

成人の百日咳対策が必要な時期となっている。

現行2期接種（11～12歳）のDTワクチン

に替わり、百日咳ワクチンを加えたDTaPが有益と考えられ、DTaPとDTとの比較試験で有効性と安全性の検討を開始している。

- 文献
- 1) 感染症発生動向調査週報2009年第13週 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/doukou/2009d/13douko.html#top>)
  - 2) 百日咳DB：全国の百日咳発生状況 (<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>)
  - 3) CDC: Pertussis--United States, 1997-2000. MMWR 51 (4) : 73-76, 2002
  - 4) Yaari E, et al.: Clinical manifestations of *Bordetella pertussis* infection in immunized children and young adults. Chest 115: 1254-1258, 1999
  - 5) Wright SW, et al.: Pertussis infections in adults with persistent cough. JAMA 273: 1044-1046, 1995
  - 6) Bisgard KM, et al.: Infant pertussis; Who was the source? Pediatr Infect Dis J 23: 985-989, 2004
  - 7) 病原微生物検出情報 Vol. 29 No. 3 (No. 337) 2008-百日咳- IASR 3月号 (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/337/fr3371.html>)
  - 8) 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
  - 9) Kamachi K, et al.: Development and Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Diagnosis of *Bordetella pertussis* Infection. J Clin Microbiol 44 (5) : 1899-1902, 2006
  - 10) Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO: Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis* ([http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO\\_IVB\\_04.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.14_eng.pdf))
  - 11) Baughman AL, et al.: Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and fimbriae in adolescents and adults in the United States. Clin Diagn Lab Immunol 11: 1045-1053, 2004
  - 12) Red Book-2006 Report of the Committee on Infectious Diseases-. 27th ed, American Academy of Pediatrics, 498-520, 2006
  - 13) Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, 2006. MMWR 54: Q1-Q4, 2006

著者連絡先 (〒811-1394) 福岡県福岡市南区屋形原4-39-1 国立病院機構福岡病院 岡田賢司

## 細菌感染症 百日咳

岡田賢司\*

Kenji OKADA

● Key Words ● 百日咳, 三種混合ワクチン, DtaP ワクチン ●

### はじめに

百日咳は世界中に認められる感染症で、いずれの年齢でもかかる。ワクチン未接種の乳児では、重症化しやすい。死亡者の大半を占めるのは1歳未満、とくに生後6カ月未満の乳児である。WHOによれば、世界の百日咳患者数は年間2,000～4,000万人で、その約90%は発展途上国の小児であり、死亡数は約20～40万人とされている。

先進国では、ジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)三種混合ワクチンの接種率向上に伴い乳幼児の患者数は激減したが、相対的に10歳代以降とくに成人の患者が増加してきた。

本稿では、成人の百日咳について現況を概説する。

### 1. 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。わが国は世界に先駆け、当時発熱などの副反応が問題となった全菌体百日咳ワクチンを改良し、感染防御抗原だけを精製した無細胞百日咳ワクチン(acellular pertussis vaccine)を含むDTaP(Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis)三種混合ワクチン接種を1981年から開始した。

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

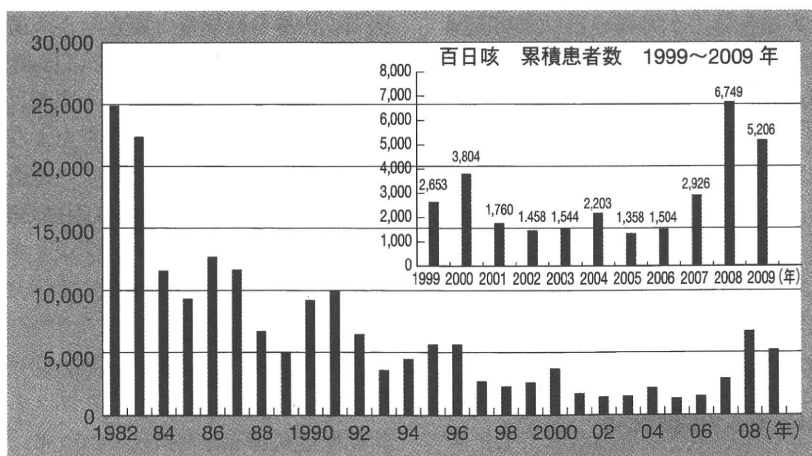


図1 百日咳の累計患者数(1982～2009年, 国立感染症研究所感染症情報センター資料から作図)

\* 国立病院機構福岡病院小児科  
〔〒811-1394 福岡県福岡市南区屋形原 4-39-1〕

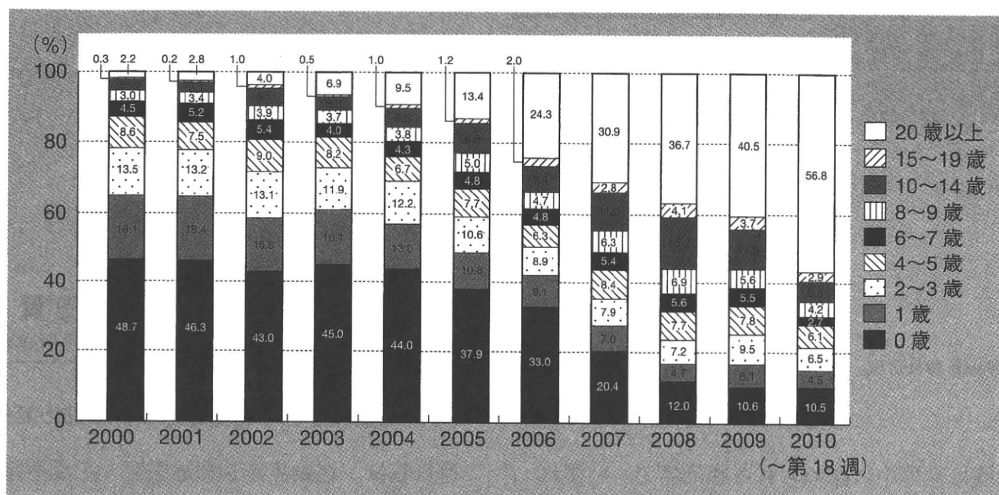


図2 百日咳の年別・年齢別割合 (2000~2010年, 第18週)

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歳以上とくに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40.5%、2010年第18週時点では50%を超え、56.8%となった(図2)<sup>1)</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。成人は内科や耳鼻咽喉科を受診される場合が多い。成人症例を含めた全体像を把握するためには、内科や耳鼻咽喉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>。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いたします。

## II. 成人の臨床症状

咳が激しくない場合、成人は医療機関を受診しないこともあり、百日咳とほとんど認識されず、乳幼児が発症して初めて感染源となっていたことがわかることもある。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>3)</sup>。

当院呼吸器内科と共同で、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>4)</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(百日咳毒素)遺伝子検出、抗体測定としてPT-IgG抗体価で行った。

遺伝子検査陽性で咳症状出現後受診まで概ね4週間以内を急性期群と仮定した。遺伝子検査は陰性であったが、血清診断で百日咳感染が確認でき、受診までの期間が概ね4週間以上の患者群を回復期群とした。遺伝子検査および血清診断陰性を非百日咳群として、百日咳に特徴的な咳とされる“発作性の咳込み”“咳込み後の嘔吐”“吸気性笛声”などの出現率を比較した。“発作性の咳込み”は急性期に90%認められたが、回復期は42.1%であった(有意差あり)。“咳込み後の嘔吐”は急性期に35%認められたが、回復期は15.8%であった(有意差なし)。DTPワクチン未接種の乳幼児患者に特有と考えられていた“吸気性笛声”は、成人の急性期に50%認められたが、回復期は10.5%であった(有意差あり)。2週間以上咳が続く成人患者がどの時点で医療機関を受診するかで、百日咳特有な咳の出現率が異なっている。

表 1 百日咳診断基準 (案, 2008)

臨床症状	14 日以上のコケがあり、かつ下記症状を 1 つ以上を伴う (CDC 1997, WHO 2000)
	1. 発作性の咳込み、2. 吸気性笛声 (whoop)、3. 咳込み後の嘔吐
実験室診断	
	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
1. 百日咳菌分離	
2. 遺伝子診断: PCR 法または LAMP 法	現時点では、LAMP 法は全国数カ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
3. 血清診断	
1) 凝集素価	
	①DTP 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
	②DTP 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
2) EIA 法: PT (百日咳毒素)-IgG	
	①DTP ワクチン未接種児・者: 1 EU/ml 以上 (Ball-ELISA)
	②DTP 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)
臨床診断	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
確定診断	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

その他の呼吸器症状では“咳による夜間の覚醒、胸痛”“息苦しい”“息が止まりそう”は、急性期に多かったが、回復期の出現率と有意差は認められなかった。一方“喘鳴”は、非百日咳群に多かったが、有意差は認められなかった。

“家族内など周囲に咳をしている人がいる”は、百日咳群 (急性期と回復期) と非百日咳群とで有意差が認められた。問診において有用なポイントと考えられる。

### III. 診断

抗原検出が感染症診断の基本であるが、成人は小児より菌量が少なく、受診までの日数も長いいため、百日咳菌の分離率は低い。感度が優れている遺伝子検査は、実施できる施設が限られているため、日常診療では血清診断で行われていることが多い。

血清診断は、国内では凝集素価が測定されることが多いが、単血清では正確な診断が難しい。その理由は、凝集素価 (東浜株あるいは山口株) が 320 倍以上ある健康成人が約 20% 認められることがわかってきた。さらに、ペア血清で 4 倍以上の

抗体価上昇を確認することが診断の基本となるが、

1) 症状が出始めて受診までの期間が長く、初回の受診時にはすでに抗体価が高い

2) 2 回目の受診や検査が難しい

3) 検査で使用されるキットの Lot 差も大きいなど、凝集素価検査には課題がある。EIA 法で PT-IgG 抗体も検査できるが、有意な上昇基準が国際的にも定まっていない。アメリカでは成人の血清疫学の報告で 94~100 EU/ml 以上の抗体価があれば、単血清でも診断可能とされている。国内では 100 EU/ml 以上を目安としている。

### IV. 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 (PT) 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、あるいは激しい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7日前後で百日咳菌は陰性化する。マクロライド薬が第一選択薬となる。

#### V. 予防接種

わが国は世界に先駆け、安全性に優れたDTaPワクチンを1981年から開始した。接種率の向上とともに、乳幼児の患者数は著明に減少し、優れた効果を示してきた。

欧米では、1990年代から思春期・成人百日咳が増加し、その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、推奨している<sup>6)</sup>。日本でも、欧米同様に思春期・成人の百日咳対策が必要な時期となっている。現在の2期接種(11~12歳)のジフテリア・破傷風(DT)ワクチンに替わり、百日咳抗原を含むDTaPワクチンを減量して接種できないか

を検証する比較試験を行っている。

#### 文 献

- 1) 感染症発生動向調査週報(IDWR)2010年通巻第12巻第24号 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-24.pdf>)
- 2) 百日咳DB:全国の百日咳発生状況 (<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>)
- 3) Bisgard KM, et al: Infant pertussis; Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* **23**: 985-989, 2004.
- 4) 病原微生物検出情報 Vol. 29 No. 3 (No. 337) 2008-百日咳-IASR3月号 (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/29/337/fr3371.html>)
- 5) 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.
- 6) Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep* **54**: Q1-Q4, 2006.

# 麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合（MR） ワクチンによる抗体反応からみた今後の 麻疹および風疹対策

三重県小児科医会

庵原 俊昭・中野 貴司・落合 仁・渡辺 正博  
二井 立恵・伊佐地真知子

日本小児科医会会報 別刷  
第39号（2010）

# 麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合（MR） ワクチンによる抗体反応から見た今後の 麻疹および風疹対策

三重県小児科医会

庵原 俊昭\*<sup>1</sup>・中野 貴司\*<sup>1</sup>・落合 仁\*<sup>2</sup>・渡辺正博\*<sup>3</sup>・二井 立恵\*<sup>4</sup>・伊佐地真知子\*<sup>4</sup>

## 抄 録

1歳時に麻疹ワクチン・風疹ワクチンを受けた世代は、自然感染世代よりも麻疹抗体価および風疹抗体価が低値である。麻疹ウイルス野生株・風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、ワクチン世代に麻疹風疹混合（MR）ワクチン追加接種が必要であり、ワクチン接種時の抗体価に応じて効果的な免疫応答が認められる。なお、麻疹ワクチン・風疹ワクチン接種率向上により、麻疹・風疹の血清疫学は変化しており、変化に応じた麻疹および風疹対策の構築が必要である。

キーワード：麻疹，風疹，血清疫学，MRワクチン，麻疹排除

## はじめに

麻疹，風疹ともに多くの人が免疫を持つと流行の抑制，さらには野生株の排除が可能な感染症である。現在，フィンランドや米国では麻疹ウイルスと風疹ウイルス野生株が排除されている<sup>1,2)</sup>。世界保健機関（WHO）はパンアメリカ地域に続いて，2010年までにヨーロッパ地域と地中海地域で，2012年までに日本が属する西太平洋地域で麻疹ウイルス野生株の排除を目指している<sup>3)</sup>。麻疹ウイルス野生株の排除を達成するためには，麻疹の集団免疫率である90～95%を越える高い接種率で麻疹ウイルスを含むワクチン（MCV）を2回接種する必要がある<sup>4,5)</sup>。

わが国では，1978年から1歳児を対象に麻疹ワクチン定期接種が開始され，1989年から1994年まで麻疹ムンプス風疹（MMR）混合ワクチンが定期接種として併用され，1994年から1歳児を対象に風疹ワクチン定期接種が開始された。この結果，2008年12月末の時点で，わが国の30歳未満は麻疹ワクチン接種世代であり，18歳未満は風疹ワクチン接種世代である。今回，MRワクチン2回接種の必要性を明らかにするために，麻

疹および風疹の血清疫学とMRワクチン接種による抗体反応について検討を行った。

## 対象および方法

### 1. 成人の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の血清疫学の検討

対象は平成19年度，20年度の国立病院機構三重病院の採用者および転勤者のうち，麻疹，風疹，ムンプス，水痘の抗体価測定に同意が得られた65人である。血清抗体は，麻疹はマイクロ中和（mNT：判定基準は100%細胞変性効果抑制）法，風疹は赤血球凝集抑制（HI）法，ムンプスは酵素免疫法（EIA），水痘は免疫付着赤血球凝集（IAHA）法で測定した。なお，血清抗体価は2を底とする対数に変換すると正規分布するため，2を底とする対数に変換後平均抗体価を比較検討した。

### 2. 2期接種対象者，3期接種対象者および思春期（19～23歳）の麻疹，風疹抗体価とMRワクチン接種による抗体反応の検討

対象は2期接種対象者75人，3期接種対象者69人，思春期59人である。保護者または本人の同意後に，MRワクチン（ミールビック®）接種前および接種4週後に血清を採取し，EIA法にて血清抗体価を測定した。

統計学的検討は，ANOVA検定，t検定，クラスカル・ウォリス検定，マン・ホイットニ検定を用いて行った。

Toshiaki Ihara（\*<sup>1</sup>国立病院機構三重病院小児科）  
〒514-0125 三重県津市大里窪田町357

\*<sup>2</sup>落合小児科，\*<sup>3</sup>すずかこどもクリニック，\*<sup>4</sup>白子クリニック小児科

表1 年代群別のMRMV平均抗体価

	方法	平均抗体価 (2 <sup>n</sup> )			P value
		20歳代(37)	30歳代(13)	40歳代(15)	
麻疹	mNT	3.76±1.94	5.38±2.10	6.87±1.55	<0.0001
風疹	HI	5.92±1.36	5.69±2.02	6.53±1.60	0.3208
ムンプス	EIA	2.85±1.15	3.05±0.90	3.03±0.90	0.7584
水痘	IAHA	4.76±2.05	4.69±1.31	5.00±1.13	0.8748

MRMV：麻疹・風疹・ムンプス・水痘，mNT：マイクロ中和法，HI：赤血球凝集抑制法，EIA：酵素免疫法，IAHA：免疫付着赤血球凝集法

## 結 果

### 1. 成人の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の血清疫学 の検討

年代群別の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の平均抗体価を表1に示した。麻疹においては，20歳代の平均抗体価は40歳代の平均抗体価と比べると約3管（8倍）低く，30歳代の平均抗体価と比べると約1.6管（3倍）低い結果であった（ $P<0.0001$ ，ANOVA検定）。一方，風疹，ムンプス，水痘においては年代群別の平均抗体価に有意な差は認められなかった。

麻疹において年代群別の平均抗体価に差が認められた要因を明らかにするために，麻疹ワクチン歴および既往歴が明らかな22人を対象に平均抗体価を比較検討したところ，ワクチン歴群の平均抗体価は既往歴群の平均抗体価と比べ有意に低値であった（表2； $P=0.0042$ ， $t$ 検定）。

### 2. 2期接種対象者，3期接種対象者および思春期 (19~23歳)の麻疹，風疹抗体価とMRワクチン 接種による抗体反応の検討

MRワクチン接種前の年齢群別麻疹抗体価には有意な差を認めなかったが（ $P=0.88376$ ，クラスカル・ワーリス検定），風疹抗体価では有意な差が認められた（図1； $P=0.00230$ ，クラスカル・ワーリス検定）。風疹抗体価を年齢群別に比較すると，2期接種群と3期接種群には有意な差はなかったが（ $P=0.15828$ ，マン・ホイットニ検定），2期接種群，3期接種群ともに思春期群と比べ有意に低値であった（それぞれ $P=0.03541$ ， $P=0.00044$ ）。

MRワクチン接種による麻疹および風疹抗体価の上昇率を，2倍以上，1.5倍～2倍，1.5倍以下の3群に分けて比較した。麻疹における2倍以上の上昇率，1.5倍～2倍上昇率は，2期接種群ではそれぞれ59人（78.7%），5人（6.7%），3期接種群ではそれぞれ54人

表2 ワクチン歴による麻疹抗体価の比較

ワクチン歴	例数	平均抗体価 (2 <sup>n</sup> )	P value
あり	18	3.56±1.65	
なし	4	6.50±0.58	0.0042

（79.4%），6人（8.8%），思春期群ではそれぞれ38人（64.4%），12人（20.3%）と，年齢群別の上昇率割合に差を認めなかった（ $P=0.15510$ ，クラスカル・ワーリス検定）（図2）。一方，風疹では2倍以上の上昇率，1.5倍～2倍上昇率は，2期接種群ではそれぞれ43人（57.3%），11人（14.7%），3期接種群ではそれぞれ36人（52.2%），21人（30.4%）であったのに対し，思春期群ではそれぞれ13人（22.0%），5人（8.5%）と，2期接種群および3期接種群に比べ有意に低率であった（それぞれ $P<0.0001$ ， $P<0.0001$ ，マン・ホイットニ検定）。

## 考 察

国立病院機構三重病院では，平成2年から同意が得られた採用者および転勤者の麻疹，風疹，ムンプス，水痘の抗体価を測定し，感受性者にワクチン接種を行っている<sup>6)</sup>。平成19年度・20年度の測定者において，麻疹では年代群別の平均抗体価に有意の差が認められたが，定期接種が行われていないムンプス，水痘，1994年以前は中学生女子にワクチン接種を行っていた風疹ではこのような傾向は認められなかった<sup>7)</sup>。今回成人の麻疹，風疹血清抗体測定は，それぞれmNT法とHI法を用い，2期接種群，3期接種群および思春期の麻疹，風疹血清抗体測定はEIA法と，測定方法は異なるものの，麻疹においては2期接種群，3期接種群，思春期および20歳代群の抗体価は，30歳代群，40

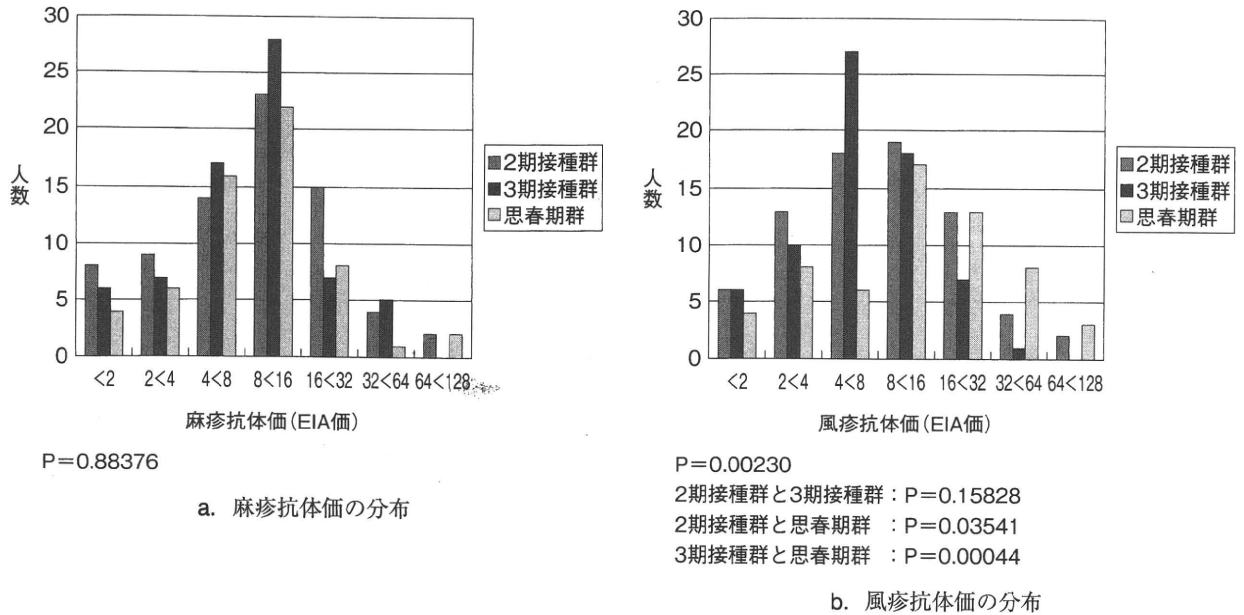


図1 年齢群による麻疹抗体価および風疹抗体価の分布

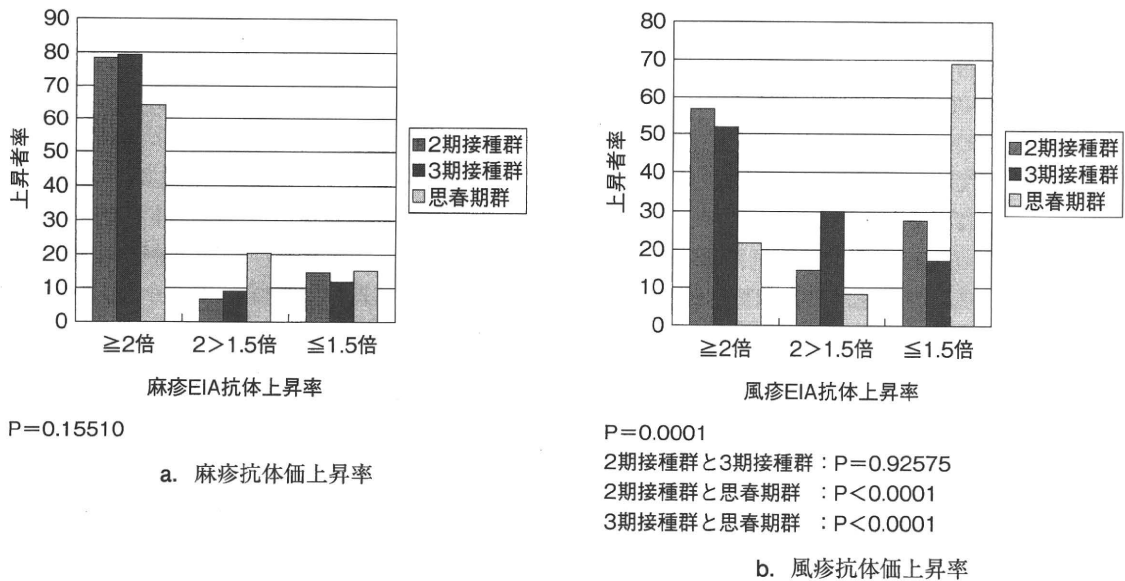


図2 年齢群ごとのMRワクチン接種による抗体上昇者率

歳代群の抗体価より低く、風疹においては2期接種群、3期接種群の抗体価は、思春期、20歳代群、30歳代群、40歳代群の抗体価よりも低値であった。

一般にワクチン接種により誘導される抗体価は、自然感染により誘導される抗体価よりも低値である<sup>8)</sup>。20歳代の平均麻疹中和抗体価が低い要因を明らかにするために、麻疹ワクチン歴による抗体価を比較したところ、麻疹ワクチン歴群の平均中和抗体価は、自然感染群の1/8であり、麻疹ワクチン歴が20歳代群以下の

年齢層の平均麻疹中和抗体価低値に関与していると推察された。

MRワクチン接種による抗体反応をみても、麻疹においては、2期接種群、3期接種群、思春期ともに80%以上の方が1.5倍以上の抗体上昇を認めたのに対し、風疹においては1.5倍以上の抗体上昇を認めたのは、2期接種群72.0%、3期接種群82.6%、思春期群30.5%と、思春期群は有意に低率であった。この結果は、麻疹においては思春期以下の年齢層すべてが、風疹に

においては2期接種群と3期接種群が、MRワクチン接種により抗体反応を認める低い抗体レベルの人の割合が高いことを示していると推察された。

わが国の麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン定期接種導入時期から考えると、2008年12月末時点における30歳未満は1歳時に麻疹ワクチンを受けた世代であり、18歳未満は1歳時に風疹ワクチンを受けた世代である。今回の結果から、定期接種導入が麻疹および風疹血清疫学に大きな影響を及ぼし、また、麻疹ワクチン、風疹ワクチンの定期接種導入により、三重県では麻疹および風疹の大きな流行がなく、流行によるブースターを受けていないことが示された。

2008年から5年間の時限措置で、18歳以下の年齢層を対象にMRワクチン3期、4期接種が行われている。今回の検討で、30歳未満の麻疹ワクチン接種世代が保有する抗体価は、30歳以上群と比較して有意に低値であった。わが国が麻疹ウイルス野生株排除を目指すならば、麻疹抗体価が低い30歳未満の人にも麻疹ワクチン追加接種が勧められ、麻疹ウイルス野生株の排除と同時に風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、MRワクチン接種の方がより実際的と思われた。

今回、30歳未満群の麻疹抗体価が低いことを示したが、この結果は、麻疹移行抗体価が低下し、一旦麻疹が流行すると乳児が麻疹を発症するリスクが高いことを示している<sup>9)</sup>。今後麻疹ワクチン接種世代が出産する機会が増えるにつれ、麻疹流行時には乳児に麻疹ワクチンを接種するなど、血清疫学にあった麻疹対策を構築する必要がある。また、20歳代は献血する機会が多い世代である。この世代の麻疹抗体価を考えると、今後本邦で製造される $\gamma$ グロブリン製剤の麻疹抗体価が以前のロットと比較して低下する可能性がある。麻疹予防における $\gamma$ グロブリン使用方法についても再検討する必要があると推察された。

## ま と め

1歳時に麻疹ワクチンおよび風疹ワクチンを受けた世代は、自然感染世代よりも麻疹抗体価および風疹抗体価が低値である。麻疹ウイルス野生株および風疹ウイルス野生株の排除を目指すならば、この世代にも麻疹風疹混合(MR)ワクチンの追加接種が必要である。また、血清疫学の変化に応じた麻疹および風疹対策の構築が必要である。

## 文 献

- 1) Peltola H, et al : The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *N Engl J Med* 331 : 1397-1402, 1994
- 2) Plotkin SA, Reef SE : Rubella vaccine. In *Vaccines*, eds by Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit P. 5th eds. Saunders, Philadelphia, 735-771, 2008
- 3) 砂川富作:WHOの麻疹排除計画. *小児科臨床ピクシス* 4 : 142-143, 2008
- 4) 庵原俊昭:麻疹, 風疹, ムンプスワクチンの現状. *メディカル・サイエンス・ダイジェスト*34 : 448-451, 2008
- 5) 中山哲夫:ワクチンの現状と将来. 3. 麻疹. *ウイルス* 59 : 257-266, 2009
- 6) 庵原俊昭:麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. *医療* 60 : 483-488, 2006
- 7) Ihara T : The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. *Vaccine* 27 : 3234-3236, 2009
- 8) van den Hof S, et al : Comparison of measles virus-specific antibody titers as measured by enzyme-linked immunosorbent assay and virus neutralizing assay. *Vaccine* 21 : 4210-4214, 2003
- 9) 佐藤 弘他:0歳児における麻疹の発生状況および免疫保有状況. *病原微生物検出情報* 30 : 31-32, 2009

Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

B. 感染症

ムンプス

Mumps

庵原俊昭\* IHARA Toshiaki

1. 疾患の概要

ムンプスはパラミクソウイルス科ブラウイルス属に属するムンプスウイルスの全身性感染症である。上気道で増殖したウイルスが、ウイルス血症により全身の親和性臓器に運ばれ、そこで増殖して臨床症状が出現する(図)。潜伏期間は通常16~18日間である。

ムンプスの特徴的な臨床像は48時間以上持続する急性耳下腺腫脹である。多くは顎下腺、舌下腺も腫脹する。全年齢の顕性感染率は70%であるが、3歳以下では不顕性感染率が高く、4歳を超えると顕性感染率が90%以上となる<sup>1)</sup>。一般に年少児が罹患すると軽症だが、思春期以降に罹患すると耳下腺腫脹期間が長くなり、合併症の発症率が高くなる。ムンプスの合併症には、髄膜炎、脳炎、精巣炎、卵巣炎、乳腺炎、めまい、難聴、頸部前胸部腫脹などがある(表1)。精巣炎、卵巣炎、乳腺炎は思春期以降に発症する合併症である。脳炎と難聴は予後の悪い合併症である。妊婦が第1三半期にムンプスに罹患すると、約25%に自然流産が認められるが、ムンプスウイルスと関連する

表1 ムンプス自然感染の症状とワクチンの副反応

症状	自然感染	ワクチン
耳下腺炎	70%	3%
無菌性髄膜炎		
細胞増多	50%	不明
症候性	3~10%	1/1,000~10,000
脳炎	0.02~0.3%	0.4/1,000,000
難聴	1/400~20,000	1/6,000,000~8,000,000
睾丸炎	25%**†	ほとんどなし*
両側腫脹	10%**	ほとんどなし
乳腺炎	15~30%**	ほとんどなし
卵巣炎	5%**	ほとんどなし
痔炎	4%**	ほとんどなし

第1三半期の妊婦が罹患すると1/4は自然流産する。  
\*詳細な頻度は不明,\*思春期以降の頻度(小児ではまれ),†ムンプス睾丸炎発症者の1.5%に睾丸癌発症  
(庵原俊昭:日本臨牀65:s380,2007を引用一部改変)

先天奇形は認められていない。ときに、ムンプス流行時に唾液腺腫脹を伴わずにムンプスウイルスによる髄膜炎や難聴を発症することがある。

2. 確定診断はどのように行うか

ムンプス流行時期に急性耳下腺腫脹を認めるときは多くはムンプスであり、非流行時期に認める急性耳下腺腫脹はムンプス以外の原因によるものである。ムンプスの診断には疫学的関連性が大切である。

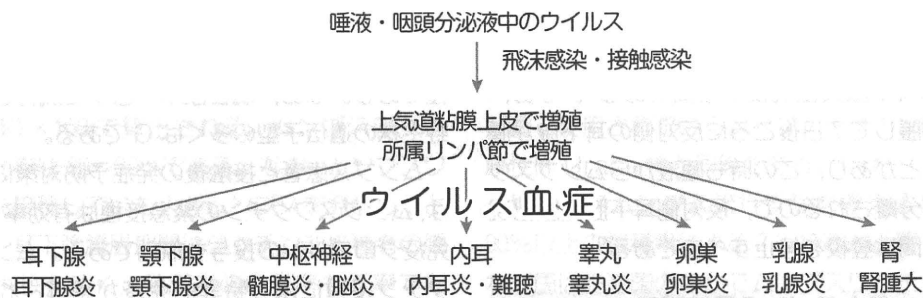


図 ムンプスウイルスの体内での増殖動態

Key words: ムンプス, ムンプスワクチン, 急性耳下腺腫脹, ワクチン不全, 髄膜炎

\*国立病院機構三重病院小児科 [〒514-0125 津市大里窪田町357]

TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994 E-mail: ihara@mie-m.hosp.go.jp



ムンプスの確定診断（実験室診断）には、酵素免疫法（EIA）を用いて血清 IgM 抗体を測定する。ムンプス初感染の多くは、耳下腺腫脹時期にはムンプス IgM 抗体も IgG 抗体も検出されるが、ムンプス IgG 抗体は低値である。ムンプスワクチン後の 2 次性ワクチン不全や再感染では、ときに IgM 抗体が検出されることはあるが、EIA-IgG 抗体は 25.8 EIA 価以上の高値である<sup>1)</sup>。唾液からのウイルス分離や、polymerase chain reaction (PCR) 法や loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によるムンプスウイルス RNA の検出も診断に有用である。髄膜炎を合併したときは髄液からのウイルス分離やウイルス RNA 検出が診断に有用である。

急性期と回復期（発症 2 週以降）の血清を用いて、IgG 抗体の陽転化または有意上昇も診断に有用である。有意上昇の基準は測定誤差以上の上昇であり、EIA-IgG 抗体では 2 倍以上、赤血球凝集抑制法 (HI) や中和法 (NT) では 2 管 (4 倍) 以上の上昇である。

### 3. ファーストラインの治療戦略

ムンプスウイルスに効果がある抗ウイルス薬はないので、保存的に治療する。耳下腺の痛みが強いときは鎮痛剤を使用し、痛みのために水分の摂取が困難なときは輸液を行う。髄膜炎合併により頭痛や嘔吐が強いときは、髄液を採取し、圧を下げると症状が軽快することがある。精巣炎に対しては、鎮痛剤の投与と局所の冷却が行われている。

ムンプスによる登校停止期間は、日本では耳下腺腫脹が消失するまでであるが、米国での登校停止期間は耳下腺炎出現後 5 日間である<sup>3)</sup>。なお、片側が腫脹して 7 日後ごろに反対側の耳下腺が腫脹することがあり、この時も唾液からムンプスウイルスが分離されるので、反対側耳下腺腫脹出現後も 5 日間は登校を停止すべきである<sup>4)</sup>。

### 4. ファーストラインの予防戦略

#### 1. 予防の流れと効果のエビデンス（表 2）

ムンプス予防対策の基本はムンプスワクチン接種である。日本では星野株と鳥居株の 2 種類が市

表 2 日本のムンプス流行とムンプス対策

ムンプス流行	<ul style="list-style-type: none"> <li>日本ではムンプスワクチンが任意接種のため、4 年ごとに大きな流行がある。</li> <li>ムンプスワクチンを 2 回定期接種をしている国では流行が抑制されているが、ときに大学生や成人に流行を認める。</li> <li>現在欧米、日本で主に流行している野生株の遺伝子型は G である。</li> </ul>
ムンプスワクチン	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jeryl-Lynn 株の遺伝子型は A, Urabe 株, 星野株, 鳥居株の遺伝子型は B である。</li> <li>日本のムンプスワクチンの有効率は 80~90% であり、株による差は認められていない。</li> <li>家族内でのムンプス患者接触後の緊急接種の効果は高くない。</li> <li>ムンプスワクチン後 3 週間以内に急性耳下腺腫脹を発症した場合は、唾液からのウイルス分離またはウイルス核酸の検出を行い、由来株を同定する。</li> </ul>
ムンプス抗体	<ul style="list-style-type: none"> <li>ムンプスの免疫状態を調べる抗体測定方法は EIA-IgG である。</li> <li>ムンプス再感染、ワクチン不全を疑うときは、EIA-IgM 抗体と EIA-IgG 抗体を測定する。</li> </ul>
EIA: 酵素免疫法	

販されている。わが国のムンプスワクチンの有効率は 80~90% であり、株による差は認められていない<sup>1)</sup>。日本では任意接種であるため 4 年ごとに流行を認めているが、ムンプスワクチンの 1 回定期接種が行われている国では患者数が 90% 減少し、2 回定期接種を行っている国では患者数が 99% 減少している。欧米の多くの先進国は 2 回接種である。なお、現在欧米や日本で流行している野生株の遺伝子型の多くは G である。

ムンプス患者と接触後の発症予防対策については、ムンプスワクチンの緊急接種は有効率が低く、免疫グロブリンの投与も無効である。ムンプスワクチン接種により特異的免疫が誘導される時期が、麻疹ワクチンや水痘ワクチンよりも遅いこと、免疫グロブリンに含まれるムンプス抗体価が麻疹抗体価よりも低値であることが関係していると考えられている。

## 2. 実際の投与方法

1歳以降の小児を対象に0.5 mL皮下接種する。保育園や幼稚園などの集団生活に入る前に接種が勧められる。また、ムンプス既往歴およびワクチン歴がない思春期以降の人には、男女にかかわらず接種が勧められる。ワクチン接種前に免疫の有無を確認するために抗体測定を希望する場合は、EIA-IgGで測定する。ほかのムンプス抗体測定方法の感度はEIAに比べて低率である。成人に接種しても副反応が増加することはないし、免疫がある人に接種しても副反応は増加しない。

## 3. 投与後の経過観察

ムンプスワクチンによる耳下腺腫脹(3%)や髄膜炎(1/1,000~10,000接種)の合併は、ワクチン接種後18~21日に認められるので、少なくとも接種後21日間の経過観察が必要である。ムンプスワクチン後の精巣炎、脳炎、難聴はきわめてまれである(表1)。なお、ムンプス流行時期にムンプスワクチンを接種し、15日以内に耳下腺腫脹を認めたときは、野生株の感染による臨床症状である<sup>2)</sup>。唾液を採取し、耳下腺腫脹をきたした由来株を同定すべきである。

## 4. 判定効果の時期と判定のしかた

ワクチン接種4~6週後に血清抗体価をEIA-IgGで測定すると、ムンプスワクチン接種による効果が判定できるが、ムンプスワクチン接種後の抗体陽転率は90~95%であり、一般に接種後の抗体価測定は行っていない。

ワクチンの臨床上的効果は、園や学校においてムンプス流行に遭遇したときムンプスが発症するかどうかで判定される。ワクチンの有効率は(1-ワクチン接種者の発症率/ワクチン非接種者の発症率)×100で算出される。ムンプスワクチンの有効率は80~90%である。なお、ムンプスワクチンを接種していた人がムンプスを発症したとしても、耳下腺腫脹期間はワクチン非接種者の腫脹期間よりも短く、髄膜炎の合併率も低率である<sup>1)</sup>。ワクチンの効果を検討するためには、流行時の疫学的検討が大切である。

## 5. ワクチン投与時の問題点

ムンプスワクチンは生ワクチンであるので、免

疫不全者および妊婦は接種不適当者である。また、37.5℃以上の発熱者も接種不適当者である。ムンプスワクチンはニワトリ胎児細胞を用いてウイルス増殖が行われているが、含まれるオボアルブミンの濃度は1 ng以下である。卵によるアナフィラキシーを発症させる濃度は600 ng/dose以上であるので、現行のムンプスワクチンを卵アレルギーの人に接種してもアナフィラキシーを発症させる危険性はない。

ムンプスワクチンはムンプスが流行すると接種希望者が増加するため、ムンプス流行時のほうがワクチン接種後の耳下腺腫脹者の頻度が増加する<sup>2)</sup>。ワクチン後の臨床反応を認めたときは、接種したワクチンのメーカーと相談し、臨床症状を出現させた由来株を同定すべきである。

## 5. ファーストラインが無効・効果不十分の時の予防戦略

ムンプスワクチンの接触後の発症予防効果は、麻疹ワクチンや水痘ワクチンと比較すると効果は乏しいが、園や学校でのムンプス流行時に流行を早期に抑制する唯一の方法は、ムンプス既往歴およびワクチン歴がない児にムンプスワクチンを接種することである。

世界で多く使用されているムンプスワクチン株であるJeryl-Lynn株は少し病原性を減弱させすぎ(overattenuation)の可能性が指摘されている。実際2回の定期接種を受けた成人においてもムンプス発症が認められている<sup>5)</sup>。わが国で開発されたUrabe株は、Jeryl-Lynn株と比べると免疫原性は優れているが、無菌性髄膜炎の副反応発症率はJeryl-Lynn株よりも高率である<sup>6)</sup>。わが国で使用されているムンプスワクチン株の免疫原性はUrabe株と同等である。

地域でのムンプス流行排除を考えるならば、90%以上の接種率による2回接種が必要である。わが国は先進国のなかでムンプスワクチンの定期接種が行われていない唯一の国である。なお、世界でムンプス野生株の排除を宣言した国はフィンランドだけである。

Ⅲ. 疾患に対する薬剤の選び方・使い方と注意

文献

- 1) 庵原俊昭, 落合 仁: ムンプス—再感染と vaccine failure. 小児内科 **41**: 1012-1016, 2009
- 2) 庵原俊昭: ワクチンで予防可能な疾患の病原診断とその読み方 3: ムンプス. 小児科 **50**: 15-21, 2009
- 3) AAP: Mumps. In American Academy of Pediatrics: Red Book, 28th ed, Elk Grove Village, IL, pp 468-472, 2009
- 4) 庵原俊昭: ムンプス感染対策: 診断・登校登園停止期間・ムンプスワクチン. 小児臨 **60**: 2215-2221, 2007
- 5) CDC: Mumps outbreak—New York, New Jersey, Quebec, 2009. MMWR **58**: 1270-1274, 2009
- 6) Bonnet M, Dutta A, Weinberger C, et al: Mumps vaccine virus strain and aseptic meningitis. Vaccine **24**: 7037-7045, 2006

\* \* \*

感染症・予防接種レター(第52号)

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会では「感染症・予防接種」に関するレターを毎号の小児保健研究に掲載し、わかりやすい情報を会員にお伝えいたしたいと存じます。ご参考になれば幸いです。

日本小児保健協会予防接種・感染症委員会

委員長 庵原 俊昭 副委員長 岡田 賢司 宇加江 進 古賀 伸子 住友眞佐美  
菅原 美絵 多屋 馨子 馬場 宏一 三田村敬子

ワクチンと免疫

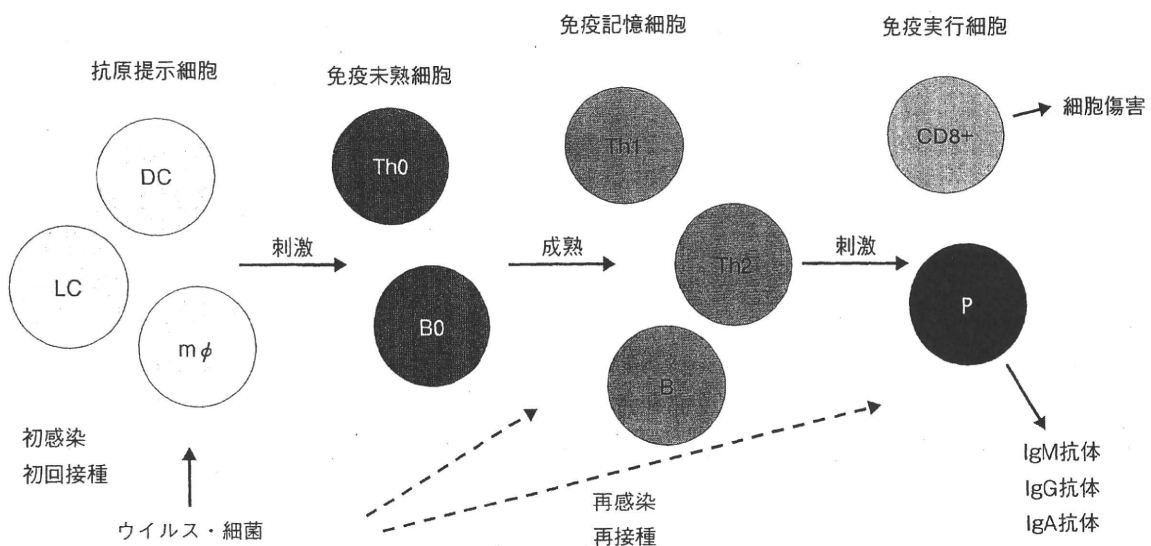
はじめに

適切な抗原で作成されたワクチンを接種すると、まず各種サイトカインの誘導を含めた自然免疫が働き、同時に特異的細胞性免疫や抗体などの獲得免疫が誘導される。スケジュールから外れたとき、基礎疾患を有する者にワクチンを接種するときなどは、免疫の知識が必要になる。本稿ではワクチンと免疫について解説する。

1. 免疫プライミングとブースティング

免疫に関係する細胞群には、抗原提示細胞、免疫未熟細胞、免疫記憶細胞、免疫実行細胞が

ある。抗原提示細胞は、接種されたワクチン抗原を認識すると同時に免疫未熟細胞に刺激を与え、免疫未熟細胞を免疫記憶細胞に成熟させる働きがある(図1)<sup>1,2)</sup>。成熟した免疫記憶細胞は免疫実行細胞を刺激し、抗体を産生させ、特異的細胞性免疫を誘導する。免疫未熟細胞を成熟させ免疫記憶細胞を誘導し、免疫実行細胞により抗体を産生させる段階が免疫プライミングであり、誘導された免疫記憶細胞を刺激し、免疫実行細胞の数を増加させ、抗体を更に高める段階がブースティングである。免疫実行細胞は刺激がないと数は減少するが、一度誘導された免疫記憶細胞は喪失しないため、DPT ワクチ



DC: 樹状細胞, LC: ランゲルハンス細胞, mφ: マクロファージ, P: プラズマ細胞, Th0: 未熟ヘルパーT細胞, Th1: 1型ヘルパーT細胞, Th2: 2型ヘルパーT細胞, B0: 未熟B細胞, B: B細胞, CD8+: CD8+T細胞

- 1) 一度免疫記憶細胞が誘導されると、抗体価が陰転化しても1回の接種で二次免疫応答が起こる
- 2) 記憶B細胞の誘導には4~6ヵ月が必要なため、追加接種(ブースティング)は初回接種後4~6ヵ月以降に行う

図1 感染・ワクチンと特異免疫の誘導

ン, 日本脳炎ワクチンなどの不活化ワクチンで, 1 期初回終了後の追加接種を忘れたときは, 数年後でも気がついたときに 1 回追加接種をすれば免疫ブースティングが誘導される。スケジュールから外れたとき, 不活化ワクチンでは必要な接種回数を接種することが基本である。

### 2. 生ワクチンとキラーT細胞 (CD8<sup>+</sup>細胞) の誘導

感染からの回復に CD8<sup>+</sup>細胞が必要な感染症である麻疹, 水痘, ムンプス, 風疹などでは, CD8<sup>+</sup>細胞が誘導できる生ワクチンの接種が必須である。生ワクチンを接種すると, MHC クラス I が関係する抗原提示細胞が働き CD8<sup>+</sup>細胞が誘導される。なお, 不活化ワクチンや結合型ポリサッカライドワクチンでは特異的細胞性免疫は誘導できるが, 誘導できるのは MHC クラス II が関係する CD4<sup>+</sup>細胞だけである。

### 3. 抗体レベルとブースター

抗体を持っている人に生ワクチンを接種すると, 接種を受けた人の抗体価に応じて抗体のブースターがかかる人とかからない人がいる。生ワクチンを接種して抗体のブースターがかかるとは, 接種したワクチン株が増殖した結果である。低い抗体価だと, 接種されたウイルスが増殖して抗体のブースターが誘導され, 高い抗体価では接種したウイルスが増殖しないため抗体のブースターが誘導されない。麻疹と風疹では, 発症予防レベルやブースターがかからないレベル (感染予防レベル) は示されているが (表 1)<sup>3)</sup>, 水痘やムンプスでは発症予防レ

ベルや感染予防レベルは未確定である。なお, 年齢が低いほど感染予防に必要な抗体価が高く (高い抗体価でもブースターがかかる), 成人は小児よりも低い抗体レベルで感染が予防される<sup>4)</sup>。

不活化ワクチンでも抗体価が低いと抗体のブースターがかかるが, 抗体価が高いとブースターがかかりにくい。また, インフルエンザ 2009 (H1N1) pdm ウイルスワクチンの臨床研究結果から, 不活化ワクチンでは一度ブースターが誘導されると, 3 週間後に追加接種しても抗体の更なる上昇は認められない<sup>1)</sup>。免疫寛容が働くためと考えられている。

### 4. 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

感染防御には, 抗体で表わされる液性免疫だけではなく, 細胞性免疫や粘膜免疫も関与している。しかし, 細胞性免疫や粘膜免疫の測定は手間がかかるため, 測定が容易な抗体で感染防御力を示している (表 2)<sup>5)</sup>。表 2 で示す抗体価は, 多くの人の発症を予防する抗体価であり, 曝露されたウイルス量が多いときは, 発症予防には高い抗体価が必要である。また, 全身感染症では, 感染を受けると同時に免疫の二次応答も始まるため, 相対的に低い抗体価で発症を予防できるが, 局所性感染症では, 感染による二次免疫応答が始まるまでに症状が出現するため, 発症予防のためには比較的高い抗体価が必要である。インフルエンザで HI 抗体価 40 倍は 50% の人の, 160 倍は 90% 以上の人の発症を予防する抗体価である<sup>6)</sup>。また, 麻疹抗体 120 mIU/ml や風疹抗体 4 ~ 15 IU/ml は 95% 以上の人の発症予防レベルである。発症者と密接に接触する機会が多い医療従事者は, 曝露されるウイルス量が多い危険性があり, 発症予防のために表 1 で示す抗体価よりも高い抗体価が必要である。

### 5. ワクチンと Low Responder (低反応者)

ワクチンを接種しても一部の人では発症予防レベルの抗体価が誘導できないことがある。このような人は Low Responder (低反応者) と呼ばれ, 遺伝的因子が関係している。接種時の抗体価が表 2 に示した発症予防レベル以下で

表 1 麻疹・風疹の発症予防レベル・感染予防レベル

測定方法	抗体価		
	陽性	発症予防	感染予防
<b>麻疹</b>			
文献 (IU/ml)		≥120~200	≥500~1,000
NT (倍)	2	≥4	≥32
PA (倍)	16	≥64	≥512
EIA (EIA 価)	2.0	≥4.0	≥16.0
HI (倍)	8	≥8	≥16
<b>風疹</b>			
文献 (IU/ml)	4	≥4~10	≥15~25
LA (IU/ml)	4	≥10	≥15~25
HI (倍)	8	≥16	≥32
EIA (EIA 価)	2.0	≥5.0	≥7.5~12.5

表2 代表的なワクチン予防可能疾患の発症予防レベル

ワクチン	抗体測定方法	必要な抗体価
ジフテリア	中和	0.01~0.1IU/ml
A型肝炎	EIA	10mIU/ml
B型肝炎	EIA	10mIU/ml
Hib 結合型	EIA	0.15 µg/ml
インフルエンザ	HI	40倍
日本脳炎	中和	10倍
麻疹	マイクロ中和	120mIU/ml
ムンプス		未確定
百日咳	EIA (PT)	5単位
肺炎球菌	EIA, opsonophagocytosis	0.20~0.35 µg/ml (小児), 8倍
ポリオ	中和	4~8倍
狂犬病	中和	0.5IU/ml
ロタウイルス		未確定
風疹	免疫沈降	10~15IU/ml
破傷風	中和	0.1IU/ml
水痘	FAMA, gp ELISA	64倍, 5 IU/ml*
黄熱	中和	5倍

Plotkin SA : Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17 : 1055-1065.

\*参考値

あっても、麻疹ワクチンや風疹ワクチンを追加接種したとき抗体価が発症予防レベル以上に賦活されない場合がある。低い抗体価でも他の免疫機能が働き、接種されたウイルスが体内で増殖しなかったためと考えられ、理論上抗体価が発症予防レベル以下でも発症しない人である。

不活化ワクチンであるHBワクチンでもLow Responderは認められる。3回接種しても抗体が陽性にならない(HBs抗体<10mIU/ml)場合は、プライミングしたワクチンと異なる遺伝子型で製造されたワクチンで4回目を接種すると抗体価が上昇することがある。4回接種しても抗体価が上昇しない人は、HBウイルスが感染しにくい人である。

#### まとめ

ワクチンと免疫について解説した。不活化ワクチンではプライミングとブースティングが大切である。また、発症予防は測定が容易な抗体で評価されているが、細胞性免疫や粘膜免疫も関与しており、抗体価が低くても発症が予防さ

れる人は存在する。

#### 文献

- 1) 庵原俊昭. 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザA (H1N1) 2009ワクチンの今後. ウイルス 2010 ; 60 : 69-78.
- 2) 中山哲夫. ワクチンと免疫. 小児科臨床ピクシス 2008 ; 4 : 14-17.
- 3) Ihara T. The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 2009 ; 27 : 3234-3236.
- 4) 庵原俊昭. 麻疹風疹混合 (MR) ワクチン—麻疹ウイルス野生株排除を目指して—. 小児科診療 2009 ; 72 : 2281-2286.
- 5) Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. Clin Vaccine Immunol 2010 ; 17 : 1055-1065.
- 6) Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : 401-409.



#### IV. 參考資料





## Contents

385 Pertussis vaccines:  
WHO position paper

## Sommaire

385 Note de synthèse:  
position de l'OMS concernant  
les vaccins antioquelucheux

## Pertussis vaccines: WHO position paper

In accordance with its mandate to provide guidance to Member States on health-policy matters, WHO issues a series of regularly updated position papers on vaccines and combinations of vaccines against diseases that have an international public health impact. These papers are concerned primarily with the use of vaccines in large-scale immunization programmes; they summarize essential background information on diseases and vaccines, and conclude with WHO's current position on the use of vaccines in the global context. The papers have been reviewed by a number of experts within and outside WHO, and since 2006 they have been reviewed and endorsed by the WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. The position papers are designed for use mainly by national public-health officials and managers of immunization programmes. However, they may also be of interest to international funding agencies, the vaccine manufacturing industry, the medical community, scientific media and the public.

This document incorporates the most recent developments in the field of pertussis vaccines and replaces the position paper published in the *Weekly Epidemiological Record* in January 2005. Footnotes provide a limited number of core references; abstracts of these references as well as a more comprehensive reference list can be found at <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Grading tables that assess the quality of scientific evidence for key conclusions are also available through this link and are referenced in the position paper.

## Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins antioquelucheux

Conformément à son mandat qui est de fournir des recommandations aux États Membres sur les questions de politique de santé, l'OMS publie une série de notes de synthèse régulièrement actualisées sur les vaccins et les associations vaccinales utilisés contre des maladies qui ont des répercussions sur la santé publique internationale. Ces notes portent essentiellement sur l'utilisation des vaccins dans le cadre de programmes de vaccination à grande échelle; elles récapitulent les informations générales essentielles relatives aux maladies et aux vaccins et présentent en conclusion la position actuelle de l'OMS concernant l'utilisation de ces derniers dans le contexte mondial. Ces notes ont été soumises à un certain nombre d'experts, au sein même et en dehors de l'OMS et, depuis 2006, sont examinées et approuvées par un groupe stratégique consultatif d'experts de l'OMS sur la vaccination. Ces notes de synthèse sont principalement destinées aux responsables nationaux de la santé publique et aux administrateurs des programmes de vaccination. Toutefois, elles peuvent également présenter un intérêt pour les organismes internationaux de financement, les fabricants de vaccins, la communauté médicale, les médias scientifiques et le grand public.

Le présent document incorpore les avancées les plus récentes dans le domaine des vaccins antioquelucheux et remplace la note de synthèse publiée en janvier 2005 dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. Les notes de bas de page renvoient à un nombre limité de références bibliographiques centrales; des résumés de ces dernières ainsi qu'une liste bibliographique plus complète sont disponibles à l'adresse suivante: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpaper/en/index.html>.

Ce lien donne également accès à des tableaux de notation permettant d'évaluer la qualité des données scientifiques ayant mené à des conclusions importantes, tableaux qui sont référencés dans la note de synthèse.

WORLD HEALTH  
ORGANIZATION  
Geneva

ORGANISATION MONDIALE  
DE LA SANTÉ  
Genève

Annual subscription / Abonnement annuel  
Sw. fr. / Fr. s. 346.–

10.2010  
ISSN 0049-8114  
Printed in Switzerland

## Background

### Public-health aspects

Pertussis (whooping cough) is an important cause of death in infants worldwide, and continues to be a public-health concern even in countries with high vaccination coverage. Estimates from WHO suggest that in 2008 about 16 million cases of pertussis occurred worldwide, 95% of which were in developing countries, and that about 195 000 children died from this disease.<sup>1</sup> Pertussis is caused by the bacterium *Bordetella pertussis* which is transmitted from infected to susceptible individuals through droplets. In its early catarrhal stage, pertussis is highly communicable, with a secondary attack rate of up to 90% among nonimmune household contacts. Untreated patients may be contagious for 3 weeks or more following the onset of typical coughing attacks, although communicability diminishes rapidly after the catarrhal stage. Chronic carriers of *B. pertussis* are uncommon.

Before vaccines became widely available, pertussis was one of the most common childhood diseases worldwide. Following large-scale vaccination during the 1950s and 1960s, a dramatic reduction (>90%) in incidence and mortality of pertussis was observed in the industrialized world. Pertussis vaccine (combined with diphtheria toxoid and tetanus toxoid) has been part of WHO's Expanded Programme on Immunization since its inception in 1974, and in 2008 about 82% of all infants worldwide received 3 doses of pertussis vaccine. WHO estimates that in 2008 global vaccination against pertussis averted about 687 000 deaths.

Whereas little is known about the duration of protection following pertussis vaccination in developing countries, several studies in the industrialized world show that protection wanes after 4–12 years.<sup>2</sup> Pertussis is increasingly reported in older children, adolescents and adults. A serological study from the United States showed that 21% (95% confidence interval [CI], 13–32%) of adults with prolonged cough (lasting >2 weeks) had pertussis.<sup>3</sup>

Adolescents and adults are significant sources of transmission of *B. pertussis* to unvaccinated young infants. A study conducted in Canada, France, Germany and the United States showed that when pertussis occurred in infants, household members – primarily parents – were the source of *B. pertussis* in 76–83% of cases.<sup>4</sup> Similar findings have been reported from Brazil<sup>5</sup> and Australia.<sup>6</sup> The shift towards an increase in pertussis incidence

## Considérations générales

### Les aspects liés à la santé publique

La coqueluche est une cause importante de mortalité infantile dans le monde et reste un problème de santé publique, même dans les pays où la couverture vaccinale est élevée. Les estimations de l'OMS laissent à penser qu'en 2008 il y aurait eu près de 16 millions de cas de coqueluche dans le monde, dont 95% dans les pays en développement, et qu'environ 195 000 enfants seraient décédés de cette maladie.<sup>1</sup> La coqueluche est due à *Bordetella pertussis*, une bactérie transmise à des sujets sensibles par le biais des gouttelettes respiratoires de personnes infectées. Dans sa phase catarrhale initiale, la coqueluche est extrêmement contagieuse et le taux d'atteinte secondaire peut atteindre 90% chez les contacts familiaux non immuns. Les malades non traités peuvent être contagieux pendant au moins 3 semaines une fois que les quintes de toux caractéristiques se sont installées, mais la contagiosité diminue rapidement après la phase catarrhale. Les porteurs chroniques de *B. pertussis* sont rares.

Avant que les vaccins ne deviennent largement disponibles, la coqueluche faisait partie des maladies infantiles les plus courantes partout dans le monde. La vaccination à grande échelle pratiquée dans les années 1950 à 1960 a conduit à une réduction spectaculaire (>90%) de l'incidence de la coqueluche et de la mortalité due à cette maladie dans le monde industrialisé. Le vaccin anticoquelucheux (associé à des anatoxines diphtériques et tétaniques) fait partie du Programme élargi de vaccination de l'OMS depuis sa création en 1974 et, en 2008, près de 82% de tous les nourrissons du monde recevaient 3 doses de vaccin anticoquelucheux. L'OMS estime qu'en 2008, la vaccination contre la coqueluche a permis d'éviter environ 687 000 décès dans le monde.

Alors qu'on sait peu de choses de la durée de protection conférée par la vaccination anticoquelucheuse dans les pays en développement, plusieurs études réalisées dans les pays industrialisés montrent que cette protection décline au bout de 4 ans, et ce pendant 8 ans.<sup>2</sup> On notifie de plus en plus de cas de coqueluche chez les grands enfants, les adolescents et les adultes. Une étude sérologique réalisée aux États-Unis a montré que 21% (intervalle de confiance [IC] à 95%: 13%–32%) des adultes présentant une toux prolongée (durant >2 semaines) étaient atteints de coqueluche.<sup>3</sup>

Les adolescents et les adultes constituent des sources de transmission importantes de *B. pertussis* pour les jeunes nourrissons non vaccinés. Ainsi, une étude effectuée en Allemagne, au Canada, aux États-Unis et en France, a montré que lorsqu'une coqueluche apparaît chez un nourrisson, ce sont les membres de la famille et en premier lieu les parents qui sont à l'origine de la contamination par *B. pertussis* dans 76 à 83% des cas.<sup>4</sup> Des résultats analogues ont été rapportés au Brésil<sup>5</sup> et en Australie.<sup>6</sup> L'évolution à la hausse

<sup>1</sup> Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.

<sup>2</sup> Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58–S61.

<sup>3</sup> Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

<sup>4</sup> Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.

<sup>5</sup> Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027–1028.

<sup>6</sup> Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116–121.

<sup>1</sup> Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.

<sup>2</sup> Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58–S61.

<sup>3</sup> Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

<sup>4</sup> Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.

<sup>5</sup> Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027–1028.

<sup>6</sup> Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116–121.