

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

百日咳小児入院例の後方視的調査

研究分担者：菅 秀（国立病院機構三重病院）

研究協力者：中村晴奈、庵原俊昭（国立病院機構三重病院）、陶山和秀、細矢光亮（福島県立医科大学）、石和田稔彦（千葉大学）、佐藤哲也（高知県立あき総合病院）、藤枝幹也（高知大学）、安慶田英樹（沖縄県立南部医療センター）、岡田賢司（福岡歯科大学）

研究要旨

小児における百日咳入院症例のサーベイランス調査を全国多施設共同研究により実施した。2009年1月から2013年12月までの5年間に発生した、生後0日～15歳未満で、百日咳（疑い）の診断で入院した全例を後方視的に調査した。調査対象地域は、三重県、福島県、千葉県、高知県、福岡県、沖縄県の6県であり、全国5歳未満人口の14.1%をカバーした。5年間での入院患者数は、6県合計で465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・年であり、全国の年間入院患者数は618人と推計された。年齢群別患者割合では、すべての県で3か月未満が最多であり、平均56%であった。1歳未満が86%、5歳未満が93%を占めていた。検査診断による確定例は36.3%(169/465)、臨床診断例は、37.0%(172/465)、疑い例は26.7%(124/465)であった。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、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。主治医が推定した感染源として、最も多かったのは同胞(21.9%)、次いで母親(12.0%)、父親(12.0%)であり、約35%の症例が同居家族からの感染であると推定された。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」を本邦でも推奨していく必要があると考えられた。

A. 研究目的

本研究は本邦における小児の百日咳入院症例の実態を明らかにし、今後の百日咳予防戦略を構築するための基礎的資料を提供することを主たる目的として実施した。

B. 研究方法

本研究において報告対象とした患者は、生後0日～15歳未満で、百日咳（疑い）の診断で入院した全例とした。2009年1

月から2013年12月までの5年間に発生した症例を対象として、後方視的に調査を実施した。

調査対象地域は、三重県、福島県、千葉県、高知県、福岡県、沖縄県の6県である。サーベイランス調査票を使用し、各医療機関へ郵送、あるいは電子メールで依頼および配布を行った。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、研究分担者へ郵送した。

症例定義は、1) 確定例：以下のいずれかを満たす(LAMP 陽性、PCR 陽性、培養陽性、抗 PT 抗体高値(100 IU/ml 以上)、2) 臨床診断例：臨床診断基準(1.14 日以上続く咳、2.スタックカート、ウープを伴う咳、咳嗽後の嘔吐、無呼吸発作)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

当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。

C. 研究結果

(1) 6 県における患者発生状況

2009 年 1 月から 2013 年 12 月までの各県における入院患者数を表 1 に示した。15(5)歳未満の患者数は 6 県合計で 465(436)人であった。

上記の報告数より、15(5)歳未満人口 10 万人・年当たりの入院率を算出した。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。

また、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。

(2) 患者年齢分布

年齢群別患者発生割合を図 1 に示した。すべての県で 3 か月未満が最多であり、平均 56%であった。1 歳未満が 86%、5

歳未満が 93%を占め、すべての県でほぼ同様の年齢分布であった。

(3) 検査診断実施状況

調査期間中に報告された全患者における診断法を表 2 に示した。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%であった。抗 PT 抗体価測定による血清学的診断は 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。

(4) 感染源

主治医が推定した感染源として、最も多かったのは同胞(21.9%)であり、次いで母親(12.0%)、父親(12.0%)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。一方で、54.6%は感染源不明であった。

感染源と推定される患者同胞の年齢分布を図 2 に示した。2 歳、3 歳、6 歳、5 歳の順であり、幼児から学童前半の同胞が大多数を占めたが、10 歳以上が感染源となった場合も少数ながら認められた。

(5) 臨床像

臨床症状の発現頻度を表 3 に示した。2 週間以上の咳嗽は 51.6%、スタックカートは 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。

入院期間、合併症、呼吸器使用の有無を表 4 に示した。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。死亡例の報告は無かった。

(6) ワクチン歴

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。

D. 考察

百日咳はワクチン予防可能疾患の一つである。日本では 1948 年に百日咳ワクチンが導入され、ワクチンの普及とともに患者数は激減した。しかし、現行ワクチンによる免疫持続時間は短いため、日本を含めた多くの先進国で青年・成人患者の増加が認められている。それに伴い、青年・成人患者あるいは保菌者が乳幼児の感染源となることが問題となってきた。

百日咳ワクチンの最も重要な目標は、乳幼児の罹患、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動向調査の定点把握疾患として、全国約 3000 の小児科定点から百日咳患者数が報告されている。しかしながら、乳幼児における百日咳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、学会等での各施設からの症例報告レベル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 DPT 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。

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であろう。

E. 結論

日本では、年間 600 人程度の小児百日咳入院例が発生すると推定された。ワクチン接種前の乳児が主たる患者群であるため、感染源対策が大きな課題である。

最後に当研究実施に際して御協力いただいた全国の関連施設の先生及び関係の皆様へ厚く御礼申し上げます。

F. 研究発表

1. 著書、論文
なし

2. 学会

1) 菅 秀、庵原俊昭 百日咳小児入院

例の後方視的調査 第163回三重県小
児科医会例会 2015年1月 津

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を
含む）

なし

(表1) 6県における百日咳入院患者数
(5年間合計; 2009-2013)

	三重	福岡	千葉	沖縄	高知	福島	計
15歳未満							
患者数	22	249	57	78	24	35	465
人口	244,000	687,000	785,000	249,000	88,000	246,000	2,299,000
入院率	1.80	7.25	1.45	6.26	5.45	2.85	4.05
5歳未満							
患者数	21	226	54	78	24	33	436
人口	76,000	230,000	250,000	85,000	27,000	71,000	739,000
入院率	5.52	19.65	4.3	18.35	17.78	9.30	11.80

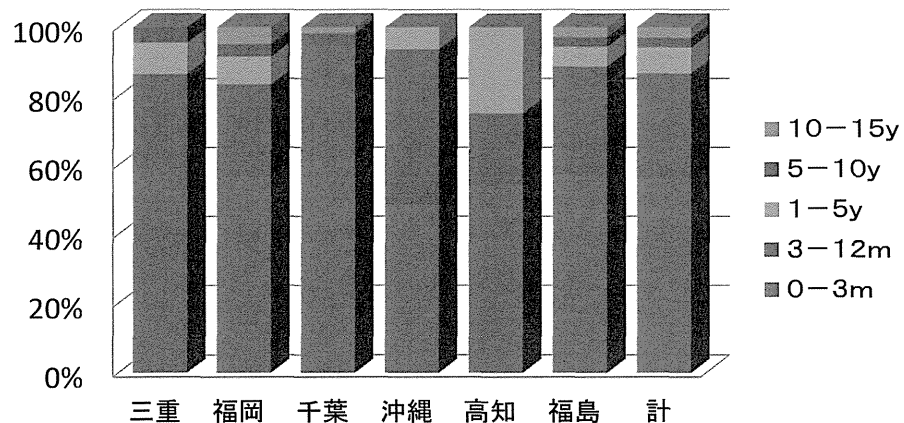
* 人口は2013年統計を使用

* 入院率は10万人・年あたりの入院患者数

* 6県5歳未満人口 739,000人(全国5歳未満人口 5,239,000人の14.1%を占める)

(図1)

年齢群別患者発生割合(2009-2013)



3か月未満	59%	57%	61%	49%	54%	57%	56%
1歳未満	86%	83%	95%	94%	75%	89%	86%
5歳未満	95%	91%	95%	100%	100%	94%	93%

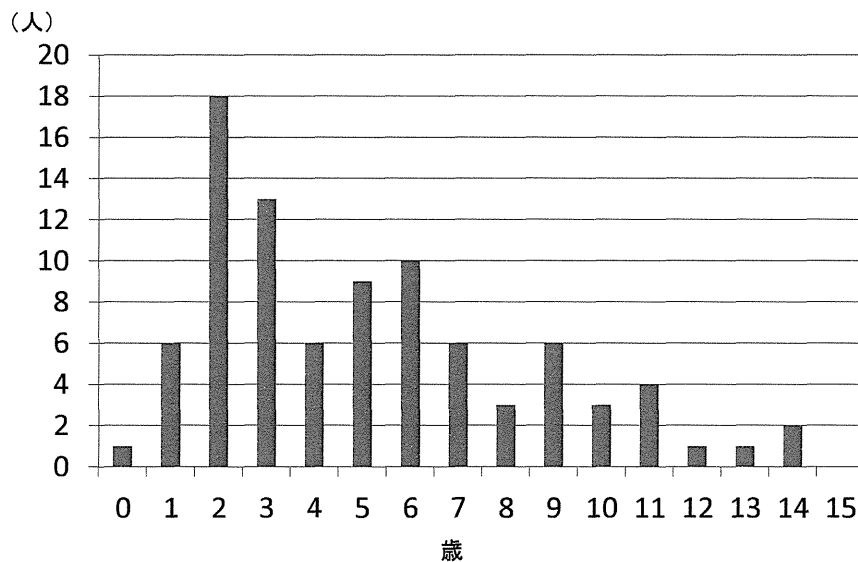
(表2)

検査診断実施状況

	三重 (n=22)		福岡 (n=249)		千葉 (n=57)		沖縄 (n=78)		高知 (n=24)		福島 (n=35)		合計 (n=465)	
培養	7	31.8%	10	4.0%	11	19.3%	3	3.8%	1	4.2%	9	25.7%	32	6.9%
PCR	2	9.1%	0	0.0%	2	3.5%	0	0.0%	1	4.2%	2	5.7%	5	1.1%
LAMP	4	18.2%	9	3.6%	3	5.3%	7	9.0%	6	25.0%	1	2.9%	29	6.2%
抗体価(PT)	12	54.5%	77	30.9%	17	29.8%	22	28.2%	2	8.3%	4	11.4%	130	28.0%

(図2)

感染源と推定される患者同胞の年齢分布



(表3)

臨床症状の頻度比較

	2週間以上の咳嗽		スタッカー ト		ウープ		嘔吐		無呼吸	
	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
あり	240	51.6%	340	73.1%	155	33.3%	201	43.2%	122	26.2%
なし	214	46.0%	71	15.3%	247	53.1%	201	43.2%	281	60.4%
不明	11	2.4%	54	11.6%	63	13.5%	63	13.5%	62	13.3%

(表4)

 県別患者臨床像の比較
 (入院期間、合併症、呼吸器使用、死亡)

		三重(n=22)		福岡 (n=249)		千葉 (n=57)		沖縄(n=78)		高知 (n=24)		福島 (n=35)		合計(n=465)	
		人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合	人数	割合
入院期間 (日)	1-5	3	13.6%	52	20.9%	8	14.0%	23	29.5%	8	33.3%	3	8.6%	97	20.9%
	6-10	11	50.0%	122	49.0%	29	50.9%	30	38.5%	9	37.5%	16	45.7%	217	46.7%
	>10	8	36.4%	69	27.7%	20	35.1%	18	23.1%	7	29.2%	16	45.7%	138	29.7%
	不明	0	0.0%	6	2.4%	0	0.0%	7	9.0%	0	0.0%	0	0.0%	13	2.8%
合併症	あり	6	27.3%	87	34.9%	8	14.0%	12	15.4%	8	33.3%	8	22.9%	129	27.7%
	なし	14	63.6%	144	57.8%	49	86.0%	65	83.3%	14	58.3%	27	77.1%	313	67.3%
	不明	2	9.1%	18	7.2%	0	0.0%	1	1.3%	2	8.3%	0	0.0%	23	4.9%
呼吸器使用	あり	3	13.6%	9	3.6%	4	7.0%	5	6.4%	1	4.2%	2	5.7%	24	5.3%
	なし	17	77.3%	221	88.8%	52	91.2%	71	91.0%	21	87.5%	32	91.4%	414	89.0%
	不明	2	9.1%	19	7.6%	1	1.8%	2	2.6%	2	8.3%	1	2.9%	27	5.8%
死亡		0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

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（研究代表者：岡田賢司）

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

研究分担者 砂川富正（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨

百日咳は *Bordetella pertussis* によって起こる急性の気道感染症であり、潜伏期は通常 5～10 日（最大 3 週間程度）であり、かぜ様症状で始まるが、次第に咳が著しくなり、百日咳特有の咳が出始める。典型的な臨床像は、顔を真っ赤にしてコンコンと激しく咳込み（スタッカート）、最後にヒューッと音を立てて大きく息を吸う発作（ウープ）となる。嘔吐も伴い、眼瞼の浮腫や顔面の点状出血がみられることがある。幼若乳児や、年長児、また成人では典型的な症状がみられず、診断が難しいことも少なくない。乳児では重症になり、特に新生児がかかると無呼吸となり、致命的となることがある。

百日咳は定点報告対象（5 類感染症）であり、指定届出機関（全国約 3,000 カ所の小児科定点医療機関）は週毎に保健所に届け出なければならない。届け出基準は当該指定届出機関の医師が百日咳の臨床的特徴を有する者を診察した結果、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）により、百日咳患者と診断した場合には、法第 14 条第 2 項の規定による届出を週単位で行うことになっており、これは死亡例でも同様である。しかし、届けられた症例は年齢群と性別を報告するだけで、症例の詳細はわからない。また、特に新生児、乳児では、2 週間以上も咳嗽をする場合、それ以前に治療的処置が行われるため、仮に検査診断で百日咳と診断されていても届け出基準を満たさない。百日咳において最も重篤な所見を呈する新生児、乳児の疫学を現状のサーベイランスでは捉えられていない可能性が高い。

諸外国でも百日咳の届け出は 2 週間以上の咳嗽が標準的であったが、近年の百日咳の疫学の変遷と理解、検査室検査による迅速かつ精度の高い検査結果が可能といった環境の変化から、症例定義の変更が行われ始めている。本研究の目的は、最近百日咳の 1 歳未満の症例定義を変更した米国の例を学びながら、わが国の百日咳サーベイランスの評価、特に症例定義の変更について考察した。

A. 研究目的

百日咳は、百日咳菌（*Bordetella pertussis*）が気道に感染することにより、特徴的な咳嗽を主訴とする急性感染性疾患で、長く続く咳嗽に加え、連続性の咳嗽発作や咳嗽後

の嘔吐、吸気性の笛声（whoop）といった特徴的な症状を呈する。合併症として二次性の肺炎やけいれん、脳症などを合併することがあり、特に乳児が罹患すると重症化することが多く、重篤な無呼吸発作などを起

こし、死亡する場合もある。

現在わが国のサーベイランスでは百日咳は点報告対象（5 類感染症）であり、指定届出機関（全国約 3,000 カ所の小児科定点医療機関）は週毎に保健所に届け出なければならない。届け出基準は当該指定届出機関の医師が百日咳の臨床的特徴を有する者を診察した結果、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）により、百日咳患者と診断した場合には、法第 14 条第 2 項の規定による届出を週単位で行うことになっており、これは死亡例でも同様である。しかし、届けられた症例は年齢群と性別を報告するだけで、症例の詳細はわからない（添付 1）。また、特に新生児、乳児では、2 週間以上も咳嗽をする場合、それ以前に治療的処置が行われるため、仮に検査診断で百日咳と診断されていても届け出基準を満たさない。百日咳において最も重篤な所見を呈する新生児、乳児の疫学を現状のサーベイランスでは捉えられていない可能性が高い。

諸外国でも百日咳の届け出は 2 週間以上の咳嗽が標準的であったが、近年の百日咳の疫学の変遷と理解、検査室検査による迅速かつ精度の高い検査結果が可能といった環境の変化から、症例定義の変更が行われ始めている。米国でも当初は 14 日間の咳嗽が届出として必要であったが、その後培養陽性であれば咳嗽期間に関係なく確定症例、さらには 1 歳未満には PCR 陽性、あるいは検査診断例との疫学的リンクがあれば 14 日間の咳がなくても疑い例として届け出を課す症例定義に変更している。

わが国でも近年米国同様成人、青年層の百日咳患者の報告が増加している。また、

LAMP 法の確立や当研究班の研究結果からサーベイランスでは報告されていない乳幼児の入院例が多数存在することが明らかになってきている。このような状況を踏まえ、現在の米国の状況を CDC の専門家との会議を交え正確に把握し、そこからわが国の百日咳疾病負荷の正確な把握に必要なサーベイランスの症例定義について考察、提案することを本研究では目的とした。

目的

1. アメリカの症例定義変更について詳細を理解する
2. アメリカの状況をもとに、わが国のサーベイランス報告のための症例定義について考察する

B. 研究方法

（1）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

（2）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う

（3）CDC の専門家と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

（倫理面について）

本研究は、患者個人の情報収集や検体採取は行わない。

C. 評価及び本研究の意義

上記の方法によりわが国の百日咳疾病負荷をより正確に把握できるサーベイランス用の症例定義を提案することができる。

D. 研究結果

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 年から開始しているが、現在のような全例を報告し各症例の詳細を報告す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。症例は症例報告に従って報告されるが、この症例定義は毎年開催される 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る。2014 年は 2 月に会議が開催され、以下の定義に変更になった。

症例定義 (2014 年)

臨床診断例：咳 ≥ 2 weeks と以下の症状のうち 1 つ paroxysms (発作性けいれん性の咳), whoop post-tussive vomiting (咳嗽後の嘔吐)

疑い例：

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；あるいは 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

- ・痙攣発作性咳嗽
- ・ウーブ
- ・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：

培養陽性で咳嗽有 (期間は定めない)；あるいは

臨床診断例で PCR 陽性；あるいは

臨床診断例で確定診断例と epi-linked あり

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、アメリカでは成人、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、そうなるとう咳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。

(2) CDC 専門家との会議

平成 27 年 2 月 2 日から 6 日の 5 日間、断続的に日米の百日咳サーベイランスについて議論を行った。5 日には添付 2 のようなワークショップを開催した。

(3) 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 (三重病院庵原先生より)、検査体制 (国立感染症細菌二部蒲池先生、大塚先生)などを紹介し CDC スタッフとの議論の中から添付 3 のような症例定義を提案した。

E. 今後の計画

今回の提言に関して実際に実施可能かを全国から数か所参加地域を選出して検討する。

F. 研究発表

1) 学会発表

なし

2) 論文

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

H. 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。

添付 1

別記様式7-1

感染症発生動向調査（小児科定点）

週報

調査期間 平成 年 月 日 ~ 年 月 日

医療機関名: _____

		0~5	6~11	1歳	2	3	4	5	6	7	8	9	10~14	15~19	20歳	合計		
		カ月	カ月											以上				
1	RSウイルス感染症	男															男	RSウイルス感染症
	女																女	
2	咽頭結膜熱	男															男	咽頭結膜熱
	女																女	
3	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎	男															男	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎
	女																女	
4	感染性胃腸炎*	男															男	感染性胃腸炎*
	女																女	
5	水痘	男															男	水痘
	女																女	
6	手足口病	男															男	手足口病
	女																女	
7	伝染性紅斑	男															男	伝染性紅斑
	女																女	
8	突発性発しん	男															男	突発性発しん
	女																女	
9	百日咳	男															男	百日咳
	女																女	
10	ヘルパンギーナ	男															男	ヘルパンギーナ
	女																女	
11	流行性耳下腺炎	男															男	流行性耳下腺炎
	女																女	

* 感染性胃腸炎については、原因の如何に関わらず届出基準に合致する患者を診断し、又は死体を検案した場合に届出を行うこと。

添付 2

Workshop on Pertussis with CDC experts

Date: 2015/2/5 (Thu)

Place: National Institute of Infectious Disease (Meeting room #3)

Attendees: Ms. Tami Skoff, Dr. Manisha Patel (CDC/NCIRD/MVPDB)

1:00 PM Meeting with Japanese Pertussis Work Group

1. Welcome -5min
2. Opening remarks (Dr. Okada) -5 min
3. Pertussis in US (CDC) – 30 min
4. Current issue on pertussis in Japan (Dr. Ihara) – 20 min
5. Latest serology research in Japan (Dr. Nakayama) – 20 min
6. DTaP vaccine effectiveness study from Japan (Drs. Ohfuji, Hara) – 30 min

<Break>

7. Discussion
 - Surveillance
 - Case definition
 - Vaccine effectiveness
8. Wrap up

5:00 PM Closure

添付 3

新しい診断(届出)基準の提案

百日咳の検査診断

- ・咳発症後からの期間を問わず、*B.pertussis*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

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（研究代表者：岡田賢司）

成人の百日咳サーベイランスのあり方に関する研究

研究分担者 神谷 元（国立感染症研究所感染症疫学センター）

研究要旨

百日咳は乳幼児においては無呼吸発作や脳症を合併する重篤な感染症で、わが国では1948年から百日せきワクチンが開発、接種されるようになり、1981年には無細胞型百日咳ワクチンとジフテリア・破傷風トキソイドとを混合した沈降精製三種混合ワクチン(DTaP)が開発された。接種率の増加とともに百日咳患者報告数は減少していたが、感染症発生動向調査（第5類）によると、近年、小児科定点における20歳以上の百日咳の患者報告数は増加傾向にあり、2013年は50%を上回っていた。また、大学などの成人における集団発生が散見されている(2007年高知大学事例など)。成人の百日咳は比較的症状が軽いことから、気づかれずに成人間での疾病伝播につながるだけでなく、死亡を含み重症化しやすい乳幼児への感染源としてのリスクが懸念される。若年成人以上における百日咳増加の現象は米国や欧州など世界的に観察されており、思春期以降における百日咳ワクチン追加接種の導入などの対策を取っている国や地域もある。わが国における百日咳ワクチン追加接種実施の可否やその方法を検討するためには、成人の百日咳罹患状況について把握し、乳幼児を中心とする感染源としての効果的な対策方法について検討を行う必要がある。

成人百日咳は典型的な症状を認めず、また百日咳＝小児の疾患という外念も強く、することは少なく、多くは慢性、遷延性の咳として百日咳の疑いすら抱かれていない状況です。確実な診断法はなく遺伝子診断法も開発されてはいますが一般には普及していないため百日咳の実態が明らかとなっていないのが現状である。

本研究の目的は、百日咳対策、ならびに疾病負荷の把握が進んでいる米国の状況を理解し、参考にしながら、わが国における成人百日咳の正確な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検討することにある。百日咳成人患者の正確な把握は本人はもちろん、周囲にいる小児、特に乳児を百日咳から守るという意味でも重要である。

A. 研究目的

百日咳は、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) が気道に感染することにより、特徴的な咳嗽を主訴とする急性感染性疾患で、長く続く咳嗽に加え、連続性の咳嗽発作や咳嗽後の嘔吐、吸気性の笛声 (whoop) といった特徴的な症状を呈する。合併症として二次性の肺炎やけいれん、脳症などを合併するこ

とがあり、特に乳児が罹患すると重症化することが多く、重篤な無呼吸発作などを起こし、死亡する場合もある。このように非常に重篤な疾患であるためアメリカではほかの VPD 同様予防接種による百日咳の予防に 1930 年代から常に力が注がれてきた。

1930 年代に製造された全菌体百日咳ワクチンは 1940 年代から三種混合ワクチン

(DTwP)の一部として使用され始め、3回接種後の効果は70～90%といわれ百日咳予防に大きく貢献した。しかし、ワクチン接種後に発熱や局所反応（接種部位の発赤、腫脹）がほぼ半数の子どもに見られたため日本で開発された無菌体百日咳ワクチンの技術が取り入れられ、1996年より新たに沈降精製三種混合ワクチン（DTaP）が使用されるようになった。DTaPはDTwPと同様の効果を保ち、かつ副反応がより少なく抑えられていたことから、米国疾病管理予防センター（Center for Disease Control and Prevention: CDC）はこのワクチンを小児定期接種として5回接種すること（初期：2、4、6か月時の3回、追加：15～18ヶ月時、4～6歳時の2回）を推奨してきた。しかし、近年それまで減少の一途をたどっていた百日咳報告患者数が増加に転じ、2004年には患者数が1959年以降で最高となった。この患者数の増加もさることながら、特筆すべきことは患者の年齢分布であった。これまでは、百日咳は小児の病気として認識されており、患者層も乳児や5回目のワクチン接種後数年経過した7～10歳のあたりにピークが認められていた。しかし、2004年頃のアメリカにおける百日咳患者の年齢分布は10歳代以降の患者数が著明に増加していた

この原因について、CDCは1)多くの医療従事者は百日咳が小児の病気であり予防接種をしていれば完全に予防できるという認識を持っていたが、それが事実と異なるという理解が広まり、成人での咳嗽の鑑別診断として百日咳が鑑別診断に挙げられ百日咳の検査を実施する機会が増え、患者を探知する精度が高まった、2)PCRに代表されるような診断技術、精度の向上、3)ワクチン接種により獲得された百日咳に対する免疫力が年月の経過により減少することを主な原因とし、2005年に青年、成人に

10年ごとの接種が奨励されているDTトキソイドに百日咳ワクチンを加えた成人用三種混合ワクチン（Tdap）を導入した。

そのため、Tdapの効果の評価、導入前後での疫学の変化を調査する必要性が出てきたため、成人層の百日咳患者を捉えられる国のサーベイランスとは別のサーベイランス Enhanced Pertussis Surveillance (EPS)を2010年より開始している。

目的

1. アメリカの百日咳サーベイランスシステムについて詳細に理解する
2. アメリカの状況をもとに、わが国の成人百日咳サーベイランス構築について考察する

B. 研究方法

(1) 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

(2) 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う

(3) 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

(倫理面について)

本研究は、患者個人の情報収集や検体採取は行わない。

C. 評価及び本研究の意義

上記の方法により米国の百日咳サーベイランスの詳細を理解し、わが国の正確な成人層の百日咳疾病負荷の把握をするサーベイランスの構築に必要な項目を明確にすることができる。

D. 研究結果

- 1) 米国の百日咳サーベイランス

i) National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)

米国の百日咳サーベイランスは 1922 年から開始しているが、現在のような全例を報告し各症例の詳細を報告す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。症例は以下の定義に従って報告される。

症例定義 (2012 年)
臨床診断例：咳 ≥ 2 weeks と以下の症状のうち 1 つ paroxysms (発作性けいれん性の咳), whoop post-tussive vomiting (咳後の嘔吐)
確定診断例： 培養陽性で咳嗽有 (期間は定めない)；あるいは 臨床診断例で PCR 陽性；あるいは 臨床診断例で確定診断例と epi-linked あり

しかし、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る。

NNDSS によって収集される情報は基本情報、臨床情報、合併症の有無、治療法、検査情報、ワクチン接種歴を添付 1 を用いて収集し、CDC へ入力画面を用いて毎週報告する。本サーベイランスは疾病の状況をモニタリングする目的としては有用だが、制限として実際より少ない報告、不完全なデータ収集、固定された質問項目など能動的なサーベイランスの欠点がある。

ii) Enhanced Pertussis Surveillance (EPS)

NNDSS の欠点を補うため 2011 年に開始したのが 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。

(2) CDC 専門家との会議

平成 27 年 2 月 2 日から 6 日の 5 日間、断続的に日米の百日咳サーベイランスについて議論を行った。5 日には添付 2 のようなワークショップを開催した。

(3) わが国の成人百日咳サーベイランスについての検討

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

i) 民間の検査診断結果情報の解析
検査の総数、陽性率などを民間の検査会社の情報から得ることで、実際にどの程度百日咳患者がいたのかを推測する。

ii) 病院の検査結果を検討する

iii) 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

i) 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) 研究班で行われている病院サーベイランスを充実させる (現在は乳児例を報告している)。課題としては

i) 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

ii) 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

i) 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

ii) 外来、クリニックをどのように含めていくか見当が必要

iii) 乳児のみ入院例を全国規模で行う

E. 今後の計画

今回の提言に関して実際に実施可能かを検討する。

F. 研究発表

1) 学会発表

なし

2) 論文

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

H. 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。

Pertussis Surveillance Worksheet

Appendix 11

NAME (Last, First)				Hospital Record No.	
Address (Street and No.)		City	County	Zip	Phone
Reporting Physician/Nurse/Hospital/Clinic/Lab/Phone			Address		

.....DETACH HERE and transmit only lower portion if sent to CDC.....

CDC NETSS Id		County		State		Zip	
Birth Date		Age		Age Type		Race	
Event Date		Event Type		Outbreak Associated		Reported	
Report Status		Any Cough? Cough Onset		Paroxysmal Cough?		Whoop?	
Chest X-ray for Pneumonia		Posttussive Vomiting?		Apnea?		Final Interview Date	
Acute Encephalopathy Due to Pertussis		Cough at Final Interview?		Duration of Cough at Final Interview		Hospitalized?	
Days Hospitalized?		Died?		Was Laboratory Testing for Pertussis Done?		Date First Reported to a Health Department	
Date Started First Antibiotic		Days First Antibiotic Actually Taken		Second Antibiotic Received		Date Case Investigation Started	
Date Started Second Antibiotic		Days Second Antibiotic Actually Taken		Vaccinated?		Outbreak Related?	
Vaccine Manufacturer Codes		Vaccine Manufacturer Codes		Vaccine Type		Epi-Linked?	
Date of Last Pertussis-Containing Vaccine Prior to Illness Onset		Number of Doses of Pertussis-Containing Vaccine Prior to Illness Onset		Reason Not Vaccinated With ≥ 3 Doses of Pertussis Vaccine		Transmission Setting	
Setting (Outside Household) of Further Documented Spread From This Case		Number of Contacts in Any Setting Recommended Antibiotics					

添付 2

Workshop on Pertussis with CDC experts

Date: 2015/2/5 (Thu)

Place: National Institute of Infectious Disease (Meeting room #3)

Attendees: Ms. Tami Skoff, Dr. Manisha Patel (CDC/NCIRD/MVPDB)

1:00 PM Meeting with Japanese Pertussis Work Group

1. Welcome -5min
2. Opening remarks (Dr. Okada) -5 min
3. Pertussis in US (CDC) – 30 min
4. Current issue on pertussis in Japan (Dr. Ihara) – 20 min
5. Latest serology research in Japan (Dr. Nakayama) – 20 min
6. DTaP vaccine effectiveness study from Japan (Drs. Ohfuji, Hara) – 30 min

<Break>

7. Discussion
 - Surveillance
 - Case definition
 - Vaccine effectiveness
8. Wrap up

5:00 PM Closure