

201447020A

厚生労働科学研究委託費
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

百日咳の発生実態の解明及び新たな
百日咳ワクチンの開発に資する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岡 田 賢 司

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業
（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事
業）による委託業務として、学校法人福岡学園福岡歯科大学
学長石川博之が実施した平成26年度「百日咳の発生実態の
解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究」の成果
を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	
百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究	
岡田 賢司	----- 1
II. 委託業務成果報告（業務項目）	
1. 百日咳の疾病負荷	
(1) 百日咳入院例の後方視調査	
百日咳流行疫学の解析に関する研究	----- 13
庵原 俊昭	
(2) 百日咳入院例全数調査の可能性	
百日咳小児入院例の後方視的調査	----- 16
菅 秀	
(3) 百日咳疫学検討会の実施	
1) 百日咳サーベイランスにおける症例定義変更に関する研究	----- 23
砂川 富正	
2) 成人の百日咳サーベイランスのあり方に関する研究	----- 30
神谷 元	
2. 百日咳診断に関わる研究開発	
(1) 中山 哲夫	----- 36
(2) 小児百日咳における実験室診断法の検討	----- 39
尾崎 隆男	
(3) 吉川 哲史	----- 45
(4) IgM を指標とした百日咳血清診断法の評価に関する研究	----- 48
蒲池 一成	
3. 百日咳ワクチンに関わる研究開発	
(1) 線毛3を発現するワクチン株（東浜株）の開発に関する研究	----- 51
蒲池 一成	
III. 学会等発表実績	----- 55
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 59

I. 委託業務成果報告（総括）

平成 26 年度厚生労働科学研究委託費
(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)
総括委託業務成果報告書

百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究

業務主任者 岡田 賢司 福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 教授

研究要旨

○百日咳の疾病負荷：血清疫学調査で、小学校高学年 12%、中学生 8%が調査時点から 1 年以内に百日咳に罹患していたと推定された。別の地域でも、DTaP ワクチン 3 回以上接種している各世代の PT 抗体陽性率は、小学 1 年生 47%、中学 1 年生 60%、専門学校 74%と、それぞれの 6 年間に陽性率が増加し、小・中・高校生での百日咳感染が推察された。DTaP ワクチン接種後の PT 抗体の半減期は 1.1 年と短いことが要因の一つと考えられる。

○百日咳入院例全数調査の可能性：2009 年から 5 年間に 15 歳未満で百日咳（疑い例を含む）の診断で入院した全例を後方視的に調査した。調査は三重県、福島県、千葉県、高知県、福岡県、沖縄県の 6 県で入院患者数は合計 465 人であった。入院率は 5 歳未満で 11.80 / 10 万人・年であり、全国の年間入院患者数は 618 人と推計された。年齢群別では 1 歳未満が 86% を占めた。28%の症例で合併症を認め、人工呼吸管理を要した症例は 5%であった。死亡例はなかった。78%が DTaP ワクチン未接種であった。感染源は同胞(22%)が最多で、次いで母親/父親となり、約 35%の症例が同居家族からの感染であると推定された。

○百日咳疫学検討会の実施：成人百日咳対策を立てる際に、成人百日咳の疾病負荷の把握が必要である。わが国における疾病負荷把握のために必要なサーベイランスの構築について、米国 CDC から担当者を招聘し検討会を実施した。百日咳は国内では 5 類感染症定点把握疾患で、診断基準は「症状や所見から百日咳が疑われ、かつ、定められた臨床所見（2 週間以上の咳嗽、およびスタッカート及びウープを伴う咳嗽発作または新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作のうち 1 つ以上を満たす」とされている。届けられた症例は年齢群と性別以外の詳細はわからない。諸外国でも百日咳の症例定義の変更が行われ始めている。検討会で乳児の症例定義を変更した米国の例を参考に、わが国の百日咳症例定義の提案を行った。

○百日咳診断に関わる研究開発：臨床的百日咳症例 168 例の実験室診断が行われた。34 例(20%)が百日咳と確定された。LAMP 法は 47%、菌分離は 26%であった。ワクチン未接種の乳児の中には、単血清での基準には該当していたが、ペア血清では抗体価の上昇を認めない例があり、診断基準の再検討が必要とされた。とくに新生児など母体からの移行抗体による疑陽性が問題となった。血清学的診断と LAMP 法による分子生物学的診断の関連が評価された。LAMP 法で診断された 4 例中、ペア血清で有意な抗体価上昇を認めた。百日咳の実験室診断法として病原体診断がより確実であり、特に簡便・迅速で感度の高い LAMP 法は有用と思われた。

○百日咳ワクチンに関わる研究開発：百日咳菌の線毛 (Fimbriae) はワクチン抗原として有用とされるが、国内ワクチン株である Tohama 株は線毛 2 (Fim2) のみを産生し、Fim3 を産生することが出来ない。現行の百日咳ワクチンの改良を目的に、新たに線毛 3 (Fim3) を発現するワクチン株の作出を試みた。

担当責任者	菅 秀	国立病院機構三重病院 臨床研究部長
庵原 俊昭	中山 哲夫	国立感染症研究所感染症疫学 センター室長
中山 哲夫	尾崎隆男	国立感染症研究所感染症疫学 センター 主任研究官
尾崎隆男	吉川哲史	
吉川哲史	蒲地一成	
蒲地一成		

A. 研究目的

わが国では1950年から全菌体百日咳ワクチンが定期予防接種に組み込まれたことで、百日咳患者数は大きく減少したが、重篤な副反応も稀に認められた。この副反応を軽減するため、国内では世界に先駆け無菌体百日咳ワクチンが1981年に導入され、一時増加した患者数も再び減少してきた。近年、諸外国も含め、学童期以降の百日咳症例の割合が増加してきた。それに伴い乳児の死亡など重症例も報告されるようになった。一方、ワクチン接種児や成人の百日咳は、症状が非特異的なことも多く、診断方法も確立していない。このため、乳幼児から成人までの百日咳の疾病負荷を評価することができないのが現状である。今後、思春期や妊婦へ百日咳ワクチンを接種することによる有効性や必要性、安全性等を評価するためにも、百日咳の疾病負荷について正確に把握することが重要となる。そのため、国内の医療機関で発生した百日咳を正確な診断法に基づいたサーベイランス体制を構築する研究を行う。さらに、現行の無細胞百日咳ワクチンの課題を明らかにし、改良に向けた取り組みを行う。

B. 研究方法

○百日咳の疾病負荷：百日咳流行疫学の解析に関する研究（庵原）

対象は乳児28人、幼稚園・保育園の年長児25人、小学校1年生～高校3年生186人、専門学校1年生77人、妊婦117人（106人の妊婦については、臍帯血も採取）。PT抗体価の測定は、デンカ生研製のPT-IgG抗体測定試薬を用い、添付文書にしたがっ

て測定した。5 EU/ml未滿を陰性、5～10 EU/mlを判定保留、10 EU/ml以上を陽性とした。

（倫理面への配慮）

血清を採取するに当たっては、保護者または本人の同意を得てから採取し、希望する者には、測定結果を保護者または本人に還元した。また、結果の公表に当たっては氏名が特定されないよう配慮した。国立病院機構三重病院倫理委員会で承認された。

○百日咳の疾病負荷（中山）

対象は、2014年4月の入学時に小学1年生249人、中学1年生641人、2013年入学の看護学部専門学校1年生86人。PT、FHA抗体価はデンカ生研のEIA法で測定した。ワクチン抗原のFim2、流行株のFim3抗体は蛍光EIA法で測定しコントロールウェルとの比率で500%以上を陽性とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北里研究所病院倫理委員会、慶應義塾大学倫理委員会、国立病院機構三重病院倫理委員会で承認された。

○百日咳入院例全数調査の可能性（菅）

2009年1月から2013年12月の5年間に百日咳（疑いを含む）の診断で入院した15歳未滿の患者を後方視的に全数調査した。調査地域は、三重県、福島県、千葉県、高知県、福岡県、沖縄県の6県で、調査票を県内各医療機関へ郵送、あるいは電子メールで依頼した。患者基本情報、臨床所見、症例定義、予防接種情報、家族情報などを主治医が記載し、各県の代表者が取りまとめ、担当責任者へ郵送した。

症例定義は、（1）確定例：LAMP陽

性、PCR 陽性、培養陽性、抗 PT 抗体高値 (100 IU/ml 以上) のいずれか1つ以上、(2) 臨床診断例: 臨床診断基準 (14 日以上続く咳があり、・スタッカート・ウープを伴う咳・咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作を1項目以上と伴う) を満たす、(3) 疑い例: (1) (2) のいずれにも該当しないが、主治医が百日咳 (疑い) と診断した症例とした。罹患率は、総務省統計局発表の 2013 年 10 月 1 日時点の 5 歳あるいは 15 歳未満人口に基づいて計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は三重病院倫理審査委員会(受付番号 26-09)で承認を受けている。

○百日咳疫学検討会の実施

(1) 成人の百日咳サーベイランスのあり方に関する研究 (神谷)

文献、CDC ウェブサイトなどから米国百日咳サーベイランスについての情報を収集する。CDC より百日咳専門家を招へいし、百日咳サーベイランスについて議論を行い、CDC の専門家と日本の状況を共有し、実現可能な成人百日咳サーベイランスについて検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者個人の情報収集や検体採取は行わない。

(2) 百日咳サーベイランスにおける症例定義変更に関する研究 (砂川)

文献、CDC ウェブサイトなどから米国百日咳サーベイランスの症例定義についての情報を収集する。CDC より百日咳専門家を招へいし、日本の状況を共有し百日咳サーベイランス症例定義についてについて検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者個人の情報収集や検体採取は行わない。

○百日咳診断に関わる研究開発

(1) 実験室診断法の検討 (尾崎)

2012 年 10 月～2014 年 3 月の 1 年 6 カ月間に、激しい咳や長引く咳などを主訴に受診し、百日咳の鑑別を要した 168

例を対象とした。百日咳菌の分離用培地として Charcoal 寒天培地(OXOID)を用いた。培養条件は 35°C 湿潤好気培養とし、検体を塗布後 7 日間まで毎日観察を行った。Charcoal 寒天培地にて発育した真珠様の光沢を有するドーム状に隆起した直径 1～2mm のコロニーを釣菌し、グラム陰性小桿菌、オキシダーゼ試験陽性および百日咳菌 I 相菌免疫血清(デンカ生研)凝集の全てを満たしたものを百日咳菌と同定した。LAMP 法は、QIAamp®DNA Mini Kit(QIAGEN)を用いて DNA 精製を行った。その後、国立感染症研究所細菌第二部で設計されたプライマーを使用し、Loopamp® turbidimeter RT-160C (栄研化学)を用いて百日咳菌 DNA の検出を行った。

血清はペア血清 67 例、単血清 59 例採取され、PT-IgG 抗体価を測定した。実験室診断は、病原体診断 (菌分離または DNA 検出) または血清診断基準に該当したものとした。

(倫理面への配慮)

病原体検査のための後鼻腔拭い液採取および抗体検査のための血清採取は、全て保護者の同意を得て行った。特に、病原体検査の内容と意義については説明書を配布した。本検討の開始に際して情報を全て匿名化しており、個人が特定されることはない。

(2) 血清学的診断と分子生物学的診断 (吉川)

百日咳が疑われた入院患児に対し、入院時に鼻腔拭い液を採取し LAMP 法と培養を実施する。更に抗体価測定のために入院時 (プレ) 及び退院時もしくは退院後 (ポスト) のペア血清を採取する。採取したペア血清の PT-IgG および FHA-IgG 抗体価を測定する。いずれかの方法において百日咳と診断された患児と接触の多い家族 (親、兄弟、祖父母など) から鼻腔拭い液を採取し LAMP 法および培養を施行し感染源の同定を試みる。ワクチン接種や発症からの詳細な症状お

よび受診歴や投薬状況を聴取。さらに家族を含めた生活歴の詳細も加えて聴取する。

(倫理面への配慮)

本学ならびに関連施設で百日咳が証明された患児から通常診療として採取された鼻腔拭いおよび血清を用いるため、この場合検査制度管理目的等のために余剰検体が使用されることについての同意を患児の保護者より得られている。百日咳と診断された児の家族から採取した鼻腔拭いは、本人に書面を用いて説明、同意を得た後に検体採取する。尚、同意しないことにより診療上の不利益のないことを明示する。関連施設での百日咳感染疑い児の鼻腔拭い、血液に関しても、患児保護者に通常診療に必要な説明と同意を行った上で検体採取する。その他の研究内容については、ヒトからの検体採取、臨床情報を得るものではなくインフォームドコンセントについては該当しない。患児ならびに患児の家族については個人への利益はない。個人情報保護については説明文書に記載。当院で採取した検体輸送に際しては、コード番号にて匿名化を図り、対照表を基に研究班班長のみ連結化が可能となるような形をとる。連結可能匿名化により個人情報を保護する。

○百日咳ワクチンに関わる研究開発 (蒲地)

現行ワクチン株である百日咳菌 Tohama 株 をレシピエントセル、プラスミドのホストセルとして大腸菌 DH5 α 株を用いた。*fim3* 発現プラスミドの構築には Multisite Gateway system (Invitrogen)を用いた。*fim3* 遺伝子を Gateway donor vector である pDONR-221 にクローニングし、エントリークローンを作製した。*fim3* 遺伝子を乗せたエントリークローンは *fim3* 遺伝子上流の転写開始点を含む領域からクローニングしたもの(pDONR-*fim3*-1)および *fim3* 遺伝子の開始コドン以降をクローニングしたもの(pDONR-*fim3*-2)の2種類を作製した。*fim3* 発現プラスミドはヘルパープラスミド pRK2013 を用いた接合により大腸菌から

百日咳菌 Tohama 株に導入した。百日咳菌の *fimbriae* タンパク質発現は ELISA により解析した。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヒト臨床材料および患者の診療情報を使用しない。よって、倫理上特段の問題は発生しない。

C. 研究結果

○百日咳の疾病負荷：百日咳流行疫学の解析に関する研究 (庵原)

(1) 国内 PT-IgG 抗体測定試薬の国際標準品との互換性の検討

NIBSC の国際標準品の抗体価をデンカ生研製測定試薬で測定すると、国際単位 IU/ml = 0.9 × EU/ml の関係が認められた。この結果から、80 EU/ml は 72 IU/ml に近似することから、国内で広く使われているデンカ生研製測定試薬で PT 抗体価が 80 EU/ml 以上 (抗体高値群) ならば、1 年以内の百日咳感染と定義した。

(2) DPT ワクチン 1 期初回および追加接種後の PT 抗体半減期

DPT ワクチン 1 期初回の 3 回接種を受けた乳児を対象に PT 抗体価を測定した。接種直後の生後 6-7 か月児では 2.92 (37.8 EU/ml) ± 0.78 (log₂(N/5)) であったが、接種 4 か月後の生後 10-11 か月児では 2.35 (25.5 EU/ml) ± 0.63 に低下していた。4 か月間に 2^{0.56} 低下していることから、1 期初回後の PT 抗体の半減期は 0.6 年 (7 か月) と算出された。年長児 (5 歳半) の平均抗体価は 8.3 (2^{3.05}) EU/ml で、4 年間に 2^{4.56} ~ 4.65 低下していることから、1 期追加後の抗体価の半減期は約 1.1 ~ 1.2 年と算出された。

(3) 小学校 1 年生 ~ 高校 3 年生、専門学生、妊婦の PT 抗体価

小学生では学年が上がるにつれ抗体陽性率は上昇した。抗体価から、1 年以内の百日咳の感染は小学校高学年、中学生を中心に各学年に認められた。専門学校生の PT 抗体の分布は高校生と同様であった。20 ~ 34 歳までの妊婦の抗体陽性率は約 60.0% であったが、35 歳以上の抗体陽性率は

75.0%に上昇していた。臍帯血の PT 抗体価は母体の抗体価と有意の相関があり ($R=0.9006$ 、 $P<0.0001$ 、 $Y=0.98X+0.24$)、抗体陽性者では 1.11 倍濃縮して児に移行していた。

○百日咳の疾病負荷 (中山)

(1) PT 抗体陽性率の推移

DTaP 3 回以上接種している小学 1 年生の PT 抗体陽性率は 47%、中学 1 年生では 60%、専門学校では 74%、それぞれの 6 年間に PT 抗体陽性率が増加した。

(2) PT 抗体陰性者の Fim2, Fim3 抗体陽性率

小学 1 年生で PT 抗体陰性者 75 例、中学 1 年生で 92 例についてワクチン抗原である Fim2, 流行野生株 Fim3 抗体を検討した。Fim2 抗体陽性率は小学 1 年から中学 1 年までの間で減少していることが明らかとなった。一方、流行野生株 Fim3 に対する抗体価は増加していることが明らかとなった。

○百日咳入院例全数調査の可能性 (菅)

2009 年 1 月から 2013 年 12 月までの各県における 15(5) 歳未満の入院患者数は 465(436) 人であった。入院率は、15 歳未満で 4.05/10 万人・年、5 歳未満で 11.80/10 万人・年であった。本研究は全国 5 歳未満人口の 14.1%をカバーした調査であり、患者報告数から年間入院患者数を推計すると、618 人であった。年齢別では生後 3 か月未満が最多であり、平均 56%であった。1 歳未満 86%、5 歳未満が 93%を占めた。年齢構成に県による偏りはなく同様であった。病原体診断が実施された割合は、培養 6.9%、PCR 法 1.1%、LAMP 法 6.2%、血清学的診断は 28%の症例で実施されていた。このような検査診断アプローチにより、36.3%(169/465)が確定診断されていた。また、臨床診断例は、37.0%(172/465)、疑い例は 26.7%(124/465)であった。主治医が推定した感染源として、最も多かったのは同胞で、次いで母親・父親であった。約 35%の症例が同居家族からの感染であると推定された。2 週間以上の咳嗽は 51.6%、スタッカートは 73.1%の症例で認められた。一方、ウープが認められた症

例は 33.3%、咳込み後の嘔吐が認められた症例は 43.2%であった。無呼吸は 26.2%の症例で認められた。咳嗽と無呼吸のみを示した症例も 13 例存在した。約 80%が 6 日以上入院を必要とし、約 30%は 10 日以上入院を必要とした。27.7%の症例で合併症を認め (ほとんどが肺炎)、人工呼吸管理を要した症例は 5.3%であった。死亡例の報告はなかった。361 例 (77.6%) が DPT ワクチン未接種であった。1 回以上の DPT ワクチン接種歴を持つ症例は 51 例 (10.9%)、接種歴不明が 53 例 (11.4%) であった。

○百日咳疫学検討会の実施(砂川・神谷)

(1) 米国の百日咳サーベイランス : National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

米国の百日咳サーベイランスは 1922 年から開始されている。現在のような全例報告で各症例の詳細を報告されるようになったのは 1979 年からである。NNDSS は能動的サーベイランスで全 50 州から報告が行われている。症例は表 1 の定義に従って報告されてきた。この定義は毎年行われる Council of State and Territorial Epidemiologists (or CSTE) と呼ばれる各州の疫学者の会合で検討され、必要に応じて変更されている。

(2) Enhanced Pertussis Surveillance (EPS)

NNDSS の欠点を補うため 2011 年に開始されたのが EPS である。EPS の特徴は新たに設立するのではなく、NNDSS のシステムをベースに構築されていることである。サーベイランス地域としては全米 7 か所 (人口の約 5.5%) で、通常の NNDSS 加え、症例の確認作業 (報告医師と患者にコンタクトを取り情報収集) や積極的に検体採取を推奨するなど情報の完全性と質の向上を実践している。

(3) CDC 専門家との百日咳疫学検討会

2015 年 2 月、断続的に日米の百日咳サーベイランスについて議論およびワークショップを開催した。成人の百日咳患者を捉えるために実現可能な方法として以下の点

を CDC スタッフとの議論の中から導き出した。

- 1) 百日咳診断のより良い理解
 - ・民間の検査診断結果情報の解析
 - ・病院の検査結果を検討する
 - ・地方衛生研究所でどの程度百日咳の検査が行われているか調査する
(アウトブレイク以外で)
 - 2) 地方衛生研究所の百日咳ラボが参加するサーベイランス構築の可能性を探る
 - ・アウトブレイク以外でも百日咳の検査(LAMP、培養)を地域の内科、小児科に無料で提供し、特定地域の患者数を把握するとともに検体の収集率を高める
 - 3) 病院サーベイランスの充実
 - ・入院例のみにするか、入院例以外の症例も報告に含めるか判断が必要
 - ・病院に通院する地域の人口の正確な把握が必要
 - 4) その他
 - ・小児と成人共通のガイドライン、サーベイランスの方法を作成し、定点での統一性を担保する
 - ・外来、クリニックをどのように含めていくか見当が必要
 - ・乳児のみ入院例を全国規模で行う
- (4) 米国の百日咳サーベイランスの変更(2014年)

2014年2月に表2の定義に変更になった。昨年までとの変更点は、1歳未満の症例に関して、PCRで陽性、あるいは検査診断例との疫学的リンクがあれば、これまでの咳嗽期間を撤廃し、疑い例とした点である。これは、成人、青年における百日咳の流行が認められ、そこから乳幼児例が多数報告されているにもかかわらず、2週間以上の咳嗽という縛りがあったため、症例が確認されていても報告できない、という保健所や州からの強い働きかけがあったからであった。

今年度は変更1年目で、定義変更によってどのような疫学的変化が認められているかはまだ評価できていないようであるが、臨床現場では乳幼児が百日咳であった場合、

場合によっては挿管などもされており、そうなる咳嗽はできなくなるため、矛盾は以前から指摘されていたようである。

(5) わが国の百日咳サーベイランス症例定義についての検討

ワークショップにおいて、わが国の百日咳サーベイランスの状況、実際に認められた乳幼児例の報告、検査体制などを紹介し CDC スタッフとの議論の中から表3の症例定義を提案した。

○実験室診断法の検討(尾崎、吉川)

百日咳の鑑別を要した168例中34例(20.2%)が百日咳と実験室診断された。34例中、DNA検出は47.1%、菌分離は26.5%、血清診断が91.2%であった。

病原体診断と血清診断基準の双方に該当した13例のうち、ペア血清が採取されたにもかかわらずPT-IgG抗体価の有意上昇を認めなかった例もあった。

百日咳と診断された入院患児4名に対し血清学的診断と分子生物学的診断(LAMP法)を実施した。LAMP法で診断された4例中、2例はペア血清で有意な上昇が認められたが、2例は血清診断基準には該当しなかった。

○百日咳ワクチンに関わる研究開発：線毛3を発現するワクチン株(東浜株)の開発に関する研究(蒲地)

2種類の*fim3*発現プラスミドを百日咳菌Tohama株にそれぞれ導入し、Fimbriaeの発現量を測定した。その結果、*B. bronchiseptica* *fhaB* 遺伝子のプロモーターがTohama株内で機能し、その下流にクローニングした*fim3* 遺伝子が発現することが判明した。2種類の発現プラスミド相補株は、同等にFim3を産生していることが確認された。

D. 考察

本邦で使用されている無細胞性百日咳ワクチン(acellular pertussis vaccine:aP)には、主として百日咳毒素(PT)と線維状赤血球凝集素(FHA)が含まれており、一部のメーカーのワクチンにはPertactin(PRN)が含まれている。抗PT抗体は百日咳の発症・

重症化を防ぐ抗体であり、抗 FHA 抗体と抗 PRN 抗体は百日咳菌の感染（定着）を予防する抗体とされている。百日咳の感染・発症病態からは考えると、aP 接種によって得られた抗 PT 抗体（抗毒素抗体）で百日咳毒素特有の症状は抑制できると考えられてきた。しかし、ワクチンには全ての感染防御抗原を含んでいないため、百日咳菌の宿主への感染を完全に抑制できないと考えられる。

T 細胞依存性に産生された抗体は長期間持続するとされており、破傷風トキソイドに対する抗体の半減期は 11 年、ジフテリアトキソイドに対する抗体の半減期は 19 年である。また、生ワクチン接種や全身性ウイルス感染症によって得られた抗体の半減期は、約 100 年と極めて長期間である。

今回の検討では、抗 PT 抗体の半減期は、1 期初回接種後では 0.6 年、1 期追加接種後では 1.1 年と、他のワクチン接種で得られる抗体の半減期と比べて、極めて短期間であった。この結果、ワクチン接種後の感染防御効果が持続せず、百日咳の流行が各地で報告されたと推察される。血清疫学調査では、小学校～中学生で百日咳に罹患していたと考えられる。米国やイスラエルの調査でも 10 歳前後が百日咳の好発年齢とされているが、本邦でも同様の結果であった。

ヨーロッパ各国から抗 PT 抗体の測定をすると、サーベイランスで把握される数よりも 60 倍以上の多くの症例が百日咳に罹患していることが示されている。今回の調査でもヨーロッパと同様に、サーベイランスで把握された数よりも、より多数の百日咳感染例が同定された。この結果から、百日咳の流行状況を調査するためには、小児をターゲットとした定期的な抗 PT 抗体の測定が必要と思われた。百日咳は 3～4 年ごとに流行するといわれている。今回の調査は 1 年だけの結果である。今回の調査結果と同じ規模で百日咳の流行を引き続き認めるかは、今後、継続しての調査が必要と考えられる。

更に、34 歳以下の妊婦の 40% は抗体陰性

であることも示された。本邦における百日咳対策を考えるに当たっては、百日咳流行自体を抑制するのか、百日咳に罹患すると重症化する乳児を守るのかによって対策が異なる。百日咳流行を抑制するための最大の目標は、誘導された抗体価が長期に持続する百日咳ワクチンの開発である。現行の aP を用いて百日咳の流行を抑制するためには、抗体価の半減期と接種後の抗体価を考えると、国民全員に対して数年ごとの aP の接種が必要であり、ジフテリアと破傷風トキソイドの接種は不要である。ただ、数年ごとの国民への接種は現実的ではない。

世界的に行われている戦略は、妊婦に aP を接種して重症化する新生児・乳児を予防する方法である (cocooning)。この方法については、米国、カナダ、オーストラリア、イギリス、イタリア、韓国などで行われており、イギリスでは有効率は 91% とされている。本邦でも cocooning を行うことが現実的な百日咳対策であると思われる。

わが国では、DTaP ワクチンは 1 歳半から 2 歳までに I 期追加接種（4 回目）が終了した以降、百日咳含有ワクチン接種を受けることはない。DTaP ワクチン接種率は 95% を超え I 期追加接種後百日咳抗体の陽転率はほぼ 100% である。今回の血清疫学調査でもほとんどの児童・学童が 4 回の接種を終了しており、3 回以上接種している児童・学童を対象として PT, FHA の抗体分布を調べた。PT 抗体は小学 1 年生で DTaP ワクチン接種後 4-5 年経つと PT 抗体は 50% 以上が陰性化することが明らかとなった。その後 6 年経過する中学 1 年生で陰性率は 40%、次の 6 年間で陰性率は 26% と陰性率が減少してくる。DTaP ワクチン接種は 2 歳以降接種がないため、6 年ごとの調査では陽性率が低下するはずであるが、逆に陽性率は増加し抗体分布は陽性側にシフトしている。

これまでの疫学調査でも百日咳の患者は 7-10 歳で増加することから、集団発生など目立った流行はなくても、百日咳は社会に広く浸淫していることが推測される。百日咳対策として小学校入学前の追加接種も含

めた予防接種戦略の見直しが必要と考える。

百日咳ワクチンの最も重要な目標は、乳幼児の重症化を予防することである。日本では、感染症法に基づく感染症発生动向調査の定点把握疾患として、全国約3,000の小児科定点医療機関から百日咳患者数が報告されている。しかし、死亡例や重症例の実態を把握するためのサーベイランスシステムは構築されておらず、学会等での各医療機関からの症例報告にとどまっているのが現状である。本研究では、後方視的ではあるが、人口ベースでの小児百日咳症例の入院率を算出し、臨床像を明らかにすることを目標に調査を実施した。その結果、全国では年間600人程度の入院例があることが推定された。56%がDTaPワクチン接種対象年齢（生後3か月）未満であり、感染源対策の重要性が再認識された。また、検査診断により確定された症例は36.3%であり、特に病原体診断までなされた症例は少なかった。典型的百日咳症状を呈さない症例も少なからず認められたため、臨床現場におけるより積極的な検査診断アプローチが望まれる。このため、本研究班で新しい症例定義を提案した。今後、百日咳サーベイランスに関して、新しい症例定義で実施可能かを検討する。

ワクチン接種年齢以前の乳児に密接に接触する可能性のある成人に対してワクチン接種を行う、いわゆる「cocooning strategy」が今世紀になり提唱されてきた。米国をはじめ、ドイツ、イタリア、フランスなどの国々で cocooning strategy が推奨されている。本研究でも感染源として、同胞、両親などの年長・成人家族からの感染例が35%を占めた。今後、日本でも年長児・青年そして妊婦を含めたブースター接種に関して考慮すべきと考えられる。

検査・診断に関しては、培養法による百日咳菌分離は病原体診断法のゴールドスタンダードとされる。ただ、特殊な培地を必要とし、さらに発育速度が遅いた

め最終判定までに7日間を要する。検体採取時期にも影響を受け、分離率は病週を追うごとに低下する。また抗菌薬が投与された場合には、投与3~4日後の菌分離は困難とされる。感度および特異性に優れる遺伝子増幅検査として、LAMP法が開発された。今回の調査で用いたLAMP法では、使用するプライマーがPTのプロモーター領域を標的としている。PTは百日咳菌のみが産生する毒素であり、他の*Bordetella*属では産生されない。そのためLAMP法はPCR法と同等の感度を有するだけでなく、他の*Bordetella*属と交差反応を示さず、高い特異性を持つと考えられている。その他の利点として、増幅効率が高くPCR法よりも短時間で結果が得られること、PCR法よりも小型で安価な機器で実施可能であること、目視判定が可能であることなどが挙げられる。本検討において、菌分離例は全例でDNAが検出されており、LAMP法の感度の高さが示された。

病原体診断されず、血清診断のみで実験室診断されたのは18例であった。最終診断名も百日咳であった3例を除く15例の最終診断名は上気道炎、気管支炎など百日咳以外の診断名であった。早期にDNA検出の陰性が判明したことと抗体測定結果が後日になって報告されていることから、百日咳の鑑別が十分になされなかった可能性が考えられた。ワクチン未接種幼若乳児では、全てでペア血清の回復期におけるPT-IgG抗体価の低下がみられており、母体の経胎盤移行抗体による血清診断基準偽該当例であったと考えられる。ワクチン未接種者における10EU/mLのカットオフ値は、幼若乳児への適応に問題のあることが示唆された。PT-IgG抗体価による血清診断法は、日常診療で最も用いられている。しかし、結果判定に時間がかかるため早期診断での有用性の低いこと、病原体診断された例でもPT-IgG抗体価が上昇しない例のあること、幼若乳児において母体の経胎盤

移行抗体の紛れ込み例があること、ワクチン接種による抗体との鑑別が困難であることなど問題は少なくない。百日咳は伝染性の強い疾患でもあり、治療上および予防対策上、確実かつ迅速な診断法が必要である。今回の検討から、LAMP法によるDNA検出は、簡便・迅速で感度も高く、日常診療での百日咳実験室診断法として非常に有用と考えられ、新しい症例定義で実験室診断の基本とした。

新しい百日せきワクチン株 (Fim3 産生 Tohama 株) の作製に関しては、Tohama 株においても発現型プロモーター配列の下流であれば、*fim3* 遺伝子が発現することが判明した。しかし、Fim2, Fim3 をともに産生させるためにはプロモーター配列と開始コドンに一定の距離を設ける必要があることが示唆された。百日咳菌 *fim* 遺伝子の発現は、2 成分制御系 BvgAS システムおよび、プロモーター領域 (Pfim) の特徴的な poly(C)配列により制御されることが知られている。現行ワクチン株 Tohama 株は Fim2 産生株であるが、*fim3* 遺伝子の Pfim3 poly(C)長が非発現長となっていることが原因で Fim3 を産生しない。今回、発現型プロモーターの下流に開始コドンから *fim3* 遺伝子をクローニングした pRK-*fim3*-2 相補株では Tohama 株が本来産生している Fim2 の産生量の大幅な低下が認められた。この原因として、*fim3* 遺伝子の転写量が過剰になり、共通して利用している FimBCD アクセサリータンパク質の Fim2 への供給が不足したことが考察された。本研究により、百日咳菌 Tohama 株に Fim3 を産生させることが可能なことが示された。現行ワクチン株である Tohama 株は、1981 年の aP ワクチン導入以来の使用実績があり、ゲノム配列が解明されているなど株情報が豊富である。また、近年の臨床分離株に比べて生育速度が速く、抗原産生能も高いため百日せきワクチン株として理想的な性質を備えている。今後、新規ワクチン株として Fim3 をより安定して産生させるため、ゲノムを改変した Fim3 産生 Tohama 株を構築す

る必要があると考えられる。ただし、ゲノム改変の際には、*fim3* 遺伝子の発現が過剰になり過ぎない工夫が必要であると考えられる。

E. 結論

血清疫学調査から、DTaP ワクチン接種後の抗 PT 抗体の半減期は 1.1 年と極めて短く、このため、本邦では小学校高学年、中学生を中心に百日咳の流行があることが示された。さらに、年間 600 人程度の小児の百日咳入院例が発生すると推定された。入院例の多くが、生後 3 か月未満であったことから、現行のワクチン接種スケジュールの見直しが必要である。診断を早期に確実にを行う必要がある。そのためにも、簡便・迅速で感度も高い LAMP 法は有用と考えられ、新しい症例定義を提案した。国内の分離株から、より有効な新しいワクチン株の開発にむけての研究が開始できた。

現行のワクチン接種スケジュールの見直しが必要である。諸外国で行われている (1) 就学前の DTaP 追加接種 (2) 現行 2 期接種 (DT) を DTaP に変更する (3) 妊婦への無細胞百日咳ワクチン接種の検討などが喫緊の課題と考える。

F. 健康危険情報

今回の研究段階では、新しく該当する健康危機情報はない。

G. 研究発表

(各分担研究者については、それぞれの報告書に記載)

1. 論文発表

- 1) Ohfuji S, Okada K, Nakano T, Ito H, Hara M, Hirota Y :Effectiveness of acellular pertussis vaccine in a routine immunization program: A multicenter, case-control study in Japan. Vaccine 33(8) ; 1027-1032, 2015.
- 2) Hara M, Fukuoka M, Tashiro K, Ozaki I, Ohfuji S, Okada K, Nakano

- T, Fukushima W, Hirota Y. Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infectious Diseases* 15:45-,2015.
- 3) Kashiwagi Y, Miyata A, Kumagai T, Maehara K, Suzuki E, Nagai T, Ozaki T, Nishimura N, Okada K, Kawashima H, Nakayama T. Production of inflammatory cytokines in response to diphtheria-pertussis-tetanus (DPT), haemophilus influenzae type b (Hib), and 7-valent pneumococcal (PCV7) vaccines. *Human vaccine & Immunother* 10:677-685. 2014
- 4) 野上裕子、岡田賢司、本荘哲、蒲池一成、岩永知秋：成人百日咳の特徴と予後－臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較－日本呼吸器学会誌 3：665-670, 2014
- 5) 岡田賢司：百日咳ワクチン。化学療法の領域 30：44-50, 2014
- 6) 岡田賢司：主なワクチンの現状と問題点：百日咳ワクチン 感染症内科 2：280-285, 2014
- 7) 岡田賢司：今後の成人ワクチン－Tdap ワクチン 成人の予防接種パーフェクト・ガイド 94-96 診断と治療社 2014
- 8) 岡田賢司：成人の百日咳。呼吸器感染症 2015 日本胸部臨床第 73 巻第 8 号増刊 P49-54, 克誠堂出版 2014
- 9) 岡田賢司：百日咳。感染症診療 update 日本医師会雑誌第 143 巻・特別号 (2) P313-314 日本医師会 2014.
- 10) 岡田賢司：百日咳とパラ百日咳. 小児疾患診療のための病態生理 I—改訂第 5 版 p856-861 東京医学社 2014
2. 学会発表
- 1) 岡田賢司：成人用百日咳ワクチン等、日本で接種されていないワクチンの今後. ICD 制度協議会 第 201 回 ICD 講習会 2015. 2. 21 神戸
- 2) 岡田賢司：百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究 第 18 回日本ワクチン学会学術集会シンポジウム 2 Vaccine Epidemiology：Principles and Methods 2014. 12. 6 福岡
- 3) 岡田賢司：百日咳の再興への対策を考える 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 シンポジウム 2014. 10. 19 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

謝辞

多数のアドバイス、提言をいただきました米国疾病対策管理センター Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Immunization and Respiratory Disease, Meningitis and Vaccine Preventable Disease Branch, Ms Tami Skoff, Dr. Manisha Patel に深謝いたします。

米国の百日咳サーベイランス

National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

表 1. 症例定義 (2012 年)

臨床診断例：2 週間以上の咳と以下の症状のうち 1 つ

- (1) Paroxysms (発作性けいれん性の咳)
- (2) Whoop
- (3) Post-tussive vomiting (咳嗽後の嘔吐)

確定診断例：

- (1) 培養陽性で咳嗽有 (期間は定めない)
- (2) 臨床診断例で PCR 陽性
- (3) 臨床診断例で確定診断例と疫学的リンクあり

表 2 症例定義 (2014 年)

臨床診断例：2 週間以上の咳と以下の症状のうち 1 つ

- (1) Paroxysms (発作性けいれん性の咳)
- (2) Whoop
- (3) Post-tussive vomiting (咳嗽後の嘔吐)

疑い例：

- (1) 臨床診断例の定義を満たすが陽性検査結果がない、又は検査診断例と疫学的リンクがない
- (2) 1 歳未満の患者は以下の 1 つ以上の所見を咳の期間に関係なく認め、かつ PCR 陽性、あるいは検査陽性の百日咳症例と疫学的リンクのある場合
 - ・ Paroxysms (発作性けいれん性の咳)
 - ・ **Whoop**
 - ・ Post-tussive vomiting (咳嗽後の嘔吐)
 - ・ 無呼吸発作 (チアノーゼの有無は問わない)

確定診断例：

- (1) 培養陽性で咳嗽あり (期間は定めない)
- (2) 臨床診断例で **PCR** 陽性
- (3) 臨床診断例で確定診断例と疫学的リンクあり

表 3. わが国の百日咳サーベイランス症例定義

新しい診断(届出)基準の提案

百日咳の検査診断 <ul style="list-style-type: none">・咳発症後からの期間を問わず、<i>B.pertussis</i>の培養陽性・咳発症後3週間以内のPCRまたはLAMP陽性(1歳未満児ではより長期のこともある)・咳発症後2週間以上8週間以内の抗PT価100以上(ただし、直近のワクチン接種歴について考慮すること)

(1) 1歳未満

臨床診断例: 咳があり(期間は指定なし)、かつ以下の特徴的な咳、あるいは症状を1つ以上呈した症例

- ・発作性の咳嗽
- ・吸気性笛声
- ・咳嗽後の嘔吐
- ・無呼吸発作(チアノーゼの有無は問わない)

確定例:

- ・臨床診断例の定義を満たしかつ検査診断陽性
- ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査確定例と接触があった例

(2) 1歳以上の患者(成人を含む)

臨床診断例: 1週間以上の咳を有し、かつ以下の特徴的な咳、あるいは症状を1つ以上呈した症例

- ・発作性の咳嗽
- ・吸気性笛声
- ・咳嗽後の嘔吐
- ・無呼吸発作(チアノーゼの有無は問わない)

確定例:

- ・臨床診断例の定義を満たしかつ検査診断陽性
- ・臨床診断例の定義を満たし、かつ検査確定例と接触があった例

II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）
百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資する研究
平成26年度研究報告書
百日咳流行疫学の解析に関する研究

研究分担者 庵原俊昭（国立病院機構三重病院・病院長）
研究協力者 菅 秀、長尾みづほ、浅田和豊、中村晴菜、根来麻奈美、谷口清州
（国立病院機構三重病院臨床研究部）
落合 仁（落合小児科）、二井立恵、伊佐地真知子（白子クリニック小児科）

研究要旨 百日咳は麻疹と並び感染力が極めて強い感染症である。欧米では百日咳の再燃が話題となっているが、本邦での百日咳の流行疫学は十分に解明されていない。今回の血清疫学調査から、無細胞性百日咳ワクチン(aP)接種後の抗PT抗体の半減期は1.1年と極めて短く、DPTワクチンを受けている年長児の抗体陽性率は36%に低下していた。小学生から高校生の抗PT抗体価の検討から、小学校高学年では12.1%が、中学生では7.8%が、この1年以内に百日咳に罹患しており、これらの学年を中心に百日咳の流行があることが示されたが、小児科定点でのサーベイランスでは把握されていなかった。また、抗PT抗体は母親の血清抗体価のレベルに応じて児に1.1倍濃縮して移行しているが、妊婦の抗体陽性率は60%であった。以上の結果から、aP接種後の抗PT抗体の半減期は短いために、aPを用いて百日咳の流行を排除することは困難であり、妊婦の抗PT抗体陽性率を考慮すると、妊婦にaPを接種し、百日咳にかかること重症化するリスクの高い3か月未満の乳児に対する百日咳発症予防対策を行うことが急務であると思われた。

A. 研究目的

百日咳は麻疹と並んで感染力が極めて強い感染症であり、新生児や乳児が発症すると、呼吸困難、肺炎、脳炎などを合併する重症の感染症である。その感染源は小児を取り巻く成人や兄弟である。欧米では、DPTワクチンの接種率が高いものの、百日咳の再燃が報告されている。その原因として、PCRなどの新しい百日咳診断方法が確立されたこと、無細胞性百日咳ワクチン(aP)の効果に限界があること、医療関係者が百日咳に関心を持ったこと、百日咳菌の遺伝子変異、などが挙げられている。本邦でも百日咳の再燃が報告されているが、その詳細は不明である。

近年抗PT(pertussis toxin, 百日咳毒素)抗体の測定が可能となり、また、その臨床上の意味づけも明確となってきている。即ち、発症予防抗体価は5~10 IU/ml、62.5~80 IU/ml以上ならば1年以内の百日咳感染、百日咳感染後2週間以降になると100 IU/ml以上に上昇し診断に有用である、などである。今回、小児から妊婦までの抗PT抗体を測定し、本邦におけるは百日咳流行の実態について検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、血清の採取に同意が得られた生後6ヶ月から11ヶ月の乳児28人、幼稚園・保育園の年長児25人、小学校1年生から高校3年生までの186人、専門学校1年生77人、および妊婦117人である。106人の妊婦については、臍帯血も採取した。

抗PT抗体の測定は、デンカ生研の抗PT-IgG抗体測定試薬を用い、添付文書にしたがって測定した。5 EU/ml未満を陰性、5~10 EU/mlを判定保留、10 EU/ml以上を陽性とした。

（倫理面への配慮）

血清を採取するに当たっては、保護者または本人の同意を得てから採取し、希望する者には、測定結果を保護者または本人に還元した。また、結果の公表に当たっては氏名が特定されないよう配慮した。

C. 研究結果

1) デンカ生研抗PT-IgG抗体測定試薬の国際標準品との互換性の検討

NIBSCの国際標準品の抗体価をデンカ生研の測定試薬で測定すると、国際単位IU/ml=0.9×EU/mlの関係が認められた。この結果から、80 EU/mlは72 IU/mlに近似することから、デンカ生研測定試薬で抗PT抗体価が80 EU/ml以上（抗体高値群）ならば、1年以内の百日咳感染と定義した。

2) DPTワクチン1期初回後の抗体価の推移（表1）

DPTワクチン1期初回の3回接種を受けた乳児を対象に抗PT抗体を測定した。接種直後の生後6-7ヶ月では2.92(37.8 EU/ml)±0.78(10g₂(N/5))であったが、接種4か月後の生後10-11ヶ月では2.35(25.5 EU/ml)±0.63に低下していた。4ヶ月間に2^{0.56}低下していること

から、1期初回後の抗PT抗体の半減期は0.6年(7ヶ月)と算出された。

3) DPTワクチン1期追加後の抗体価の推移

メーカーの添付文書によると、1期初回追加接種後(1歳半で接種)の抗PT抗体の平均抗体価は、B社(テトラビック)では $213(2^{7.73})$ EU/ml、K社(クアトロバック)では $196(2^{7.61})$ EU/mlであり、年長児(5歳半)の平均抗体価は $8.3(2^{3.05})$ EU/mlであった。4年間に $2^{4.56} \sim 2^{4.65}$ 低下していることから、1期追加後の抗体価の半減期は約1.1~1.2年と算出された。

4) 年長児の抗PT抗体の分布(表2)

年長児25人では、陰性6人(24%)、判定保留10人(40%)、陽性9人(36%)と、陽性率が極めて低率であった。80 EU/ml以上の抗PT抗体高値例は認めなかった。

5) 小学校1年生から高校3年生日での抗PT抗体の分布(表2)

抗体陽性率および抗体高値率(抗PT抗体 ≥ 80 EU/mlの割合)は、それぞれ、小学校低学年40人では、37.5%、5.0%、小学校高学年58人では57.1%、12.1%、中学生51人では58.8%、7.8%、高校生37人では73.0%、5.4%と、学年が上がるにつれ抗体陽性率は上昇した。また、1年以内の百日咳の感染は小学校高学年、中学生を中心に各学年に認められたが、定点サーベイランスには反映されていなかった。

6) 専門学校生の抗PT抗体の分布(表2)

77人中抗体陰性3人(3.9%)、判定保留19人(24.7%)、陽性55人(71.4%)であり、抗体高値率は3.0%と、高校生と同様の抗体分布であった。

7) 妊婦の抗PT抗体の分布(表3)と児への抗体移行

20~29歳の抗体陽性率は60.0%、30~34歳の抗体陽性率は59.6%であったが、35歳以上の抗体陽性率は75.0%に上昇していた。なお、80 EU/ml以上の抗体高値例は、妊婦117人中1例(0.9%)だけであった。

臍帯血の抗PT抗体価は母体の抗体価と有意の相関があり($R=0.9006$ 、 $P<0.0001$ 、 $Y=0.98X+0.24$)、抗体陽性者では1.11倍濃縮して児に移行していた。

D. 考察

本邦で使用されている無細胞性百日咳ワクチン(acellular pertussis vaccine, aP)には、主としてPTと線維素凝集素(FHA)が含まれており、一部のメーカーのワクチンにはペルタクチンが含まれている。抗PT抗体は百日咳の重症化を予防する抗体であり、抗FHA抗体と抗ペルタクチン抗体は百日咳の感染を予防する抗体とされている。しかし、aP接種によって得られた免疫は、百日咳特有の症状の発症は予防するが、感染を予防する力は弱いとされている。

一般にT細胞依存性に産生された抗体は長

期間持続するとされており、破傷風トキソイドに対する抗体の半減期は11年、ジフテリアトキソイドに対する抗体の半減期は19年である。また、生ワクチン接種や全身性ウイルス感染症によって得られた抗体の半減期は、約100年と極めて長期間である。しかし、今回の検討では、抗PT抗体の半減期は、1期初回接種後では0.6年、1期追加接種後では1.1年と、他のワクチン接種で得られる抗体の半減期と比べて、極めて短期間であった。この結果、ワクチン後の感染防御効果が持続せず、百日咳の流行がコントロールされにくいと推察された。なお、抗PT抗体の半減期が、抗D抗体や抗T抗体よりも極端に短いことの要因は不明である。

今回の調査では、抗PT抗体価から小学校高学年では12.1%が、中学生では7.8%が、過去1年間に百日咳に罹患していた。米国やイスラエルの調査でも10歳前後の子どもは百日咳の好発年齢とされているが、本邦でも同様の結果であった。なお、これらの子どもが、百日咳特有の咳(2週間以上持続する乾性咳)があったかは、現在調査中である。

ヨーロッパ各国から抗PT抗体の測定をすると、サーベイランスで把握される数よりも60倍以上の多くの症例が百日咳に罹患していることが示されている。今回の調査でもヨーロッパと同様に、サーベイランスで把握される数よりも、より多数の百日咳感染例が同定された。この結果から、百日咳の流行状況を調査するためには、小児をターゲットとした定期的な抗PT抗体の測定が必要と思われた。

百日咳は3~4年ごとに流行するといわれている。今回の調査は1年だけの結果である。今回の調査結果と同じ規模で百日咳の流行を引き続き認めるかは、今後、継続しての調査が必要である。

今回の調査から、本邦では小学校高学年、中学生を中心に百日咳の感染を認めることが示された。また、aP接種で誘導された抗体の半減期は極めて短く、小学校入学前には64%の子どもが抗体陰性または判定保留に低下していることが示された。更に、34歳以下の妊婦の40%は抗体陰性であることも示された。本邦における百日咳対策を考えるに当たっては、百日咳流行自体を抑制するのか、百日咳に罹患すると重症化する子どもを守るのかによって対策が異なってくる。

百日咳流行を抑制するための最大の目標は、誘導された抗体価が長期に持続する百日咳ワクチンの開発である。

現行のaPを用いて百日咳の流行を抑制するためには、抗体価の半減期と接種後の抗体価を考えると、国民全員に対して数年ごとのaPの接種が必要であり、DとTの接種は不要である。数年ごとの国民への接種は現実的ではないので、優れたaPが開発されるまでは、この戦略は不適切である。

もう一つの戦略として、妊婦にaPを接種して重症化する小児を予防する方法である(cooaning)。この方法については、米国、カナダ、オーストラリア、イギリス、イタリア、韓国などで行われており、イギリスでは有効

率は91%とされている。本邦でもcocooningを行うことが現実的な百日咳対策であると思われる。

E. 結論

血清疫学調査から、aP接種後の抗PT抗体の半減期は1.1年と極めて短く、この結果、本邦では小学校高学年、中学生を中心に百日咳の流行があることが示された。aP接種後の抗体価の半減期から、百日咳の流行をaPでコントロールするのは困難である。妊婦の抗体陽性率を考慮すると、百日咳にかかると重症化するリスクの高い3か月未満の乳児に対する発症予防対策が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 庵原俊昭：乳幼児期の予防接種の重要性。化学療法の領域。30:408-415, 2014

2. 学会発表

1) 康井洋介、中山哲夫、庵原俊昭：本邦における小児期から青年期にかけての百日咳抗体価の分布について。第18回日本ワクチン学会学術集会 2014.12.6-7 福岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記することなし

2. 実用新案登録

特記することなし。

3. その他

特記することなし。

(表1) 乳児における平均抗PT抗体価

月齢	人数	平均抗体価	
		(log ₂ N/5)	実数(EU/ml)
6-7ヶ月	9	2.92±0.78	37.8
8-9ヶ月	8	2.33±0.47	25.1
10-11ヶ月	11	2.35±0.63	25.5

(表2) 各年齢集団における抗PT抗体の分布

年齢群	抗PT抗体価(EU/ml)							合計	陽性率	高値率
	<5	5<10	10<20	20<40	40<80	80<160	160<			
年長児	6	10	6	2	1	0	0	25	36.0	0
小学校低学年	14	11	7	3	3	1	1	40	37.5	5.0
小学校高学年	15	11	12	6	7	5	2	58	57.1	12.1
中学生	10	11	11	10	5	3	1	51	58.8	7.8
高校生	5	5	9	10	6	1	1	37	73.0	5.4
専門学校生	3	19	25	21	6	3	0	77	71.4	3.9

抗PT抗体陽性 ≥ 10 EU/ml、抗PT抗体高値 ≥ 80 EU/ml

(表3) 年齢群別の妊婦の抗PT抗体の分布

年齢群	抗PT抗体価(EU/ml)							合計	陽性率	高値率
	<5	5<10	10<20	20<40	40<80	80<160	160<			
20 \leq 29歳	4	12	11	7	6	0	0	40	60.0	0
30 \leq 34歳	4	17	14	11	5	1	0	52	59.6	1.9
≥ 35 歳	3	3	6	12	1	0	0	25	76.0	0
合計	11	32	31	30	12	1	0	117	63.2	0.9

抗PT抗体陽性 ≥ 10 EU/ml、抗PT抗体高値 ≥ 80 EU/ml