる例の感染性が相対的に高い。図 3 に結核患者の感染性の評価に基づく接触者健診の基本的な流れを示す。患者の診断名や喀痰塗抹の結果などを基準に接触者のリスクを評価していく。図 4 に初発患者が「高感染性」の結核であった場合の接触者健診の優先度設定の流れを示す。接触者が小児の場合、最優先接触者となる。

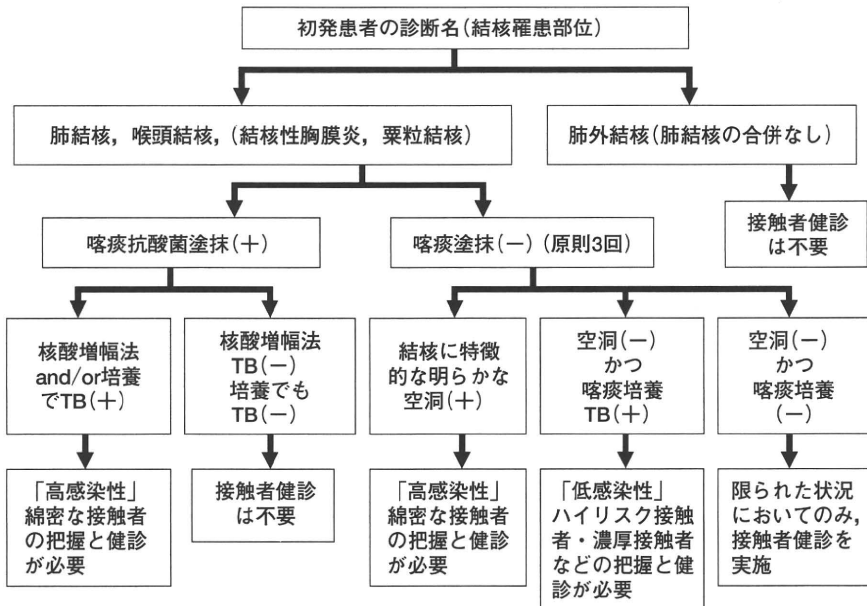


図 3 結核患者の感染性の評価に基づく接触者健診の基本的な流れ

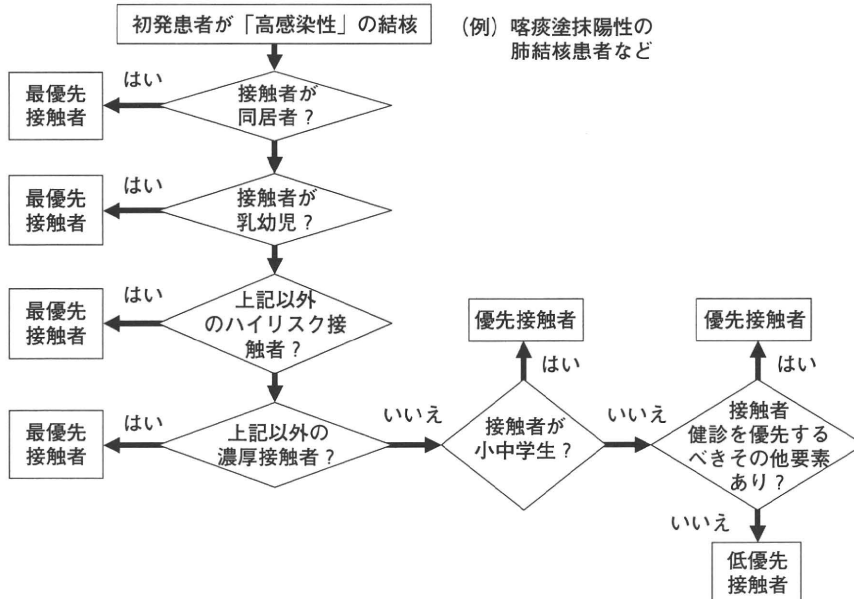


図 4 初発患者が「高感染性」の結核であった場合の接触者健診の優先度

図 5 に初発患者が「低感染性」の結核であった場合の接触者健診の優先度を示す。この場合でも小児は、最優先接触者となる。

② 接触者の優先度などに応じた健診の流れ (表 2)

接触者が乳幼児の場合 (表 2), ツベルクリン反応検査が基本となる。2006 年日本結核病学会予防委員会から出されたツ反結果に基づく潜在性結核

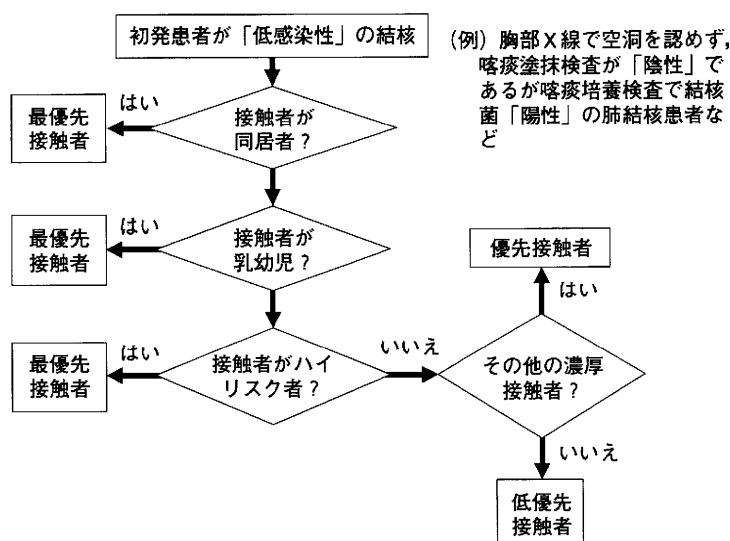


図 5 初発患者が「低感染性」の結核であった場合の接触者健診の優先度

表 2 接触者の優先度などに応じた健診の実施時期・内容・事後対応

接触者の年齢など：乳幼児（未就学児）

健診目的	健診の実施時期	第一同心円		第二同心円
		最優先接触者	優先接触者	低優先接触者
LTBIの発見と進展防止	登録直後	ツ反検査が基本		—
	2カ月後	→陽性者に胸部X線検査		
	事後対応	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上記のツ反の結果、感染あり（疑い）と診断→LTBIとしての治療を指示</li> <li>・直後のツ反陰性でも、BCG歴なしの場合は、ウインドウ期を考慮→LTBIとしての治療を検討</li> <li>・最終接触から2カ月後も、ツ反陰性（未感染と判断）→ここで健診は終了</li> </ul>		
患者の早期発見	6カ月後～2年後まで	<ul style="list-style-type: none"> <li>・上記で感染あり（疑い）と診断したが、LTBIとしての治療を実施できなかった場合→胸部X線検査（概ね6カ月間隔）</li> </ul>		—

※LTBI：潜在性結核患者

感染の判断基準を表3に示す。BCG接種児の評価が難しい。ツ反の結果、感染あり（疑い）と診断した場合は潜在性結核感染者としての治療を行う。直後のツ反が陰性でも、BCG接種歴なしの場合は、潜伏期を考慮して潜在性結核感染者としての治療を考慮する。最終接触から2カ月後のツ反が陰性なら“未感染”と判断し、健診を終了する。接触者が小学生の場合を表4に示す。感染の評価

にツ反に加えて、クオンティフェロン（QFT）が追加されている。さらに、接触者が12～17歳までの場合（表5）は、18歳以上と同じように感染の評価にはQFTを基本として対応するようになっている。

### ③ 小児結核感染診断における QuantiFERON TB-2G 使用指針（表6）

小児潜在性結核感染例診断（≒接触者健診例で

表 3 ツベルクリン反応検査の結果に基づく潜在性結核感染の判断基準(2006年:日本結核病学会予防委員会)

		接 触 歴 <sup>(*)</sup>	
		なし	あり
BCG 接種歴	なし	硬結 15 mm 以上 または 発赤 30 mm 以上	硬結 5 mm 以上 または 発赤 10 mm 以上
	あり	硬結 20 mm 以上 または 発赤 40 mm 以上	硬結 15 mm 以上 または 発赤 30 mm 以上

注) 小児の場合は、上記よりも小さい値を基準値とすることがある。

\*: 原則として、喀痰塗抹陽性患者との接触を指す。ただし、それ以外でも感染性と考えられる患者との接触の場合を含む。

の化学予防適応)における QFT の感度はツ反に比較して必ずしも高いものではなく、QFT 陰性を感染否定の根拠として用いることは不適切となっている。感染診断に際しては、QFT・ツ反の2つの検査を相補的に診断に利用することが妥当との指針が出されている。

## 2. 小児結核患者への対応

10歳未満の小児結核患者は、一次結核症が多く、その感染性は通常は極めて低い。理由として、①小児では空洞形成がまれで、肺病変内の結核菌数が少ない、②培養は陰性のことが多い、③小児結核患者の多くはほとんど咳がなく、乳幼児は十分に咳を発生し感染性飛沫核を生起させる力が弱いとされている。一方、二次結核症が多い中学生以降の肺結核症では約半数が菌陽性となり、感

表 4 接触者の優先度などに応じた健診の実施時期・内容・事後対応

接触者の年齢など: 小学生

健診目的	健診の実施時期	第一同心円		第二同心円
		最優先接触者	優先接触者	低優先接触者
LTBIの発見と進展防止	登録直後	ツ反 and/or QFT 検査 →陽性者に胸部 X 線検査	同左 (最終接触から 2 カ月後に 1 回)	同左 (最終接触から 2 カ月後に 1 回)
	2 カ月後			
	事後対応	・上記のツ反検査の結果、感染あり(疑い)と診断→LTBIとしての治療を指示 ・最終接触から2カ月後も、ツ反陰性(未感染と判断)→ここで健診は終了	同左	同左
患者の早期発見	6 カ月後～ 2 年後まで	・上記で感染あり(疑い)と診断したが、LTBIとしての治療を実施できなかった場合→胸部 X 線検査(概ね6カ月間隔)	同左	同左

表 5 接触者の優先度などに応じた健診の実施時期・内容・事後対応

接触者の年齢など: 12～17歳(中学～高校生)

健診目的	健診の実施時期	第一同心円		第二同心円
		最優先接触者	優先接触者	低優先接触者
LTBIの発見と進展防止	登録直後	QFT and/or ツ反検査 →陽性者に胸部 X 線検査	同左 (最終接触から 2 カ月後に 1 回)	同左 (最終接触から 2 カ月後に 1 回)
	2 カ月後			
	事後対応	・上記の検査の結果、感染あり(疑い)と診断→LTBIとしての治療を指示 ・2カ月後も、QFTなどが陰性(未感染と判断)→ここで健診は終了	同左	同左
患者の早期発見	6 カ月後～ 2 年後まで	・上記で感染あり(疑い)と診断したが、LTBIとしての治療を実施できなかった場合→胸部 X 線検査(概ね6カ月間隔)	同左	同左

表 6 小児結核感染診断における QuantiFERON TB-2 G 使用指針

国立病院機構南京都病院小児科 徳永修・宮野前健 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター小児科 高松勇 東京都立清瀬小児病院呼吸器科 宮川知上 国立病院機構福岡病院小児科 岡田賢司 結核予防会結核研究所抗酸菌レファランスセンター 樋口一恵・原田登之
1. 小児潜在性結核感染例診断（≡接触者健診例での化学予防適応判断）における QFT の感度はツ反に比して必ずしも高いものではなく、QFT 陰性を感染否定の根拠として用いることは不適切である。
2. 感染診断に際しては QFT・ツ反両検査を相補的に診断に利用することが妥当
(1) 乳幼児：QFT 検査に加え、感染源の排菌の強さや接触状況、ツ反結果、周囲の発病・感染者の出現状況などを総合的に勘案して感染状況を推定し、個体の発病リスク（年齢や BCG 歴、免疫状態等）も考慮に入れて感染診断（予防適応判断）することが重要。
(2) 中学生：QFT 結果に基づく感染判断が妥当。 ハイリスク例ではツ反結果に基づく感染判断も考慮する。

染性が問題となる。

小児結核患者の感染性の評価にあたっては、一次結核症と二次結核症の患者が混在しておりさまざまな病型と感染性を示す患者が存在し、単に年齢だけで線引きは困難で、個々の症例の排菌状況、症状、病型などを考慮して「小児結核患者ごとの具体的感染性に応じた対応」が必要である。

CDC ガイドラインでは「多くの典型的な小児結核患者においては、感染性の指標が認められなければ入院隔離の必要はない」としている。

### 文 献

- 1) Vranken P, et al : Outbreak of pertussis in a neonatal intensive care unit-Louisiana, 2004. *Am J Infect Control* 34 (9) : 550-554, 2006
- 2) Deville JG, et al : Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infection in adults. *Clin Infect Dis* 21 (3) : 639-642, 1995
- 3) 蒲地一成, 他 : わが国の小児科担当医療従事者における百日咳・ジフテリア菌の感染リスク評価. *感染症誌* 81 : 155-161, 2007
- 4) 感染症発生動向調査週 2009 年第 13 週 (<http://idsc.nih.gov/idwr/doukou/2009d/13douko.html#top>)
- 5) 百日咳 DB : 全国の百日咳発生状況 (<http://idsc.nih.gov/disease/pertussis/pertu-db.html>)
- 6) 2005 CDC Guidelines : Recommended antimicrobial agents for treatment and post-exposure prophylaxis of pertussis. *Morb Mortal Wkly Rep* 54 : RR-14, 2005
- 7) American Academy of Pediatrics : Red Book-2006 Report of the Committee on Infectious Diseases-, 27th ed. 2006, 498-520
- 8) Daskalaki I, et al : Resource consumption in the infection control management of pertussis exposure among healthcare workers in pediatrics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28 (4) : 412-417, 2007
- 9) American Academy of Pediatrics Policy Statement : Infection Prevention and Control in Pediatric Ambulatory Settings Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 120 (5) : 650-665, 2007

\* \* \*

診断と治療〔第98巻・第8号〕別刷

2010年8月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

# 百日咳

- ◎成人の百日咳
- ◎2週間以上の咳
- ◎百日咳の診断
- ◎予防接種

Author おかだけんじ  
岡田賢司\*

\*国立病院機構福岡病院

## Headline

1. 百日咳は、乳幼児の疾患と考えられてきたが、DTaPワクチン接種率向上に伴い、乳幼児の報告は激減した。近年は、相対的に20歳以上の報告例が増加してきた。
2. 成人百日咳の症状は、2週間以上の長引く咳に百日咳に特徴的な「発作性の咳こみ」、「咳こみによる嘔吐」、「吸気性笛声」の一つ以上を伴っていることが多い。
3. 成人の場合は感染源となることがある。問診で家族内の咳の状況を詳細に聞くことがポイントの一つである。
4. 適切な抗菌薬で治療すれば感染性は低下するが、咳の期間が短縮することは少ない。
5. 欧米では思春期・成人用にワクチンが開発され、接種されている。

## 百日咳患者の報告数および年齢の変化

百日咳は感染症法五類感染症・定点把握疾患に分類され、全国約3,000の小児科定点から報告されている。百日咳ワクチンを含むDTaP (diphtheria-tetanus-acellular pertussis) 三種混合ワクチン開始後の感染症発生動向調査における定点における百日咳患者報告数を示す(図1)。1982年から4~5年ごとに小さな増減をくり返しながら報告数は着実に減少してきたが、2005年から増加してきた。2007年、いくつかの大学や高校での集団発生が報告され、2008年は過去10年にない多く報告があった。

近年の特徴に患者年齢の変化がある。2000年、乳児は46.7%、1歳18.1%、2~3歳13.5%と3歳までが約80%で、20歳以上は2.2%であった。次第に10~14歳以上、特に20歳以上が増加してきた。20歳以上の割合は2002年4.0%、2004年9.5%、2006年24.3%、2008年36.7%、2009年13週時点で38.2%となっている<sup>1)</sup>(図2)。この報告は、小児科の定点医療機

関に受診した患者報告である点に注意が必要である。成人は小児科でなく内科を受診しているため、成人症例を含めた全体像を把握するためには内科を含めた報告システムが必要となってきた。このため、国立感染症研究所感染症情報センターのホームページに百日咳を診断した医師ならどなたでも報告できるシステムが整備されている<sup>2)</sup>。国内の現状を把握するため、百日咳と診断された場合は登録をお願いしたい。

## 百日咳の家族内感染

典型的な症状を呈した乳児の家族に認められた成人、同胞の症状を図3に示す。初発は1か月男児であった。軽い咳で始まり、次第にひどくなり、無呼吸・チアノーゼが認められ、百日咳(疑)で紹介入院した。入院時、連続性の咳はあったが吸気性笛声はなかった。白血球数17,500/ $\mu$ L (Ly 78%) CRP<0.30 mg/dL、百日咳菌が分離でき、典型的な乳児の百日咳と診断した。入院時の問診で、児発病の約3週間前から33歳母親には軽い咳が

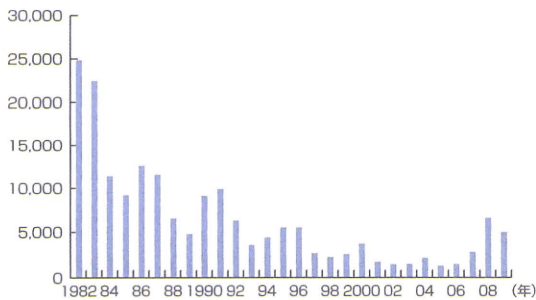


図1 百日咳患者累積報告数の推移 (1982～2009年)

全国の小児科定点数 約3,000.  
(国立感染症研究所感染症情報センター資料より作図)

あったが受診していなかったため、母親の検査も行った。白血球 $6,400/\mu\text{L}$  (リンパ球47%)で菌は分離できなかったが、百日咳毒素 (pertussis toxin; PT) 抗体価は高値で感染源と推定された。4歳姉はDTaPワクチンを4回接種されていた。母親と同じ時期に軽い咳があったが、ペア血清でPT抗体価に変化はなく、感染はなかったと判断した。同じくDTaPワクチンを4回接種されていた6歳兄は、初発児と同じ時期から軽い咳が約3週間続いた。パラ百日咳菌が分離でき、ペア血清でPT抗体価の有意上昇が認められ、百日咳菌とパラ百日咳菌の重感染と考えられた。30歳父親は小児期にジフテリア・百日咳 (DP) ワクチンを4回接種されていた。兄発病14日目頃から咳があり、発作性の咳こみや時に咳こみ後の嘔吐および咳による夜間の目覚めなどが認められた。百日咳菌が分離でき、百日咳と診断できた。このように、DPTワクチン接種者や成人が感染を受けても詳細な家族歴聴取や問診を行わないと百日咳と認識されないことが多く、感染が拡大していく大きな要因となる。

### 小児・成人に認められる臨床症状

上記のように百日咳の臨床症状は、①年齢 ②DTPワクチン接種歴、③抗菌薬の種類、開始時期、期間、④6か月未満児は移行抗体を

考慮した母親の年齢、DTPワクチン接種の有無、職業、⑤感染源との接触の程度など多くの因子の影響により多彩である。潜伏期間は感染後7～10日が多い (6～20日)。

### 1. 小児の典型的百日咳

DTPワクチン未接種の乳幼児に多い。

①カタル期 (1～2週間)：軽い咳から始まり、通常の鎮咳薬では咳が治まらない。この時期での診断は家族内感染以外は難しいが、適切な抗菌薬療法ができれば咳症状の軽減に有用とされている。

②痙咳期 (3～6週間)：特徴的な咳がきかれるようになる。5～10回以上途切れなく続く発作性で連続的な咳こみ (paroxysmal cough/staccato) で苦しくなり、大きな努力性吸気の際に狭くなった声門を吸気が通過することで、吸気性笛声 (whooping) がきかれる。一連の咳発作は夜間に強く、咳こみによる嘔吐、チアノーゼ、無呼吸、顔面紅潮・眼瞼浮腫 (百日咳顔貌)、結膜充血 (ひどくなると眼球突出) などがみられる。二次感染がなければ熱はなく、咳が激しいわりに聴診所見は正常のことが多い。

③回復期：特有な咳込みが次第に減少してくる。この時期、上気道感染などで再び特有な咳がきかれることもある。通常、3～6週間で軽快する。

④合併症：アメリカで28,187例の入院や合併症の報告がある<sup>3)</sup>。6か月未満児に多く、入院率は63.1%、肺炎11.8%、けいれん1.4%、脳症0.2%、死亡0.8%であった。全年齢では脳症26例 (0.1%)、関連死亡は62例 (0.2%) となっている。

### 2. DTPワクチン接種児の症状

咳の持続や重症度が典型的百日咳ほどではない軽症な百日咳も存在する。特にワクチン接種児に多い。Yaariらは、5～30歳 (平均8.9歳) のワクチン接種者の症状を報告している。咳の持続は $4 \pm 3.6$ 週間、診断までに平均23



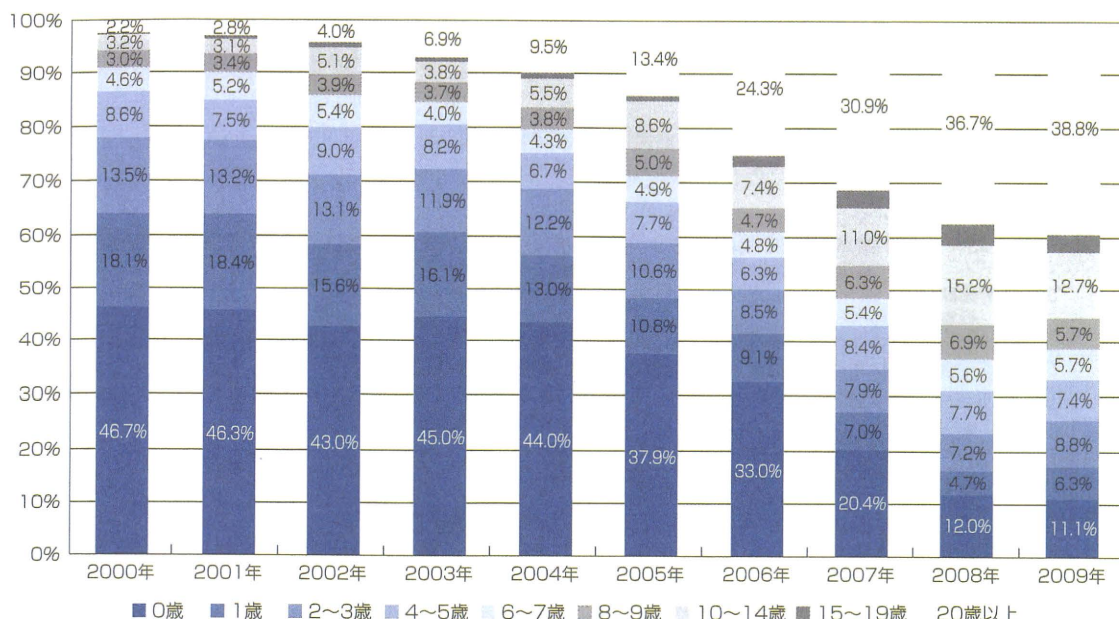


図2 百日咳定点累積報告数年齢群別割合年別推移 (2000~2009年)

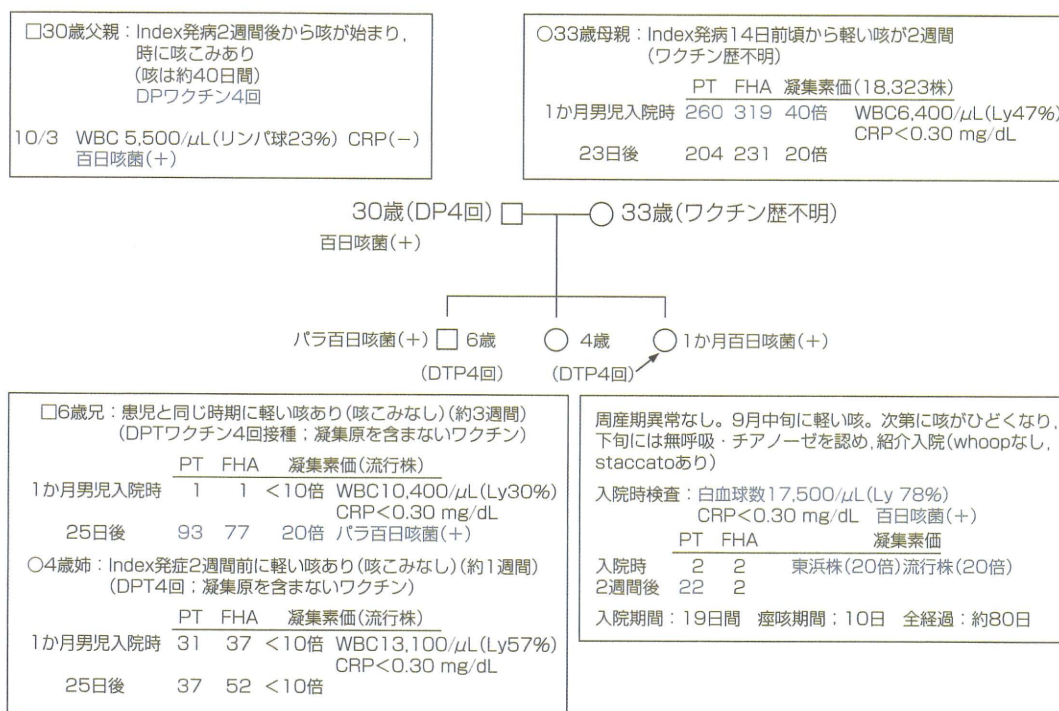


図3 典型的な症状を呈した乳児の家族内感染で認められた成人(両親)、同胞の症状

日、典型的な症状を示したのはわずか6%で、平均白血球数は  $8.7 \pm 2.6/\text{mm}^6$  リンパ球は  $40 \pm 12\%$  であった<sup>4)</sup>。

この群は百日咳と診断されることが少なく、感染源となることが問題である。

表1 百日咳診断基準(案) 2008

<p><b>臨床症状</b> 14日以上のかげがあり、かつ下記症状の一つ以上を伴う (CDC 1997, WHO 2000)</p> <p>1. 発作性の咳こみ    2. 吸気性笛声 (whoop)    3. 咳こみ後の嘔吐</p> <p><b>実験室診断</b></p> <p>発症から4週間以内: 培養, LAMP法+対血清による血清診断 4週間以降: LAMP法+対血清による血清診断</p> <p>1. 百日咳菌分離</p> <p>2. 遺伝子診断: PCR法またはLAMP法 現時点では, LAMP法は全国数か所の百日咳レファレンスセンター (国立感染症研究所および地方衛生研究所) でしかできない</p> <p>3. 血清診断</p> <p>a) 凝集素価</p> <p>(1) DTPワクチン未接種児・者: 流行株 (山口株), ワクチン株 (東浜株) いずれか40倍以上 (2) DTPワクチン接種児・者または不明: 単血清では評価できない 対血清での流行株, ワクチン株いずれか4倍以上の有意上昇を確認する必要がある</p> <p>b) EIA法: PT (百日咳毒素)-IgG</p> <p>(1) DTPワクチン未接種児・者: 1 EU/mL以上 (Ball-ELISA) (2) DTPワクチン接種児・者または不明 対血清: 確立された基準はないが, 2倍以上を原則とする 単血清 (参考): 94 EU/mL以上 (Baughman AL, 2004), 100 EU/mL以上 (de Melker HE, 2000)</p> <p><b>臨床診断</b> 臨床症状は該当するが, 実験室診断はいずれも該当しないとき</p> <p><b>確定診断</b> ①臨床症状は該当し, 実験室診断の1~3のいずれかが該当するとき ②臨床症状は該当し, 実験室診断された患者との接触があったとき</p>	
--	--

### 3. 成人百日咳

成人では咳がひどくない場合は受診しないことも多く, 百日咳とほとんど認識されずに乳幼児への感染源となっている<sup>5)</sup>. Bisgardらは, 乳児百日咳の接触者で7~20日以前に咳があった者を感染源として調査した. 感染源が判明した例では母親が多く, 次いで兄弟, 父親, 祖父母となっていた<sup>6)</sup>.

#### a) 2週間以上の咳で受診した20歳以上の成人を遺伝子診断で診断した場合

当院では内科と共同で, 2週間以上の咳で受診した成人患者を対象に表1に示す百日咳診断の目安に従い, 百日咳感染を調査してきた<sup>7)</sup>. 百日咳の診断は, 抗原検出法として, 培養とLAMP法によるPT遺伝子検出, 抗体測定としてPT抗体価で行った.

百日咳感染群も非感染群とも年齢, 白血球数, %リンパ球には差がなかった. 受診までの咳の持続期間は百日咳感染群と非感染群間で有意差があった. 百日咳に特徴的な「発作性の咳こみ」の出現率は急性期に高かった. ワクチン未接種の乳幼児患者に特有な咳と考

えられていた「吸気性笛声」は, 成人でも10.5~50.0%で認められた. 「家族内など周囲の咳」は, 百日咳感染群と非感染群とで有意差が認められ, 問診上の有用なポイントと考えられる (表2).

#### b) 慢性持続咳嗽患者のなかの割合

1~4週間続く持続咳嗽患者での百日咳感染の割合は, 流行のない時期に菌分離とPCRおよび百日咳菌に特異的なPTに対する抗体価のみで診断すると, 成人の持続咳嗽患者での陽性率は1~17% (平均13%) であった<sup>8)</sup>.

### 診断

ワクチン接種児や成人例に対する認識が高まってきたが, 実験室診断法が具体的に定まっていない. これまでの報告を参考に百日咳診断基準案を表1に示す. 臨床症状は, 14日以上のかげに百日咳特有の咳 (発作性の咳こみ, 吸気性笛声, 咳こみ後の嘔吐) の一つ以上を伴う場合としている. 発症から4週間以内では培養と核酸増幅法 (PCR法, LAMP法), 4週間以降なら血清診断で確定する.

表2 「2週間以上の咳」を主訴に受診した成人患者のLAMP法陽性・陰性別の臨床像

	LAMP 陽性 (n = 26)	LAMP 陰性 (n = 43)	
		抗体 (凝集素価または PT-IgG) 陽性 (n = 26)	抗体価はいずれも陰性 (n = 17)
	A群	B群	C群
年齢	51	46.9	47.5
白血球数	6,188	6,190	7,022
リンパ球 (%)	28%	28%	31%
受診までの咳の持続期間 <sup>#1</sup>	2週間～4か月 (平均5.0週) <sup>*</sup>	2週間～5年 (平均4.8週) <sup>#1†</sup>	2週間～4年 (平均11.8週) <sup>#1*†</sup>
発作性の咳こみ	18/20 (90.0%) <sup>**</sup>	8/19 (42.1%) <sup>**</sup>	10/13 (76.9%)
咳こみ後の嘔吐	7/20 (35.0%)	3/19 (15.8%)	3/13 (23.1%)
吸気性笛声	10/20 (50.0%) <sup>**</sup>	2/19 (10.5%) <sup>*</sup>	1/13 (7.7%) <sup>*</sup>
夜間覚醒	8/16 (50.0%)	10/19 (52.6%)	7/13 (53.8%)
胸痛	9/20 (45.0%)	4/19 (21.0%)	3/13 (23.1%)
息苦しい	7/20 (35.0%)	4/19 (21.0%)	4/13 (30.8%)
息が止まりそう	6/20 (30.0%)	1/19 (5.3%)	2/13 (15.4%)
喘鳴	2/20 (10.0%)	2/19 (10.5%)	4/13 (30.8%)
周囲の咳 (家族歴など)	13/23 (56.5%) <sup>**</sup>	9/19 (47.4%) <sup>†</sup>	1/15 (6.6%) <sup>**†</sup>

#1 平均の算出には受診まで1年以上の症例は除く

\*\* (A VS B)  $p < 0.01$ , \*\* (A VS C)  $p < 0.01$

\* (A VS B)  $p < 0.05$ , \* (A VS C)  $p < 0.05$ , † (B VS C)  $p < 0.01$

検定: 年齢・リンパ球 (%) は2標本  $t$  検定, 白血球数・受診までの咳の持続期間 (週) は2標本 Wilcoxon 検定, 臨床症状は Fisher の直接確率検定.

(国立病院機構福岡病院内科・小児科)

## 1. 培養

後鼻腔から柔らかい針金のついたスワブを用いて検体を採取し, 選択培地に塗布する. 分離率は第3病週までが高い. 典型的な症状の場合, 菌分離率は約52%と高く, 早期診断法として有用である. 選択培地のため, 検査室に目的菌を事前に知らせておく必要がある.

## 2. 核酸増幅法 (PCR法, LAMP法)

培養より感度がよく, 時間的にも早く, 死菌でも検出できる. 特にLAMP法は特別な機器が必要でないため, 今後日常検査として実施できる可能性がある<sup>9)</sup>.

## 3. 血清診断法

わが国では凝集素価検査が広く活用されているが, 国際的には感度の点であまり推奨さ

れていない. 対血清で陽転または4倍以上の上昇が基本である. 発症後4週間以上で受診した場合, 抗体価がすでに上昇している症例も多く, 解釈が容易でない. 単血清で高い抗体価の場合は, 感染は疑われるが正確な判断ができない.

酵素免疫法 (enzyme immunoassay; EIA) で PT-IgG (immunoglobulin G) も測定できる. ただ, PTは現行のすべてのDTaPワクチンの主要抗原であり, ワクチン接種により上昇する. そのため, ワクチン接種歴のある患者を診断する場合, DTPワクチン歴を参考にする必要がある. WHOではワクチン接種から3年を経過した患者についてのみ本法の適用を推奨している<sup>10)</sup>. 対血清が基本となるが, 有意上昇の基準がない. 単血清の場合, アメリカ

国	接種年齢																		
	乳児期							幼児期											
	2か月	3か月	4か月	5か月	6か月	7か月	…11か月	12か月 (1歳)	1歳 3か月	1歳 6か月	…4歳	5歳	…9歳	10歳		11歳	12歳	13歳	14歳
オーストリア																			13歳以後10年ごと 65歳以上は5年ごと
カナダ																			すべての州ではない
ドイツ																			ハイリスク者に追加接種 (医療従事者、妊娠前の女性、新生児と密に接触する両親など)
アメリカ																			
日本																			DT

図4 欧米での百日咳ワクチン接種が6回以上の国々と推奨されている接種年齢およびわが国のDPT/DT接種年齢

人を対象とした報告で、94 EU/mL以上を目安としている<sup>11)</sup>。

### 治療

百日咳の多彩な症状は、百日咳菌が気道粘膜に感染後に産生する百日咳毒素によると考えられている。このため、抗菌薬は特徴的な咳が出る前のカタル期であれば症状の軽症化に有効であるが、家族内感染や院内感染などに限られる。多くは典型的な咳が出始めた頃、あるいは長びく咳などで初めて百日咳を疑われる。この時期の抗菌薬治療は咳の改善効果は少ないが、除菌することで周囲への感染を減らせることができるため重要である。通常、治療開始後5～7日で百日咳菌は陰性となる。マクロライド薬が第一選択薬である。

γグロブリン製剤は痙咳期に効果が認められることがあるが、使用法は確立されていない。

### 感染管理

アメリカ小児科学会では、①患者との接触者でDTPワクチン1～2回接種者は追加接種、②家族内や保育施設内の濃厚接触者はエリス

ロマイシン14日間内服、③医療従事者も接触後21日間は咳に注意し、咳が出始めたら培養検体採取後、抗菌薬内服を推奨している<sup>12)</sup>。「濃厚接触者」とは有症状患者と3フィート(約0.9 m)以内での対面や1時間以上狭い室内での同室などの状況をあげている。

### 予防接種

わが国は世界に先駆け、発熱など副反応の強かった全菌体百日咳ワクチンを改良し、有効成分のみを単離し、副反応は少なく効果も同等な無細胞百日咳ワクチンを開発した。ジフテリア・破傷風トキソイドと混合し、DTaP(a:acellular)として1981年秋から開始し、28年が経過した。接種率の向上とともに小児患者は著明に減少し、優れた効果を示してきたが、近年、相対的に10歳以上の患者数が増加している。

欧米では思春期・成人百日咳対策として新しくジフテリア・百日咳の抗原量を減らした三種混合ワクチン(Tdap)を導入して推奨している<sup>13)</sup>。百日咳ワクチン接種が6回以上の欧米の国々と、推奨されている接種年齢を図4に示す。わが国でも増加してきた思春期・