

## 特集

## 予防接種のこれから

各論：主なワクチンの現状と  
問題点

## 6) 百日咳ワクチン\*

岡田 賢司\*\*

**Key Words** : diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine (DtaP), tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap)

## はじめに

2013年(平成25年)4月の予防接種法改正では、DTP/DTに関しては特別な改正は行われなかったが、思春期・成人百日咳や重症百日咳対策など百日咳感染症に対して残された課題は多い。

わが国で世界に先駆け開発された無細胞百日咳ワクチンは、ジフテリア・破傷風トキソイドと混合され、DTaP(diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis)三種混合ワクチンとして、1981年に導入された。ワクチン接種率向上に伴い、乳幼児の百日咳患者報告数は激減したため、世界でもこの有効性と安全性が評価され、広く使われるようになった。

国内外で、年長児・思春期・成人の百日咳が増えてきたことから、百日咳ワクチンの改良が求められている。米国および日本の現状と対策をまとめた。

世界に先駆け日本で開発された  
無細胞百日咳ワクチン(DTaP)(図1)

わが国の百日咳患者数は、ワクチンが導入される前は年間約10万人の報告があり、約10%の高い死亡率であった。1950年百日咳菌を培養後

不活化したワクチン(全菌体ワクチン: whole cell vaccine)接種が開始された。1958年にはジフテリアトキソイドと混合され、ジフテリア・百日咳2種混合ワクチン(DP)として広く接種された。百日咳患者数および死亡者数は着実に減少し、1972年には全国の届出患者数は人口10万人あたり0.26と世界で最も少なくなった。ただ、菌体成分の一部を含んでいたことから、稀に脳症など重篤な副反応があり、改良が望まれていた。1974年12月および1975年1月に不幸にも2例の接種後の死亡事故が起こり、当時の厚生省は百日咳ワクチンの接種を一時中止した。2か月後に接種開始年齢をそれまでの生後3~6か月から生後24~48か月に引き上げ接種を再開したが、副反応への不安から接種率は10%以下と低迷した。届出患者数は、1979年は1972年と比較して約50倍以上に急増し、百日咳による死亡者数も年間30~40名に達した。ワクチンの副反応への不安から接種率が低下し、百日咳の再流行が起こり、ワクチンの有効性が再認識されるとともに、より副反応の少ないワクチン開発が求められた。

副反応の少ないワクチン開発には、副反応惹起成分および感染防御抗原の研究が不可欠であった。これらの研究は、当時の国立予防衛生研究所(現: 国立感染症研究所)の佐藤らを中心に精力的に進められ、1975年厚生省改良百日咳ワクチン研究班が組織され、国内のワクチン製造機関も参加し、感染防御抗原および副反応誘導物質の解明に

\* Pertussis vaccine.

\*\* Kenji OKADA, M.D., Ph.D.: 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野(〒814-0193 福岡県福岡市早良区田村2-15-1); Section of Pediatrics, Department of Medicine, Fukuoka Dental College, Fukuoka 814-0193, JAPAN

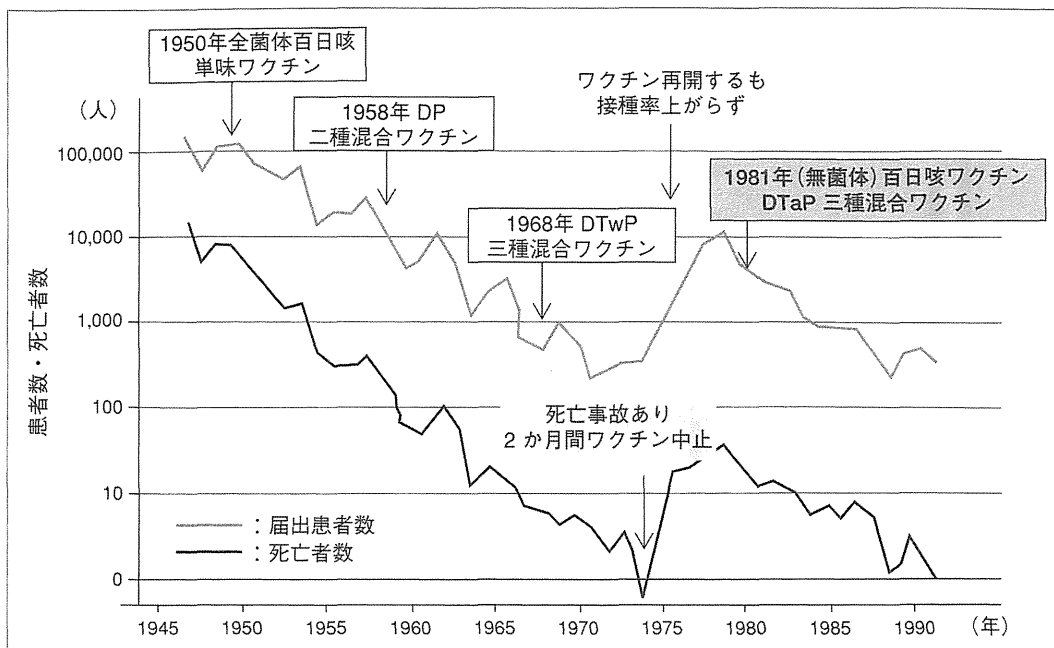


図1 日本での百日咳患者の推移とその要因

1974年岐阜, 1975年名古屋でDPTワクチン接種後に死亡者が発生した。1975年2月厚生省はDPTワクチンを中止した。1975年4月集団は2歳以降を条件(紛れ込み防止)に再開したが, 接種率は上がらなかった。1981年無菌体(acellular)ワクチンを導入し, 発熱が減少した。

(国立感染症研究所感染症情報センター公表の定点当たりの百日せき患者報告より作図)

取り組んだ。百日咳菌培養上清から硫酸分画および蔗糖密度勾配遠心を用いて内毒素を中心としたpyrogen除去に成功した。さらに, HA活性画分[この中に百日咳毒素(pertussis toxin; PT)と繊維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin; FHA)が含まれていた]が回収され, この画分が感染防御画分と解明された。このような国内の英知を結集した結果, 百日咳菌から感染防御抗原だけを分離・精製し, 菌体を含まない新しい成分ワクチン(無細胞百日咳ワクチン; acellular pertussis vaccine; aP)の開発<sup>9)</sup>に結びついた。従来のジフテリア・破傷風トキソイドと混合した現行の沈降精製三種混合ワクチン(DTaP)として1981年から世界に先駆け接種が開始された。

米国では, 日本からの百日咳ワクチン原液と米国製ジフテリア・破傷風ワクチンと混合した三種混合ワクチンとして1992年1月から米国内で接種することが認可された。日本で開発されたワクチン(日本国特許1111937号)が海外へ出る初めての偉業であった。

### 百日咳患者報告数および年齢

DTaPワクチン開始後の感染症発生动向調査における定点あたりの百日咳累積患者報告数を示す(図2)。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。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5月を中心に過去10年にない多くの患者が報告された。

近年, 小児科定点から報告される患者年齢に相対的な変化が認められる。2000年は乳児が46.7%, 1歳18.1%, 2~3歳13.5%と3歳までが約80%を占め, 20歳以上の割合は2.2%であった。しだいに20歳以上の割合が増加してきた。2002年4.0%であったが, 2004年9.5%, 2006年24.3%, 2008年36.7%, 2009年40.5%, 2010年48.2%となった。2011年からは, 相対的に20歳以上は減

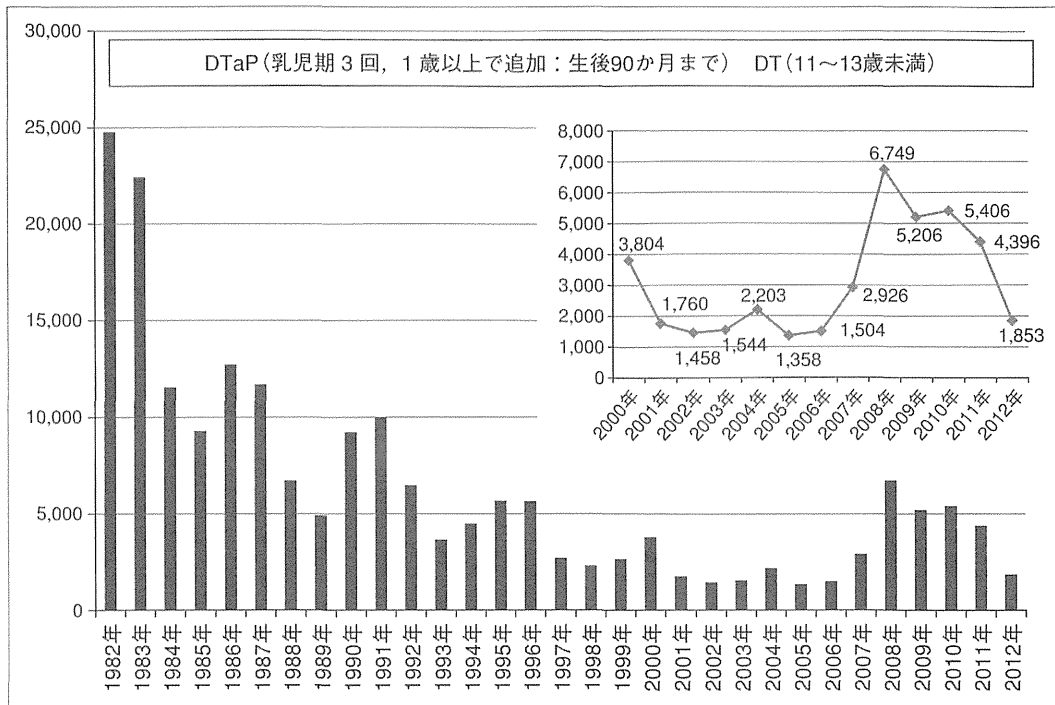


図2 百日咳累積患者数(1982~2012年)[IDWRより作図(2013/1/12)]

少してきたが、0歳および10~14歳群が増加し2012年にはそれぞれ17.1%までに達した(図3)<sup>2)</sup>。

この報告は、小児科定点医療機関からの報告であることに注意が必要である。思春期・成人症例を把握していくためには、百日咳は内科を含めた報告システムが必要である。

#### わが国と諸外国における DTP/DTワクチン接種プログラム

わが国で開発された小児へのDTaPワクチンは、高い有効性と安全性で小児の百日咳、ジフテリア、破傷風患者数は低く抑えられてきた。一方、思春期・成人の百日咳は気づかれなことが多く、乳幼児の感染源になっていることが世界的に問題となっている。対策として、思春期・成人への追加接種が実施されている(表1)。欧米では、DTaPを幼児期後半や学童期に5回目の接種を行っている国がある。さらに、10歳代にジフテリアと百日咳の抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合Tdap(tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis)ワクチンが新たに開発された。米国では2006年1月から11~13歳児へTdに

替えて、このTdapワクチン接種を推奨している<sup>3)</sup>。

日本では現在でも、百日咳に乳児期早期に感染し、死亡あるいは後遺症を残す報告は続いている。感染源と推定された乳児周囲の思春期・成人への対策が喫緊の課題である。このため、日本ワクチン学会の成人百日咳ワクチン推進ワーキンググループおよび厚生科学研究の研究班(神谷班・岡部班)でDT接種時期におけるDTaP接種の免疫原性および安全性を検討した<sup>4)</sup>。DT 0.1 ml接種群、DTaP 0.2 ml接種群およびDTaP 0.5 ml接種群の3群に分け、2期接種の対象年齢である11~12歳児へ接種した。ジフテリアおよび破傷風に対する追加効果をDTワクチンとの非劣性を検証すること、および百日咳ワクチンの追加効果と安全性を解析した。ジフテリアおよび破傷風に対する追加効果は、DTaP 0.2 ml接種群およびDTaP 0.5 ml接種群は、DT 0.1 ml群と同等(非劣性)であり、百日咳に対しては新たに追加免疫効果が賦与できることが立証できた。安全性に関して、重篤な副反応はDT接種群およびDTaP接種群とも認められなかった。局所反応は、DTaP 0.5 ml接種群の出現率はDT 0.1 ml接種群および

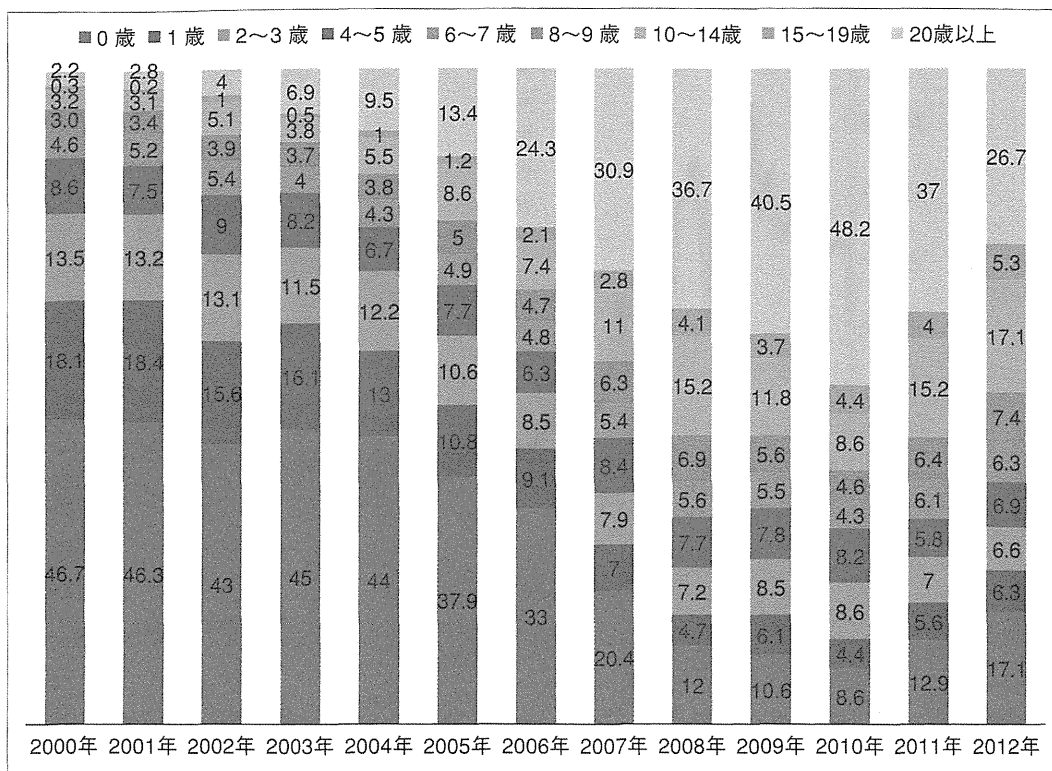


図3 百日咳年齢・年齢別割合(2000~2012年)

[国立感染症研究所. 感染症週報(IDWR)およびワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除, およびワクチンで予防可能疾患の疫学ならびにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究(岡部班)報告書]

表1 欧米での百日咳ワクチンが6回以上の国々と推奨されている接種年齢

国	回数	種類	接種年齢			
			乳児	1~5歳	6~9歳	10歳以上
Austria	5回以上	aPV	2~3~4か月	12か月		13歳(以後10年ごと; 65歳以上は5年ごと)
Canada	6回	aPV	2~4~6か月	18か月 4歳		14歳. すべての州ではない
Germany	6回	aPV	2~3~4か月 11か月	5歳	9歳	ハイリスク者(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)に追加接種
USA	6回	aPV	2~4~6か月	15か月 4歳		11歳

(Pertussis immunization in adolescents and adults. Hot Topics in Infection and Immunity in Children IV. 2008. pp. 72-97より著者訳)

DTaP 0.2 ml接種に比較して高かった。

現在の2期接種で, DTを現行DTaPに変更することで, 百日咳に対する新たな追加免疫効果が確認され, 思春期・成人の百日咳コントロールに有効な手段であると考えられる。

### 成人へのDTaPワクチン接種

若年成人(医学部学生; 平均年齢19.4歳)におけるDTaPワクチン接種の安全性と免疫応答を調査

した<sup>5)</sup>。ワクチン接種前にPT抗体価で層化無作為割り付けを行い, 接種量を0.2 mlと0.5 mlの2群に分けて上腕皮下に接種した。接種後7日間の症状出現状況(体温, 発赤, 腫脹, 痛み, 熱感, かゆみ, 全身症状)を記録した。接種4週後に採血し, 接種前後の血清で同時に百日咳・ジフテリア・破傷風抗体価を測定した。

免疫原性については, 接種後の抗体価上昇は, いずれの抗体価も0.5 ml接種群が有意に高かった

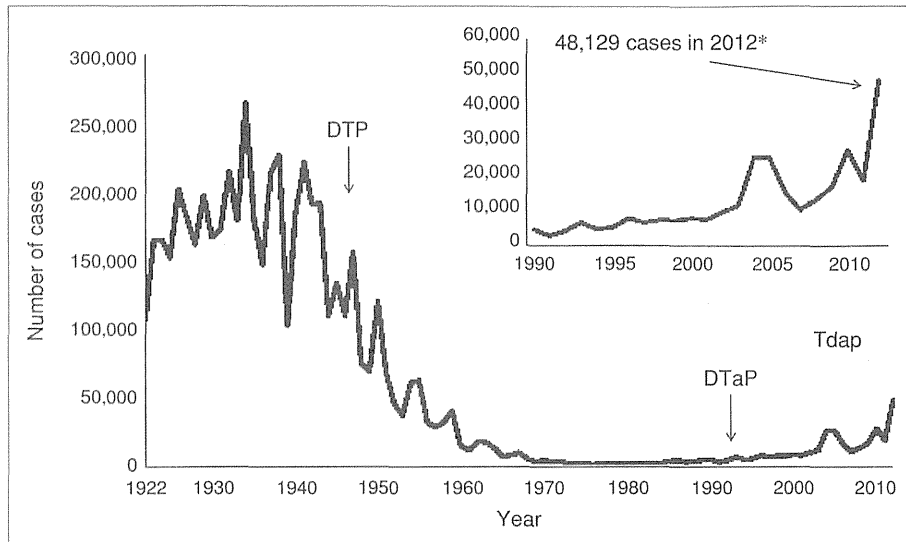


図4 Reported Pertussis Cases : 1922~2012\*

\* 2012 data are provisional and subject to change

[SOURCE : CDC, National Notifiable Diseases Surveillance System, Supplemental Pertussis Surveillance System and passive reports to the Public Health Service (1922-1949)]

が、追加効果率は、0.2 ml群と0.5 ml群ともに100%であり、差はなかった。副反応の出現率に両群で差はなかった。高度の局所反応の出現頻度は0.5 ml群が高かったが、治療を要するほど重篤なものはなかった。

抗体持続の観点からは、若年成人へのDTaPワクチン接種は0.5 mlが適している可能性がある。このコホートで、両群の抗体持続も検討している。

### 今後の百日咳対策

#### 1. 報告体制の改正

現行の感染症法では、百日咳は5類感染症定点把握疾患に分類され、全国約3,000か所の小児科定点から毎週報告されている。小児科定点からの報告であるため、思春期・成人・高齢者症例の把握が十分でなく、国内の実態を反映していない。国内で開発されたDTaPワクチンの評価のためにも、疫学情報は不可欠である。診断方法の明確化とともに報告体制の改正が喫緊の課題の一つと考えられる。

#### 2. 成人百日咳対策：ワクチンの改良

米国では、過去50年間でみても最近の流行規模は最大である(図4)<sup>6)</sup>。1950年代、全菌体百日咳ワクチンを含んだ三種混合ワクチン(DTwP)が

導入され百日咳患者数は著明に減少したが、1982年頃から少しずつ上昇し始めた。2005年と2010年には大きな流行が認められ、2012年も流行が全米各地で報告されている。

この増加の原因がいくつか考えられている<sup>7)</sup>。百日咳の本態であるPTや菌の接着因子(pertactinやfimbriae)の遺伝子に変異が起こっているため、現行のDTaPの効果低下している可能性が指摘されている。

さらに、DTaP接種後の獲得抗体の持続が、DTwP接種後と比較して減衰が早いのではないかと考察されている。

これまで、世界中で百日咳感染制御に大きな役割を果たしてきたわが国で開発されたDTaPであるが、世界からは、有効性の評価指標を検討し再評価を行い、アジュバントや組成の見直しを求められている。

#### 3. 新生児・乳児の重症化対策：妊婦へのワクチン接種

2000~2011年の米国の乳児における百日咳症例数は年平均2,746例、入院1,217例、死亡18例であった。表2に米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数を示す。米国では、DTaPは生後2か月からの接種が行われているが、生後2か

表 2 米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数(1980~2009年)

年齢群	1980~1989年 <sup>1</sup>	1990~1999年 <sup>1</sup>	2000~2009年 <sup>2</sup>
0~1 か月	38	68	152
2~3 か月	11	16	23
4~5 か月	5	5	2
6~11か月	7	4	1
1~4 歳	13	2	2
5~10歳	1	6	3
11~18歳	0	0	3
18歳以上	1	2	8
計	77*	103	194

\* Includes one case with unknown age. <sup>1</sup> Vitek CR, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 628. <sup>2</sup> National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009. (ACIP Meeting February 2011)

月未満の死亡例が多い。2000~2009年では約80% (152/194)が生後2か月未満であった。

このため、2012年10月米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices ; ACIP)は、百日咳による乳児の罹患率および死亡率の低減を目的に、すべての妊婦を対象にTdap接種を勧告した<sup>8)</sup>。

ACIPは妊娠期間中または分娩直後のTdap接種による防御効果について2011年勧告時のモデルを再評価している。妊婦へのTdap接種により発症は906例、入院は462例、死亡は9例予防できると推計された。一方、分娩後のTdap接種では549例の発症、219例の入院、3例の死亡を予防するにとどまった。Tdapは妊娠期間中いつでも接種可能であるが、ACIPは出生児に高い抗体価を付与することが期待される第3妊娠期に接種を行うべきと結論づけている。ただ、このような勧告がなされているにもかかわらず、妊婦のTdap接種率はわずか2.6%であったため、今回、妊娠ごとのTdap接種を勧告した<sup>9)</sup>。

国内でも新生児・乳児の重症百日咳例は報告されているが、その実態は不明である。報告体制の整備とともに、わが国でも妊婦への百日咳ワクチン接種も検討する時期にきている。

## 文 献

- 1) 佐藤勇次, 佐藤博子. 百日せきワクチン. 国立予防衛生研究所学友会・編. ワクチンハンドブック, 東京:丸善;1994. pp. 59-70.
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター. 予防接種

で予防可能な疾患の年齢群階級別報告数2012年. ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究. 平成24年度総括・分担研究報告書(大石班). 2013. pp. 222-3.

- 3) Recommended childhood and adolescent immunization schedule- United States, 2006. *Morb Mortal Wkly Rep* 2006 ; 54 : Q1.
- 4) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, et al. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine* 2010 ; 28 : 7626.
- 5) Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, et al. Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults : an open randomized controlled trial in Japan. *Clin Vaccine Immunol* 2013 ; 20 : 1799.
- 6) Acosta A. Update: Pertussis Epidemiology. 2013 June 19. Available from : URL : <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-jun-2013/02-Pertussis-Acosta.pdf>.
- 7) Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012 ; 129 : 968.
- 8) Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR* 2012 ; 61 : 468. Available from : URL : [http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6125a4.htm?s\\_cid=mm6125a4\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6125a4.htm?s_cid=mm6125a4_w).
- 9) Liang JL. Updated Tdap vaccine recommendations for pregnant women. *MMWR* 2013 ; 62 : 131. Available from : URL : <http://www.cdc.gov/vaccines/ed/ciinc/downloads/2013-03-21/Liang-tdap-2013-03-21.pdf>.

# 予防接種行政

OKADA KENJI

岡田賢司

●福岡歯科大学全身管理・医歯学部門総合医学講座小児科学分野

**要旨** 新しいワクチンが導入され、ワクチンギャップが少しずつ解消されてきた。それに伴い予防接種関連の法律も改正された。本稿では、改正された内容をまとめた。

## はじめに

予防接種関連法令とその内容を示す(表1)。予防接種法には、対象疾病や、実施は市町村が行うことが規定されている。このため、国内ならどこでも接種ができるようにするには、国会に法案を提出し審議する必要がある。予防接種施行令(政令)にはワクチンの接種対象年齢や被害救済の内容が含まれ、省令にその請求方法などが規定されている。

平成25年3月1日に国会に提出された「予防接種法の一部を改正する法律(改正予防接種法)」が3月29日に成立し、4月から施行された。改正の概要をまとめた。

## ■予防接種法の改正の概要(表2)<sup>1)</sup>

### ①予防接種の総合的な推進を図るための計画の策定(表3)

厚生労働省において予防接種に関する基本的な計画を策定し、取り巻く状況の変化や施策の効果への評価等を踏まえ、少なくとも5年に一度検討し、必要に応じ計画を変更する。

### ②定期接種の対象疾病見直し

これまでの定期一類疾病の名称を「定期A類疾病」とし、Hib感染症、小児の肺炎球菌感染症

およびヒトパピローマウイルス感染症が追加された。また、定期二類疾病を「定期B類疾病」とし、新たなワクチンの開発や感染症のまん延の状況に柔軟に対応できるよう、政令で疾病を追加できるとされた。

### ③副反応報告制度の法定化(図1)

現在実施している副反応報告制度を法律上位置づけ、医療機関から厚生労働大臣への報告が義務化された。

### ④評価・検討組織への付議

厚生労働大臣は、予防接種施策の立案に当たり、専門的な知見を要する事項について、評価・検討組織(厚生科学審議会に設置)に意見を聴かなければならないとなった。

## ■予防接種法施行令と厚生科学審議会令の一部を改正する政令

### 1. 予防接種法施行令の一部を改正する政令<sup>2)</sup>

- ① Hib感染症、小児用肺炎球菌感染症、ヒトパピローマウイルス感染症(以下、3疾患)の定期の対象年齢が定められた。
- ② BCGの対象年齢が「生後6月に至るまで」から「生後1歳に至るまで」に変更された。
- ③ 日本脳炎の積極的勧奨の差し控えへの対応とし

表1 予防接種関連法令とその内容

	法令	内容
法律	予防接種法	法大綱, 市区町村長が実施, 対象疾病など
政令	予防接種法施行令	接種年齢, 救済の内容など
省令	予防接種法施行規則	医師の協力, 救済の請求方法など
	予防接種実施規則	医師の協力, 接種方式 (接種間隔, 接種回数, 接種量など)
通知	事務次官通知	予防接種法の一部を改正する法律の施行について
	局長通知	予防接種の実施について予防接種実施要領
	課長通知	具体的な接種方法, 注意事項

表2 予防接種法改正の概要

1. 改正の背景

- 先進諸国と比べて公的に接種するワクチンの種類が少ない, いわゆるワクチン・ギャップの問題の解消や, 予防接種施策を総合的かつ継続的に評価・検討する仕組みの構築等のため, 予防接種制度について幅広い見直しを行う必要がある。
- 予防接種施策の総合的な推進を図るため, 平成24年5月に厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会で取りまとめた「予防接種制度の見直しについて (第二次提言)」を踏まえ, 定期接種の対象疾病の追加等所要の措置を講ずるもの。

2. 改正の概要

(1) 予防接種の総合的な推進を図るための計画の策定

- 予防接種施策の総合的な推進を図るため, 厚生労働大臣は, 「予防接種の総合的な推進を図るための計画」を策定することとする。
- 予防接種を取り巻く状況の変化や施策の効果への評価等を踏まえ, 少なくとも5年に一度検討し必要に応じ計画を変更するものとする。

(2) 定期接種の対象疾病の追加

- 一類疾病はA類疾病, 二類疾病はB類疾病に変更。
- 定期接種の対象疾病として, A類疾病にHib感染症, 小児の肺炎球菌感染症及びヒトパピローマウイルス感染症を追加する。
- B類疾病について, 新たなワクチンの開発や感染症のまん延に柔軟に対応できるよう, 政令で対象疾病を追加できることとする。

(3) 副反応報告制度の法定化

- 予防接種施策の適正な推進を図るため, 今まで実施してきた副反応報告制度を法律上に位置付け, 医療機関から厚生労働大臣への報告を義務化する。
- 医療機関からの報告に関する情報整理及び調査については, (独)医薬品医療機器総合機構に行わせることができることとする。
- 厚生労働大臣は, 報告の状況について(4)の評価・検討組織に報告し, その意見を聴いて, 必要な措置を講ずるものとする。

(4) 評価・検討組織への付議

- 厚生労働大臣は, 予防接種施策の立案に当たり, 専門的な知見を要する事項について, 評価・検討組織 (厚生科学審議会に予防接種・ワクチン分科会を設置) に意見を聴かなければならないこととする。

3. 施行期日

- 平成25年4月1日 [一部の経過措置規定は公布の日 (25年3月30日)]

厚生労働省第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000030o0g-att/2r98520000030o2v.pdf>

て, 特例対象者に, 平成7年4月2日~5月31日に生まれた者を追加して, 「平成7年4月2日~平成19年4月1日生まれの者」とされた。

2. 厚生科学審議会令の一部を改正する政令<sup>2)</sup>  
 評価・検討組織も改編された (図2)。従来の感染症分科会が廃止され, 予防接種部会を分科会に



表3 予防接種基本計画の策定

経緯

先進諸国と比べて公的に接種するワクチンが少ない、いわゆる「ワクチン・ギャップ」の問題の解消をはじめとして、予防接種制度について幅広い観点からの見直しを求められた。

このため、平成24年5月の予防接種部会の第二次提言を踏まえ、予防接種法において、「厚生労働大臣が予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進を図るための計画を策定することとする」等所要の措置を講じることにより、予防接種のあり方について総合的な見直し<sup>\*</sup>を図ることとした。

※予防接種・ワクチン分科会において、少なくとも5年ごとを目途に見直しを検討。

予防接種基本計画の策定について

- ・予防接種・ワクチン分科会において、予防接種の総合的かつ計画的な推進を図るための計画を検討・提案する。
- ・具体的には平成25年中に予防接種基本方針部会と研究開発及び生産・流通部会において原案を検討し、予防接種・ワクチン分科会の確認を得ながら、平成25年末までに成案を得る。
- ・厚生労働省は予防接種・ワクチン分科会の提案を踏まえ、予防接種基本計画を策定する。

予防接種基本計画の項目（予防接種法により規定）

- ①予防接種に関する総合的かつ計画的な推進に関する基本的な方向
- ②国、地方公共団体その他関係者の予防接種に関する役割分担に関する事項
- ③予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に係る目標に関する事項
- ④予防接種の適正な実施に関する施策を推進するための基本的事項
- ⑤予防接種の研究開発の推進及びワクチンの供給の確保に関する施策を推進するための基本的事項
- ⑥予防接種の有効性及び安全性の向上に関する施策を推進するための基本的事項
- ⑦予防接種に関する国際的な連携に関する事項
- ⑧その他予防接種に関する施策の総合的かつ計画的な推進に関する重要事項

厚生労働省第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

[http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=146406&name=2r98520000030o56\\_1.pdf](http://www.mhlw.go.jp/file.jsp?id=146406&name=2r98520000030o56_1.pdf)

- ・予防接種制度上の副反応報告と薬事制度上の副作用等報告を厚生労働省に一元化し、医療機関の報告事務を簡素化。
- ・報告を受けた副反応報告の個別事例について、厚生労働省が医薬品医療機器総合機構に情報整理および調査を委託。
- ・厚生科学審議会が薬事・食品衛生審議会と連携して副反応報告にかかわる評価を行った上で、厚生労働省が必要な措置を行う。

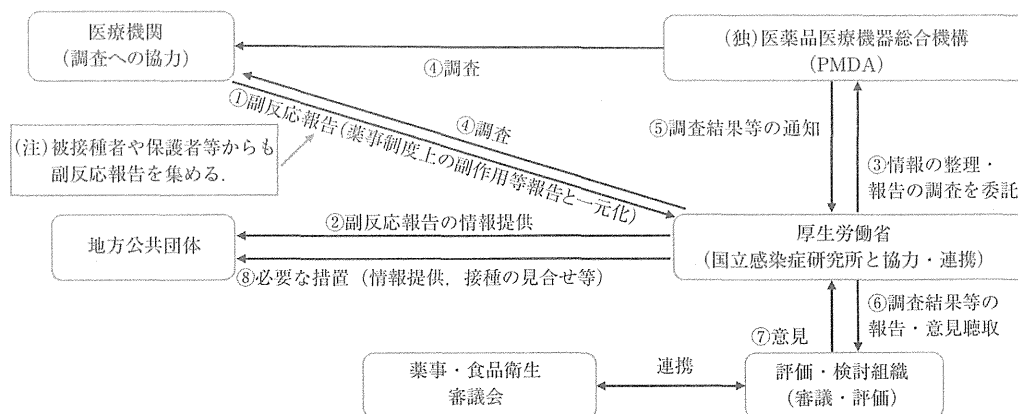


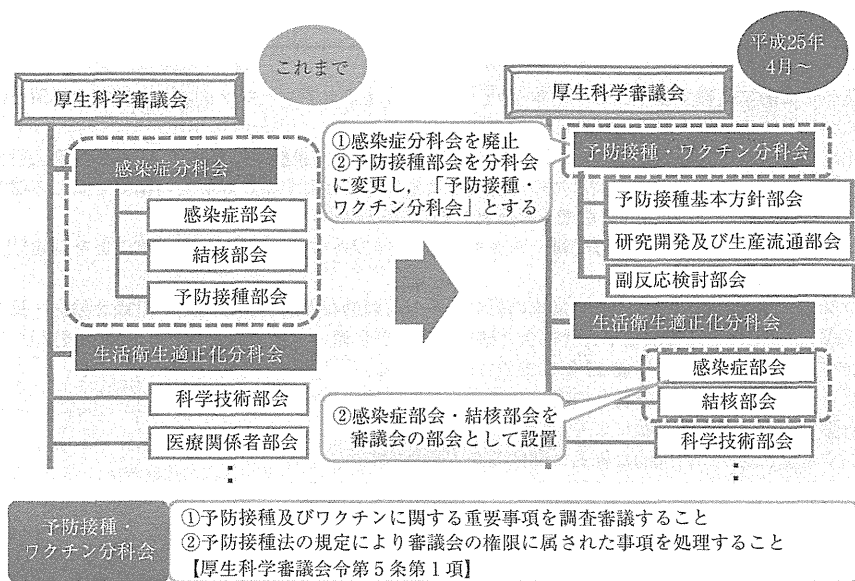
図1 副反応報告の義務化

厚生労働省第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000030o0g-att/2r98520000030o2v.pdf>

変更し、予防接種・ワクチン分科会とし、予防接種およびワクチンに関する重要事項が調査審議される。さらに3つの部会が設置された。予防接種

基本方針部会では、予防接種およびワクチンに関する重要事項を調査審議する。研究開発及び生産・流通部会では、ワクチンの研究開発および生



第12回厚生科学審議会資料、平成25年2月5日

図2 感染症分科会の廃止および予防接種・ワクチン分科会の設置

産・流通に関する重要事項を調査審議する。副反応検討部会では、予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議する。

## ■ 予防接種施行規則と実施規則の一部を改正する省令

### 1. 予防接種施行規則の一部を改正する省令<sup>2)</sup>

- ① 個別予防接種推進指針を定める疾病は麻疹、結核およびインフルエンザとする。
- ② 長期療養疾病等により定期的予防接種を受けることができなかつた者に対する救済措置として、Hib ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの上限年齢が設定された（特別の事情がなくなった日から起算して2年を経過するまでの間で、上限は10歳に達するまでの間）。
- ③ 市長村長による結核の被接種者数の報告廃止。
- ④ 予防接種済証の様式変更：改訂前の予防接種済証は、なお効力を有し、旧様式による用紙は当分の間、取り繕って使用することができる。
- ⑤ 病院もしくは診療所の開設者または医師が報告すべき対象疾病ごとの症状と接種からの期間を

規定した。また、「予防接種後副反応報告書」を用いて、規定事項を厚生労働大臣に報告することが義務化された。

### 2. 予防接種実施規則の一部を改正する省令<sup>3)</sup>

- ① Hib ワクチンおよび小児の肺炎球菌ワクチンは接種開始年齢ごとの接種方法（接種量，間隔，回数），ヒトパピローマウイルスワクチンは2価，4価ワクチンそれぞれの接種方法（接種量，間隔，回数）が規定された。
- ② 3 ワクチン（Hib ワクチン，肺炎球菌ワクチン，ヒトパピローマウイルスワクチン）について，規定の間隔の間に，発熱や急性疾患等のやむを得ない事情により，定期接種を受けることができなかつた者については，その要因が解消された後，対象期間内に速やかに接種したときは定期の間隔とみなすことができるようになった。
- ③ 3 ワクチンにかかわる特例として，平成22年11月26日～平成25年3月31日までの接種歴についても定期の予防接種としてみなし，残りの回数を決定し，接種完了者は接種の対象者か

表4 副反応報告基準

対象疾病	事象・症状	接種後症 状発生ま での時間	接種後症 状発生ま での時間 (改正前)	対象疾病	事象・症状	接種後症 状発生ま での時間	接種後症 状発生ま での時間 (改正前)
●ジフテリア	アナフィラキシー	4時間	24時間	●Hib感染症	アナフィラキシー	4時間	24時間
●百日せき	けいれん	7日	-	●肺炎球菌感染	けいれん	7日	7日
●急性灰白髄炎	血小板減少性紫斑病	28日	-	症(小児にか かるものに限 る)	血小板減少性紫斑病 その他の反応*	28日	28日
●破傷風	脳炎または脳症 その他の反応*	28日	7日			-	-
●麻しん	アナフィラキシー	4時間	24時間	●ヒトパピロー マウイルス感 染症	アナフィラキシー 急性散在性脳脊髄炎 ギラン・バレー症候群 血管迷走神経反射(失神 を伴うものに限る) 血小板減少性紫斑病 その他の反応*	4時間 28日 28日 30分 28日	24時間 21日 21日 30分 28日
●風しん	急性散在性脳脊髄炎 けいれん 血小板減少性紫斑病 脳炎または脳症 その他の反応*	28日 21日 28日 28日	- 21日 - 21日				
●日本脳炎	アナフィラキシー 急性散在性脳脊髄炎 けいれん 血小板減少性紫斑病 脳炎または脳症 その他の反応*	4時間 28日 7日 28日 28日	24時間 - - - 7日	●インフルエン ザ	アナフィラキシー 肝機能障害 間質性肺炎 急性散在性脳脊髄炎 ギラン・バレー症候群 けいれん 血管炎 血小板減少性紫斑病 喘息発作 ネフローゼ症候群 脳炎または脳症 皮膚粘膜眼症候群 その他の反応*	4時間 28日 28日 28日 28日 7日 28日 28日 24時間 28日 28日 28日	24時間 28日 - 21日 21日 7日 - 28日 - 7日 - -
●結核	アナフィラキシー 化膿性リンパ節炎 全身播種性BCG感染症 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜 炎) 皮膚結核様病変 その他の反応*	4時間 4カ月 1年 2年 3カ月	- - 6カ月 6カ月 6カ月				

\*：①入院を要する場合、②死亡または永続的な機能不全に陥る、または陥るおそれがある場合は、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告が求められている。

ら除外される。

- ④ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種は、子宮頸癌の予防を主眼としたものであることが適切に伝わるよう努め、子宮頸癌検診の受診や性感染症の予防の重要性についても十分に説明するとされた。

### ■定期接種実施要領<sup>2)</sup>

定期接種とインフルエンザとに区別されていた予防接種実施要領が「定期接種実施要領」として一本化された。

主な変更点は、MRワクチン第3期、4期に関する記載を削除し、3ワクチンに関する事項が追

記された。ヒトパピローマウイルスワクチンは、3回とも同一の価数のワクチンを使用する。さらに、接種後の血管迷走神経反射として失神が起こることがあるため、接種後の移動の際は保護者または医療従事者が腕を持つなどしてつき添い、接種後30分程度は座らせるなどした上で、なるべく立ち上がらないように指導すると記載されている。

その他の事項として、定期接種実施要領で追記された主な内容は次の通り。

- ①予防接種台帳は電子的な管理を行うことが望ましい。
- ②児童福祉施設等では、接種機会ごとに保護者の文書による同意取得が困難な場合、保護者の包

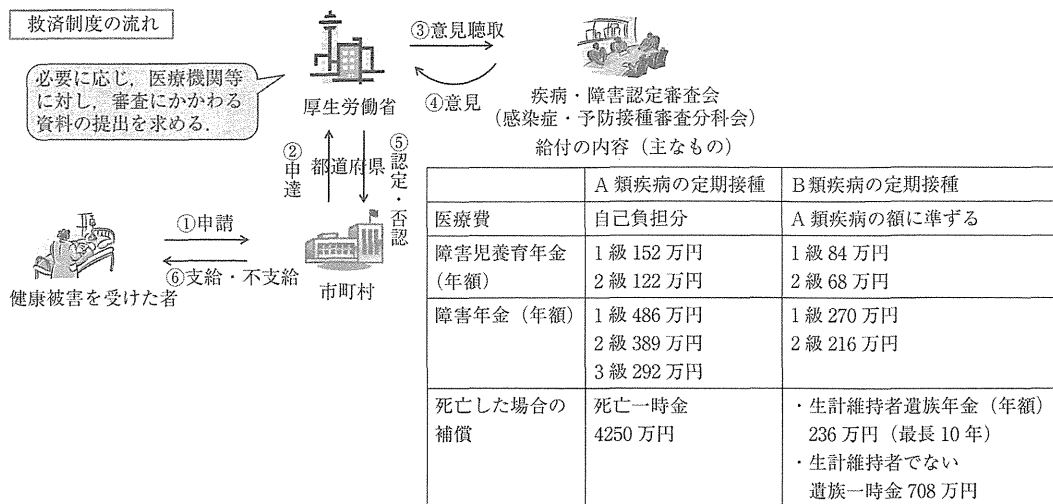


図3 予防接種健康被害救済制度

括的な同意文書を事前に取得しておくことも差し支えない（被接種者が既婚者である場合は本人の同意にて足りる）。

- ③里帰り等の理由により、居住地以外の市町村で定期接種を希望する場合、居住地以外の医療機関と委託契約を行ったり、居住地の市町村長から里帰り先の市町村長へ予防接種の実施を依頼する等の配慮をする。
- ④実施主体の市町村長は、予防接種にかかわる事故の発生防止に努めるとともに、事故の発生を迅速に把握できる体制をとり、万が一、(1) 誤った用法・用量でワクチンを接種した、(2) 有効期限切れのワクチンを接種した等の重大な健康被害につながるおそれのある事故を把握した場合は、都道府県を経由して厚生労働省へ報告する。接種間隔の誤りなど、直ちに重大な健康被害につながる可能性が低い事故については、都道府県管内の市町村で毎年4月1日～翌年3月31日までに発生した事故をとりまとめの上、事故の態様ごとの件数のみを毎年4月30日までに厚生労働省へ報告する。

## ■副反応報告制度と健康被害救済制度

### 1. 副反応報告制度

予防接種を適正に推進していくためには、安全性を定期的に評価する意義は大きい。そのために、予防接種後の様々な有害事象の報告を幅広く求め、専門家による調査・評価を行ったうえ、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じること、および国民や報道機関への積極的な情報提供が重要とされる。

今回の改正で予防接種法の対象となるワクチン接種後に起こった事象で、基準に合致した事象・症状（表4）は、医療機関に報告が義務づけられた。さらに、これまでの予防接種法（定期接種）上の副反応報告と薬事法（任意接種）上の副作用等報告の報告ルート厚生労働省宛に一元化し、医療機関の報告事務が簡素化された。医療機関からの報告とともに、保護者や被接種者本人から寄せられる有害事象にかかわる情報も重要であるため、同時期から報告できるようになった。さらに任意接種のワクチン接種後の有害事象も収集され、定期的に評価されるようになった（図1）。

発熱や局所反応、副反応が出なかった場合も含

む抽出調査である予防接種後健康状況調査については、継続されている。

## 2. 健康被害救済制度 (図3)<sup>3)</sup>

予防接種の副反応による健康被害は、きわめてまれであるが、不可避免的に生ずるものである。接種にかかわる過失の有無にかかわらず、予防接種と健康被害との因果関係が認定された場合は迅速に救済する健康被害救済制度も引き続き行われる。健康被害救済にかかわる審査を迅速に行い、必要な救済給付を円滑に実施することが重要である。引き続き疾病・障害認定審査会において、評価・検討組織とは独立して客観的・中立的な立場から審査が実施される。

## 3. 副反応の報告基準 (表4)

添付文書で「重大な副反応」として記載されている症状は、重篤で、かつワクチンとの科学的関連性が疑われるものと考えられるため、報告基準に類型化して定められた。報告された事象・症状の整理、評価を通じて、予防接種の安全性を確保することが目的とされる。例示した以外の症状でも予防接種による副反応と疑われるものは、幅広く報告が求められており、日常臨床では副反応報

告より有害事象報告として認識しておくことが望ましい。

この副反応報告基準に定められていない症状のなかで、①入院を要する場合、②死亡または永続的な機能不全に陥る、または陥るおそれがある場合、予防接種を受けたことによるものと疑われる症状として医師が判断したものについては、「その他の反応」として報告が求められている。

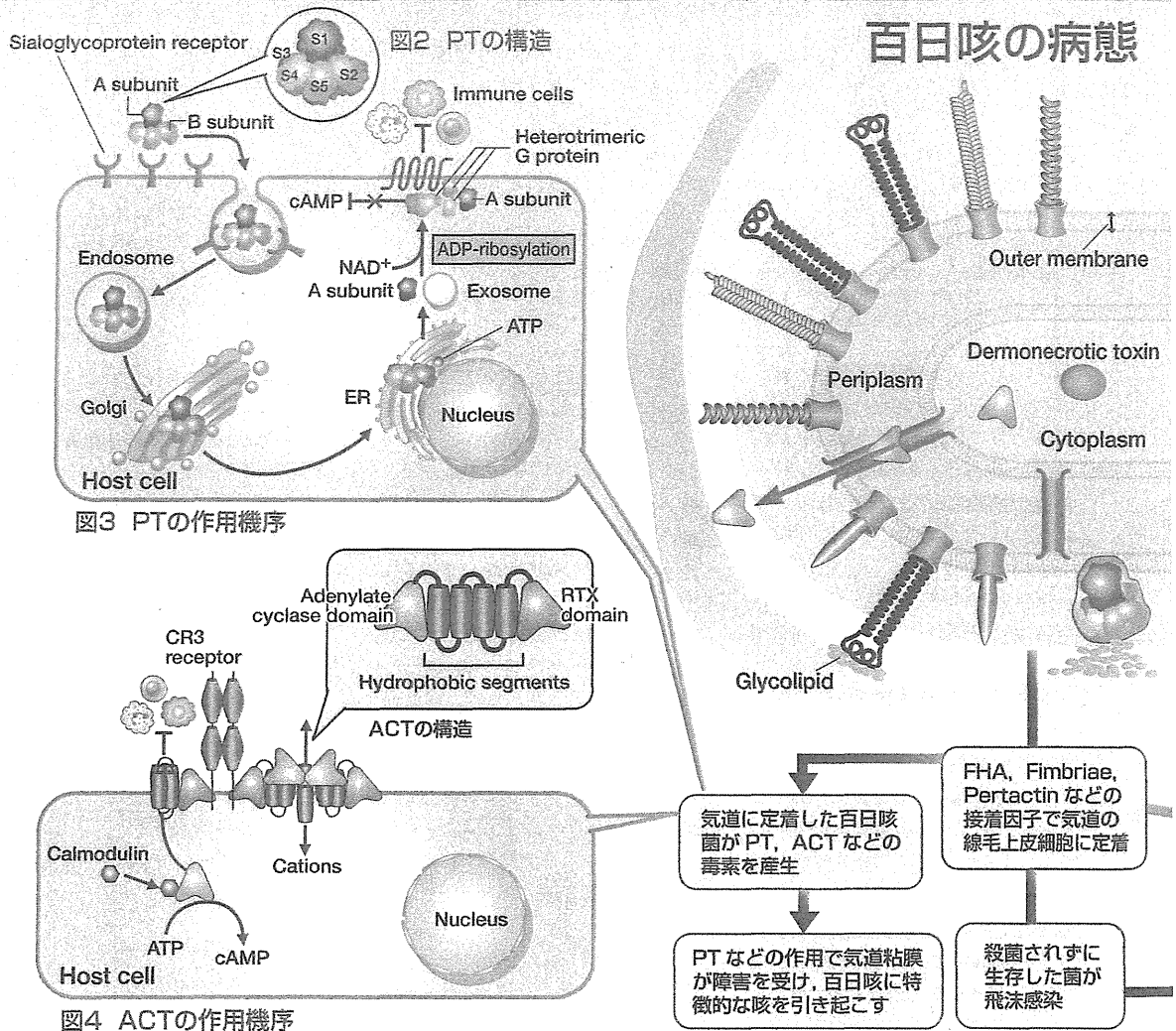
有害事象報告を基本としているため、報告された事象・症状は予防接種との因果関係が認められたものばかりでないことに注意する。また、健康被害救済と直接結びつくものではないことにも十分留意しておく必要がある。これらの点を医療関係者だけでなく、広く国民に理解されるよう、周知に努めることも求められている。

## 文 献

- 1) 厚生労働省第1回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料. 予防接種制度について  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000030o0g-att/2r98520000030o2v.pdf>
- 2) 官報号外特第6号, 健発0330第1号, 第2号厚生労働省健康局長通知, 平成25年3月30日付
- 3) 予防接種健康被害救済制度, 厚生労働省HP  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/kenkouhigai\\_kyu](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou20/kenkouhigai_kyu)

\* \* \*

## 成人の百日咳発症メカニズム



百日咳菌は、菌体表面にある線維状赤血球凝集素 (Filamentous haemagglutinin ; FHA) や線毛 (Fimbriae), Pertactin (PRN) などの表層蛋白で、宿主の気道線毛上皮細胞に付着することで感染が成立する。現行の多くのワクチンにはFHAは含まれているが、その他の接着因子は含まれていないものが多い。菌が宿主の気管支の粘膜上皮細胞または線毛に接着後、局所で増殖する。菌体内で産生された百日咳毒素 (Pertussis toxin ; PT), アデニールサイクラーゼ毒素 (Adenylate cyclase toxin ; ACT) などが種々の病態を引き起こす。現行ワクチンにはPTは必須抗原であるが、その他の発症にかかわる抗原が含まれていない。このため、ワクチン接種後の思春期層や成人でも感染は成立し、ときに発症することがある。

百日咳は、乳幼児だけではなく、思春期・成人・高齢者にも認められる疾患となった。百日咳菌の感染および発症の病態生理をまとめた。百日咳菌のもつ病原因子すべてがワクチンに含まれていないため、ワクチン接種をした若年者や成人でも百日咳菌の感染や発症を免れないと考えられる。

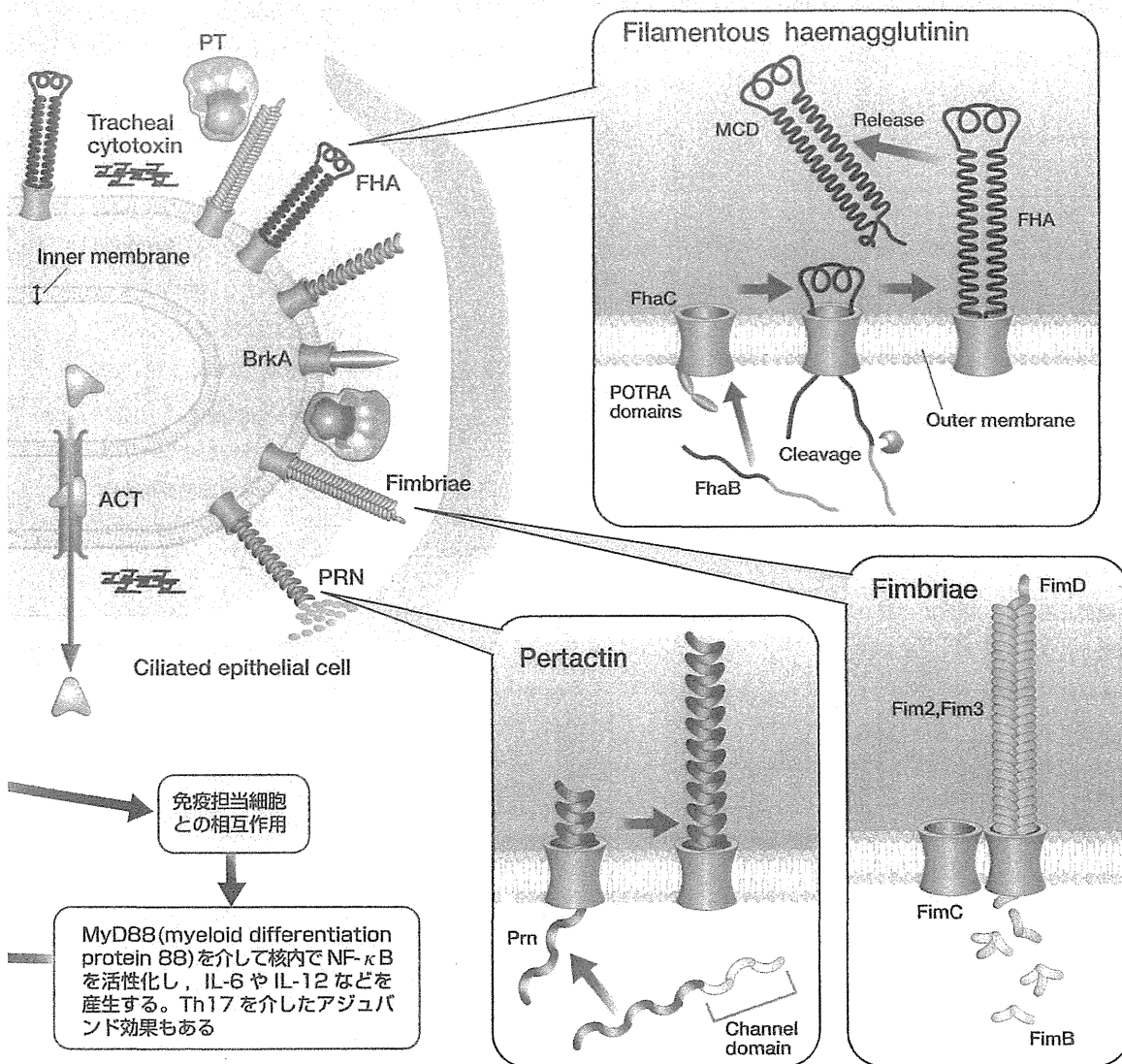


図1 百日咳菌の接着因子

Reprinted and adapted with permission from Melvin JA, et al. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 274-88<sup>9</sup>. © 2014 Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.  
Reprinted and adapted with permission from Loch C, et al. *FEBS J* 2011; 278: 4668-82<sup>9</sup>. Copyright © 1999-2014 John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved.

## 成人の百日咳発症メカニズム

百日咳菌の抗原<sup>1)</sup>を12, 13ページイラストに示す。

### 感染に関する病原因子： 接着因子

(図1：13ページ右側イラスト)

#### 1. FHA (Filamentous haemagglutinin)<sup>1)</sup>

菌体表層にあり、宿主細胞への接着因子であるとともに、免疫調節作用ももつ。菌体内では、FhaB (pre-protein) からN末端が切断されFhaC (filamentous haemagglutinin transporter protein) を介して外膜を通過する。成熟したFHA (mature C terminus: MCD) は、培養中に菌体から外れていく<sup>2)</sup>。FHAは、IL-12の機能を抑制し、体内での菌の排除機構から逃れる機能を有する<sup>3)4)</sup>。百日咳毒素 (Pertussis toxin: PT) とともに感染防御抗原の1つで、精製百日咳ワクチンの主要成分である<sup>5)</sup>。

#### 2. 線毛 (Fimbriae)<sup>1)</sup>

臨床分離株の表層には長短2種類 (Fim2およびFim3) が確認される。分類にも用いられ、百日咳菌には8種類以上確認されているが、主要な接着因子はFim2およびFim3と考えられている<sup>2)</sup>。FimB (chaperone),

FimC (usher), FimD (tip adhesion) は、fhaBおよびfhaC遺伝子にコードされている<sup>1)</sup>。ワクチンには、製品によって含むものと含まないものがある。

#### 3. Pertactin (PRN)<sup>1)</sup>

69-kDa蛋白とも呼ばれ<sup>3)</sup>、表層に存在し、主に線毛を有しない宿主細胞への接着因子とされている。詳細な機能はよくわかっていないが、好中球の排除機構に抵抗することで病原性を発揮しているとされている<sup>2)</sup>。

### 発症に関する病原因子

#### 1. 百日咳毒素 (Pertussis toxin: PT)<sup>1)</sup>

主要病原因子で、白血球増多作用、ヒスタミン感受性亢進作用、インスリン分泌促進などの細胞毒性と菌の定着や増殖を促進するなど多くの毒素活性を示し、発症に大きく関与している<sup>2)4)</sup>。菌体内でホロ毒素 (AB<sub>5</sub>構造) として構成される (図2：12ページ左最上部イラスト)<sup>5)</sup>。菌体外へtypeIV secretion systemで放出され、B-subunitにより宿主細胞へ付着後、細胞内に侵入する (図3：12ページ

左上イラスト)<sup>2)</sup>。糖蛋白を含んだシアル酸を受容体としているが、*in vitro* では多くの細胞に結合することが報告されている<sup>6)</sup>。宿主細胞内には、endocytosisで流入し、Golgiを通過して小胞体まで運ばれる (図3：12ページ左上イラスト)。B-subunitでATPに結合しA-subunitが分離される。A-subunitは宿主のG蛋白にADPリボシル基を付加し、G蛋白の機能を抑制し、cAMP産生を抑える。G蛋白の機能抑制により、好中球や単球の遊走が抑えられ、pro-inflammatory chemokineやcytokine産生も抑制され、感染局所で菌の増殖を促進させている<sup>2)</sup>。

自然免疫系では、MyD88 (myeloid differentiation primary response protein 88) を介してのIL-6やIL-12などのcytokine産生を抑制している。さらに、獲得免疫系では、マクロファージやDC (dendritic cell) を介してPT特異的T細胞およびB細胞がIL-6を介してTh17の産生を促している。Th17は、PTのアジュバント効果に関与している<sup>9)</sup>。

PTは宿主の感染防御としての炎症反応を抑制し、菌の感染成立に大きく関与しており、百日咳発症の主要な因子である。このため、感染制御の面



では、無毒化したPTは百日咳ワクチンの必須抗原となっている。ヒトでのPT作用機序は明確にはわかっていないが、PTに対する抗体があれば、重症化しない<sup>7)</sup>ことはコンセンサスが得られている。

2. アデニル酸サイクラーゼ毒素 (Adenylate cyclase toxin: ACT)<sup>1)2)</sup>

RTX (repeats in toxin) ファミリーに属する毒素で、菌体からは type I secretion system で放出される。RTX domain で宿主細胞に結合し、細胞膜に hydrophobic segments が

陽イオンや cAMP を細胞外へ放出させる孔を形成し、細胞内の cAMP を枯渇化させ、細胞障害を起こす。

RTX domain は、補体成分の 1 つ C3 の受容体 (CR3) に高い親和性をもつ。CR3 は好中球、マクロファージ、DC に発現している。このため、ACT はこれらの細胞のもつ貪食能や oxidative burst による殺菌を抑制する (図 4 : 12 ページ左下イラスト)。

3. TCT (Tracheal cytotoxin)<sup>1)6)</sup>

一酸化窒素 (NO) 産生により気道の線毛上皮細胞を選択的に傷害し、粘液貯留や咳を引き起こす。好中球

の遊走阻止活性が認められ、気道内での菌の増殖にも関与している。

4. BrkA (*Bordetella* resistance to killing genetic locus, frame A)<sup>1)2)</sup>

PRN と同じような構造をもち、補体の関与した古典的溶菌活性 (classical-pathway complement-mediated killing) を阻害する。臨床分離株に多く発現している。抗体が関与しているため、ワクチン接種後や思春期・成人で自然感染により抗体をもっている場合、百日咳菌の感染を受けても臨床症状が軽くなる説明に使われる<sup>3)4)</sup>。

REFERENCES

- 1) Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; 367: 1926-36.
- 2) Melvin JA, Scheller EV, Miller JF, et al. *Bordetella pertussis* pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 274-88.
- 3) 岡田賢司: 百日咳菌とボルデテラ属. 吉田眞一, 柳 雄介, 吉開泰信 編, 戸田新細菌学 改訂 34 版. 南山堂, 東京, p290-293, 2013
- 4) MacGowan KL. *Bordetella* culture. Isenberg HD, ed. *In Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2<sup>nd</sup> Ed. American Society for Microbiology Washington D.C., p3.11.6.1-3.11.6.14, 2004
- 5) Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *In Vaccines* 6th Edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, p447-492, 2013
- 6) Loch C, Coutte L, Mielcarek N. The ins and outs of pertussis toxin. *FEBS J* 2011; 278: 4668-82.
- 7) Bruss JB, Malley R, Halperin S, et al. Treatment of severe pertussis; a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 505-11.

## 3. 感染症

## 百日咳

福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 **岡田賢司**

百日咳は成人に多かったが、近年、学童期の患者が相対的に増加している。①2週間以上の咳に発作性の咳き込み、②吸気性声、③咳き込み後の嘔吐、の一つ以上があれば百日咳を疑う。治療はマクロライド系抗菌薬が推奨される。

## 診断のポイント

後鼻腔検体の培養が基本で、病初期は50%以上の症例で分離できる。選択培地を要するため、百日咳の疑いであることを検査室に事前に知らせておくことがポイントである。ジフテリア・百日せき・破傷風 (diphtheria-pertussis-tetanus: DPT もしくは DTaP) ワクチン (=三種混合ワクチン) 未接種の場合は百日咳毒素 (pertussis toxin: PT)-IgG 抗体の陽転で診断できる。ワクチン接種児や青年期以降では、ペア血清でないとは正確な診断はできない。

## 重症度評価

百日咳ワクチンを含んだ三種混合または四種混合ワクチン〔前者に不活化ポリオワクチン (inactivated polio vaccine: IPV) を追加) を未接種で、①低月齢 (とくに3か月未満)、②白血球数が多い例 (50,000/ $\mu$ L以上)、③チアノーゼや無呼吸を伴う例、④脳症などを伴う例、などに重症例が多い。

## 基本病態

百日咳の多彩な症状は、百日咳菌が気道粘膜に定着後、増殖中に産生する百日咳毒素によると考えられている。

## 治療の実際

生後3か月未満の乳児は入院が推奨される。とくに白血球数が50,000/ $\mu$ Lを超える場合、毛細血管梗塞による多臓器不全を防ぐため、ただちに交換輸血などで著増した白血球を減らすことが必要と考えられる。吸引による喀痰の除去が救命的なこともある。

病初期 (カタル期) における適切な抗菌薬療法は

咳の軽症化に有用であるが、この時期に百日咳を疑うことは家族内感染以外ではむずかしい。典型的な咳が認められる壺咳期に入ると、抗菌薬は咳の軽減効果は低い、周囲への感染性を減らすために必要である。マクロライド系抗菌薬が選択され、治療開始後5~7日で百日咳菌は陰性となる。

米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) はマクロライド系抗菌薬の選択に、有効性・安全性・服用性を考慮したガイドラインで次のように示している<sup>1)</sup>。「生後6か月以上の乳幼児では、アジスロマイシン (AZM)・クラリスロマイシン (CAM) はエリスロマイシン (EM) と同等の有効性があり、副作用は少なく、使いやすい (ただし、わが国では百日咳に AZM は保険適用外)。CAM, EM はチトクローム p450 酵素系の抑制作用があるため、他の薬剤との相互作用をおこしやすい。CAM, AZM は、EM に比較して耐酸性で組織内濃度も高く、半減期も長い。EM は他の2剤より安価である。新生児での AZM, CAM の有効性を実証した報告はないが、肥厚性幽門狭窄症を考慮して EM や CAM より AZM を曝露後や治療で推奨している」。

## 近年のトピックス

患者年齢に変化が認められる。2000年の患者年齢割合は0~1歳が約65%を占め、20歳以上は約2%であった。その後、20歳以上の増加が著しく、2010年には全体の約48%を占めた。その後、20歳以上の成人の割合は低下してきたが、10~14歳群が相対的に増加し、2012年は約17%になった<sup>2)</sup>。この患者年齢の報告は、小児科定点医療機関からの報告である点に注意が必要である。思春期・成人患者の全体像は把握されていないと考えられる。

米国では、百日咳による死亡例が年平均約20例報告されている。生後2か月未満児が90%以上を占め、感染源対策として10歳代以降の同胞、父母、祖父母に対して新しいワクチン接種が導入された。このワクチンは、DTaP ワクチンと比較して、ジフテリアと百日咳の抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合 Tdap (tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis) ワクチンとよばれている。さらに米国では DTaP ワクチン開始後、生後2か月ま

での乳児は妊婦への Tdap 接種で守ろうとしている (cocoon 戦略)。

2013年6月の米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practice: ACIP) では、米国内で2012年に発生した百日咳患者数が1955年以来最大の約4万2000人に達したのを受けて、日本で開発した百日咳無細胞ワクチンを用いた Tdap ワクチンの見直しが議論された。思春期児童に対する Tdap の有効性は、接種後4年で急激に減衰する。そのため ACIP の百日咳に関する作業部会は、青少年と成人に対する追加免疫には、妊婦を除き Tdap を使わず、代わりに破傷風ジフテリアトキソイド (Td) の使用をすすめた<sup>3)</sup>。

### ピットフォールと対策

わが国でも、百日咳が重症化し、死亡する乳児が報告されている。ワクチン開始前の生後3か月未満児が多い。わが国の DTaP ワクチンは生後3か月から接種可能で、3~8週間隔で3回、幼児期に1回の計4回接種が行われている。

現行制度では、10歳~思春期・成人の百日咳対策として、欧米で行われている4回目以降の百日咳に対する追加接種ができない。さらに、国内での重症百日咳症例の把握、ワクチン接種者や成人百日咳の診断方法およびサーベイランス態勢も存在しない。サーベイランス態勢の確立とともに、まず現在の2期接種で、ジフテリア・破傷風2種混合 (DT) ワクチンから百日咳ワクチンを含んだ DTaP ワクチンへの変更が必要な時期にきている。

今できることは、重症化しないように、生後3か月になればできるだけ早く DTaP ワクチン、あるいは DTaP-sIPV (sabin-inactivated polio vaccine) 四種混

### 私の治療方針

まず、分離培養を行う。典型的な症状で受診した小児の場合は、50%以上で菌が分離できる。早期に診断が確定できること、周囲への感染性を減らすため抗菌薬療法が必要であること、感受性検査が行えることなど、有用性は高い。長びく咳や患児と同じような咳をしていた同居家族内の状況を問診で聴いておくことは、診断の手がかりとなる。思春期や成人患者の場合は受診までの期間が長く (咳が出始めて平均4週間)、菌が分離できないことが多く、血清診断しかできない。また、適切な抗菌薬内服は、周囲への感染性を減らすため必要であるが、咳を減らす効果は低いことを説明しておくことも大切と考えている。

合ワクチン接種を開始することが大切と考えられ

### 文献

- 1) Tiwari T et al.: *Morb Mortal Wkly Rep* 54:1-16, 2005
- 2) 岡部信彦 (研究代表): ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎臨床的研究。厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業研究報告書。201
- 3) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ACIP Presentation Slides: June 2013 Meeting (<http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-jun-2013.html>)

### 著者連絡先

〒814-0193 福岡県福岡市早良区田村 2-15-1  
福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野  
岡田賢司

# 百日咳

Whooping cough

岡田賢司 Kenji Okada

百日咳は、乳幼児だけではなく、思春期・成人・高齢者にも認められる疾患となった。ワクチン未接種の乳児およびワクチン接種児や成人の臨床所見、診断、治療、予防をまとめた。

## ▶▶ 病原体と感染経路

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) による飛沫感染症である。

## ▶▶ 疫学

国内では、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。1982年から開始された感染症発生動向調査における定点あたりの累積報告数は着実に減少してきたが、2006年以降増加に転じ、2008年がピークとなった。この増加の主な要因は、20歳以上の成人患者数の増加による。小児科定点からの報告にも関わらず、2007年以降年齢群別で最も多く報告されている<sup>1)</sup>。現行の小児科定点からの報告システムでは、成人を含めた全体像は把握できない。

## ▶▶ 臨床所見

ワクチン接種歴、抗菌薬の種類・開始時期・期間、移行抗体などの影響で咳の程度はさまざまである。潜伏期間は、感染後7~10日が多い。

### ① ワクチン未接種児

通常の鎮咳薬では咳が治まらず、次第に乾性の咳が激しくなる。特有な発作性の5~10回以上途切れなく続く連続的な咳込み (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時、吸気性笛声 (whoop) が聞かれる。一連の特有な咳は夜間に強く、咳込みによる嘔吐、チアノーゼ、無呼吸、顔面紅潮・眼瞼浮腫 (百日咳顔貌)、結膜充血な

どがみられる。回復期には特有な咳込みは減少してくるが、上気道感染などで再び聞かれることがある。

### ② ワクチン接種者

ジフテリア・破傷風・無細胞百日咳 (DTaP) ワクチンを3~4回接種している乳幼児では、獲得した免疫のため典型的な咳は認められない。学童・生徒になると、再び特有な咳に気付かれることがある。ワクチン接種後の抗体価減衰も一因と考えられている。

### ③ 思春期・成人・高齢者

思春期・成人では、「2週間以上続く長引く咳」が多いとされてきたが、特有な咳も少なくないことがわかってきた。大学での集団感染でPCR法により感染が確認された学生・職員に認められた症状のうち最も多かったのは「発作性の咳」で、90%前後認められた。

発症1か月以内の場合は「発作性の咳」、「咳き込み後の嘔吐」、「吸気性笛声」など百日咳特有の症状も認められる。問診の際、これらの特有の咳がこれまであったかどうかを確認することが必要である。

診断・治療が遅れ、感染源となることが問題となる。Bisgardらは、乳児百日咳の接触者で7~20日前に咳があった者を感染源として調査した。母親が多く、次いで兄弟、父親、祖父母となっていた<sup>2)</sup>。家族歴の問診も大切である。

## ▶▶ 合併症

生後3か月未満児は入院率・死亡率ともに高い。特有な咳は少なく、無呼吸が約50%、肺炎25%、けいれん1~3%、脳症0.5~1%、1%が死亡している<sup>3)</sup>。国内での同様の調査はなされていないが、近年、重症例・死亡例は流行年では5~10例報告されている。

## ▶▶ 診断

百日咳診断のフローチャートを図1に示

## III

主要な感染症 (原因微生物毎)  
C. グラム陰性桿菌感染症