

表 1 背景因子の比較

	確定群				非確定群				p
	症例数	中央値	範囲		症例数	中央値	範囲		
			最低値	最大値			最低値	最大値	
年齢	14	52	18	76	19	33	20	71	0.008
受診までの咳持続期間 (月)	14	1.00	0.50	2.25	19	0.75	0.50	2.00	0.392
咳持続期間 (月)	10	1.63	1.50	4.00	14	1.40	0.75	2.50	0.024
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	14	5,340	3,300	8,770	19	5,570	3,630	12,220	0.362
好中球 (%)	14	54.5	38.1	79.8	19	59.8	32.3	75.4	0.259
リンパ球 (%)	14	32.9	16.4	46.5	19	26.2	16.0	56.4	0.251
好酸球 (%)	14	3.1	0.8	31.1	19	3.3	0.4	28.7	0.702
CRP (mg/dl)	14	0.00	0.00	0.44	19	0.30	0.00	3.00	0.016

表 2 性, 年齢, 喫煙, 白血球数, CRP 値と百日咳 (確定例) との関係

	確定群	非確定群	調整オッズ比*	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
性						
女性	8	14	1.00	基準群		
男性	6	5	1.55	0.15	16.33	0.716
年齢						
40 歳以下	4	15	1.00	基準群		
41 歳以上	10	4	60.10	2.21	1632.82	0.015
喫煙						
非喫煙	9	13	1.00	基準群		
現在あるいは過去喫煙	5	6	1.27	0.12	14.00	0.843
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )						
5,000 以下	5	3	1.00	基準群		
5,001~8,000	8	12	3.90	0.14	107.79	0.422
8,001 以上	1	4	0.22	0.01	9.09	0.426
				傾向性		0.645
CRP 値 (mg/dl)						
0.3 未満	12	9	1.00	基準群		
0.3 以上	2	10	0.05	0.003	0.93	0.045

\*他の変数を相互に調整.

清を用いた.

以下の基準を1つ以上満たす症例を確定群, 満たさなかった例を非確定群とした. ①LAMP法陽性, ②培養陽性, ③シングル血清で抗PT抗体価が100 EU以上, ④ペア血清で抗PT抗体価2倍以上変化, ⑤ペア血清で山口株4倍以上変化.

さらに血中総IgE値, RAST値を測定し, スパイロメーターで, 努力性肺活量, 1秒量, V<sub>50</sub>, V<sub>25</sub>, 最大吸気量などを測定した.

両群で, 臨床症状, 治療や予後についても比較検討した.

本研究は, 事前に独立行政法人国立病院機構福岡病院の倫理委員会の承認を得たうえで, 対象者の同意を得て行った.

統計処理: 両群間の比較は, Mann-Whitney の U 検定

を用いた. 臨床症状, 年齢, 予後の比較は $\chi^2$  検定を用いたが, 各カテゴリーの期待値の最小値が5未満である場合には, フィッシャーの直接確率検定 (原則両側検定) を用いた. とくに断らない限り,  $p < 0.05$  であるときを統計学的有意差ありとした. また, 性, 年齢, 喫煙, および百日咳でしばしば増多する白血球数, 通常は上昇しないCRP値と, 百日咳確定診断との関係を, 多重ロジスティック回帰分析の手法を用いて検討した. 統計解析には, StatView-J 5.0 と STATA11.1 を用いた.

## 結 果

33 対象症例のうち, 確定群は14例 (男性6例, 女性8例, 年齢中央値52歳), 非確定群19例 (男性5例, 女性14例, 年齢中央値33歳) であった. 確定群の内訳は, 診断基準で①のみ満たすものが1例, ②のみ0例, ③の

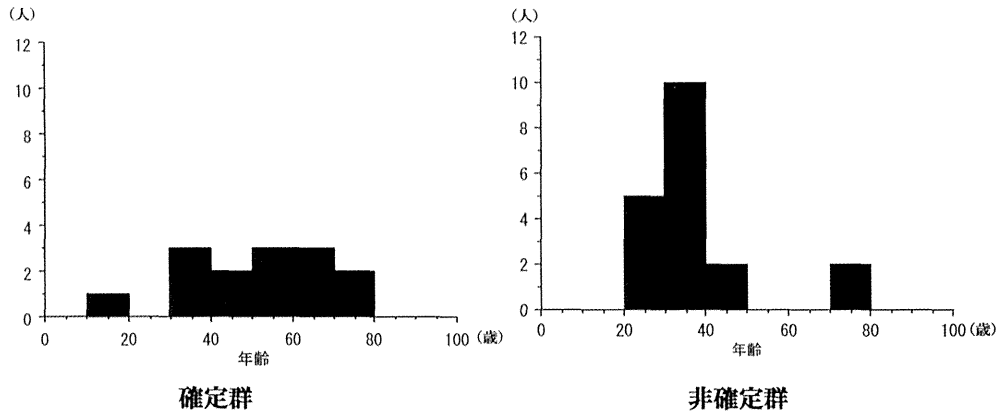


図1 確定群と非確定群の年齢分布. 確定群に比して, 非確定群は40~60代が少なく, 40歳を超える症例は有意に確定群が多かった.

表3 臨床症状の比較

	確定群 (あり/なし)	非確定群 (あり/なし)	p
周囲の咳	5/8	12/6	0.119
発作性の咳き込み	11/3	17/2	0.628
吸気性笛声音	3/11	5/14	1.000
咳き込み後嘔吐	5/9	5/14	0.707
夜間覚醒	8/6	14/5	0.459
窒息しそうな咳	7/7	10/9	0.881
胸痛	6/8	6/13	0.506
喘鳴	3/11	2/17	0.628
37.5℃以上の発熱	0/14	5/14	0.057

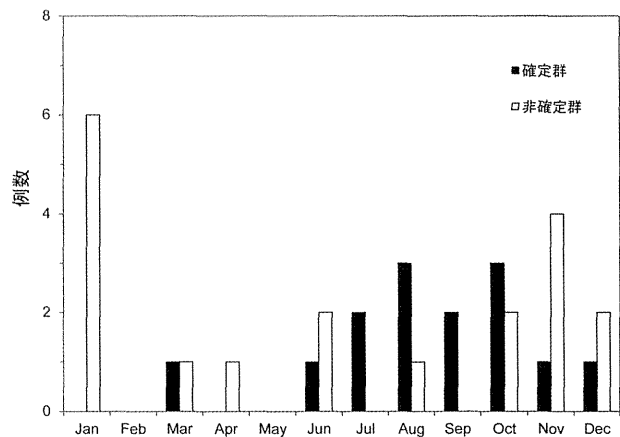


図2 確定群と非確定群の発症月別症例数. 確定群では7~10月の夏~秋が多く, 非確定群は1月に多く認められた.

み7例, ④のみ3例, ⑤のみ2例, ①と②を満たすものが1例であった.

両群の背景因子を表1に示した. 表2に, 性, 年齢, 喫煙, 白血球数, およびCRP値と, 百日咳確定診断との関係をオッズ比で示した. 年齢は確定群が有意に高く ( $p=0.008$ ), さらに年齢の分布をみると, 非確定群では40~60代が少なく, 40歳を超える症例は有意に確定群が多かった (図1, 表2). 非確定群には女性 (14例) が多く認められたが, 性差での有意差を認めなかった. 受診までの咳持続期間に有意差はなかったものの, 発症から完治までの咳持続期間において確定群が有意に長かった ( $p=0.024$ ). また, 白血球やリンパ球数の比較では, 両群間に有意差を認めなかった. 炎症反応のCRPについては, 非確定群が有意に高値を示し, 確定群では上昇を認めなかった ( $p=0.016$ ) (表1).

臨床症状の比較では, 非確定群に37.5℃以上の発熱者5名が認められ, 確定群では有意に発熱者が少ないことが示された [ $p=0.057$  (両側検定),  $0.049$  (片側検定)] (表3). なお, 乳幼児に特徴的な症状 (発作性の咳き込み, 吸気性笛声音, 咳き込み後の嘔吐) については両群

に有意差を認めなかった. 同様にスパイロメーターでの検査値 [努力性肺活量 (FVC), 1秒量 (%FEV<sub>1</sub>), 1秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC%), 50%, 25%肺活量でのV<sub>max</sub> (%V<sub>50</sub>, %V<sub>25</sub>), 最大吸気量 (IC)] には両群間で有意差を認めず, IgEも両群間で有意差を認めなかった. 特異的IgEはハウスダスト, ダニ, カンジダ, スギをCAP法で比較したところ, スギのRASTが確定群で有意に低値を示した ( $p=0.038$ ) (表4).

図2に発症月別の症例数を示した. 確定群では7~10月の夏~秋が多く, 非確定群では1月に多く認められた.

確定群では14例中7例 (50%), 非確定群では19例中7例 (37%) にマクロライド系抗菌薬が投与されていた. 両群で, マクロライド系抗菌薬の投与例と非投与例で咳の持続期間に有意差を認めなかった. また確定群で発症から2週間以内のマクロライド系抗菌薬投与例と2週間以上経過したあとの投与例でも咳持続期間に有意差を認

表4 呼吸機能・IgEの比較

	確定群				非確定群				p
	症例数	中央値	範囲		症例数	中央値	範囲		
			最低値	最大値			最低値	最大値	
%FVC	12	101.4	85.4	124.7	14	102.0	61.4	111.3	0.396
%FEV <sub>1</sub>	12	102.8	73.5	113.5	14	94.6	54.9	110.0	0.165
FEV <sub>1</sub> /FVC%	12	81.9	63	89.3	14	83.8	62.9	98.6	0.589
%V <sub>50</sub>	12	79.7	29.7	133.6	14	70.5	24.4	91.9	0.122
%V <sub>25</sub>	12	65.8	18.3	112.6	14	66.9	8.8	110.4	0.758
IC (L)	12	2.32	1.34	3.62	14	2.11	1.36	3.05	0.589
IgE	13	136	10.9	8,517	14	53.6	10.3	1,021	0.225
RAST									
ハウスダスト	12	0	0	4	14	0	0	5	0.347
ダニ	12	0	0	4	14	0	0	5	0.347
カンジダ	11	0	0	3	13	0	0	0	0.116
スギ	11	0	0	4	14	1.5	0	5	0.038

表5 予 後

	確定群 (あり/なし)	非確定群 (あり/なし)	p
気道過敏性(メサコリン負荷)	4/2	1/1	1.000
最終的にICS使用	8/6	4/15	0.033
CVA, BAの発症	5/9	1/18	0.062

ICS : inhaled corticosteroid, CVA : cough variant asthma,  
BA : bronchial asthma.

めなかった。

予後については、確定群で6例にアストグラフ法による気道過敏性検査を施行し、うち4例に気道過敏性の亢進を認めた。非確定群では気道過敏性検査は2例のみ実施され、うち1例に過敏性亢進を認めた(表5)。さらに咳が長引くため、最終的治療として吸入ステロイドを投与された症例は確定群で8例、非確定群で4例であり、有意に確定群で多かった(p=0.033)(表5)。また最終的に咳喘息や気管支喘息を発症した症例が確定群で5例(35.7%)、非確定群で1名(5.3%)であり、有意差は認めなかったが、確定群で多い傾向にあった(p=0.062)。

## 考 察

我が国では、1950年に百日せきワクチンが予防接種法に定められ、ワクチンの接種率増加とともに、百日咳感染症例は減少してきたが、2006年より罹患数が増え始め、2007年には集団感染も発生した<sup>5)</sup>。増加のほとんどが成人であり、注目を集めている。成人の百日咳感染は、臨床症状だけで診断することは容易ではない。そのため、百日咳感染の診断が遅れ、ワクチン未接種の乳幼児への感染源となる可能性が指摘されている。成人百日咳を早期診断、早期治療することは、乳児の重症化を防ぐとい

う意味において重要と考えられる。

2012年に発刊された日本呼吸器学会編集の咳嗽に関するガイドライン第2版では、百日咳の診断は臨床診断と検査による確定診断に分類され、フローチャートに示されている。今回我々は、このフローチャートに従い、臨床的に百日咳と診断した症例を、検査により診断が確定した群と確定できなかった群に分けて、その臨床的特徴や背景因子を比較するとともに、その治療・予後を検討した。なお非確定群において、百日咳感染を完全には否定できない症例も含まれている可能性はあるが、その後外来で管理し、PT抗体価の再検査を施行し上昇を認めておらず、大部分の症例は、百日咳感染が否定されうると考えている。

年代の比較では、確定群は各年代層にわたり、性別には差を認めなかった。一方非確定群では、確定群に比較して40歳を超える症例が有意に少なかった。その理由は明らかではないが、1970年代のワクチンによる副反応で一時的にワクチン接種率が低下したことなど関係するかもしれない<sup>6)</sup>。

両群で国立病院機構福岡病院受診までの期間には差を認めなかったが、確定群では発症からの咳持続期間が有意に長期であった。さらにワクチン未接種の乳幼児に特徴的に認められる白血球増多、特にリンパ球増多に関しても従来の報告と同様<sup>7)</sup>に成人では認められず、非確定群との間に有意差を認めなかった。リンパ球を増加させるのは百日咳毒素(PT)とされている。ワクチン既接種の成人はある程度の抗PT抗体を保有しているため、相対的なリンパ球増多を示さない可能性が指摘される。

ワクチン未接種乳幼児の百日咳の特徴である発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後の嘔吐や夜間覚醒、窒息しそうな咳、胸痛、喘鳴などの症状発現は両群で有

意差を認めなかった。37.5°C以上の発熱例は、確定群にはみられなかった。De Serresら<sup>8)</sup>は、成人百日咳感染664例において、臨床症状を検討し、発作性咳嗽が全体の99%、無呼吸が87%、笛声音69%、咳嗽後の嘔吐が65%にみられたと報告している。今回の検討では、確定群で、発作性の咳き込み78.6% (11/14)、吸気性笛声21.4% (3/14)、咳き込み後嘔吐35.7% (5/14)であった。Miyashitaら<sup>9)</sup>は、細菌学的検査により百日咳と診断された例と百日咳以外の例を比較検討して、発作性の咳き込み、咳き込み後の嘔吐、吸気性笛声音は百日咳群が有意に多く、周囲に咳をしている人がいた割合も高かったと報告している。しかし発作性の咳き込みは特異度が低く、逆に嘔吐や笛声音に関しては、感度は低いが特異度は高いとしている。さらに、呼気中の一酸化窒素濃度 (FeNO) を測定し、結論として、咳き込み後の嘔吐や吐き気があり、FeNOが正常であれば百日咳感染も考慮しなくてはいけないとした (感度72%、特異度70%)。本研究では臨床的百日咳患者、すなわち2週間以上咳が続き、百日咳に特徴的とされる発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後嘔吐のいずれか1つの症状がある患者を対象としたことから、確定群と非確定群間で症状の有意差が出なかったと考察された。なお、百日咳の発症時期に関して、Miyashitaらは5~8月が多く、百日咳以外の症例は12~2月が多いと報告しており、本研究でも同様な成績が得られた。

百日咳の診断基準については、2000年のWHOの基準<sup>10)</sup>をはじめ、各国で定められてきた。我が国では2008年に診断基準案<sup>11)</sup>が出され、2012年の呼吸器学会ガイドライン<sup>3)</sup>では14日間以上続く咳に、発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後嘔吐があれば臨床的に診断可能とされ、咳の持続期間によって診断のフローチャートがまとめられている。

乳幼児へのワクチンの普及によって、相対的に成人での百日咳感染が増加し、臨床症状の多様性が認められてきた。2012年にGlobal Pertussis Initiative Roundtable Meetingでのサマリー<sup>12)</sup>が報告され、年齢別の臨床症状がまとめられた。それによると0~3ヶ月、4ヶ月~9歳、10歳以上の3つの年齢層に分けて、臨床症状と所見を表したアルゴリズムを提唱し、10歳以上では発作性で痰を伴わない咳が1週間以上続き、発熱と膿性を伴わない鼻風邪様症状が臨床的な特徴であると報告されている。

Miyashitaら<sup>9)</sup>は抗菌薬投与時期と咳嗽の持続期間について検討を行い、咳嗽発症から2週間以内に投与すると咳持続期間が有意に短縮されると報告している。そのため、咳嗽症状の改善には早期診断、早期治療が有用であると考察されるが、本研究では症例数が少なく抗菌薬 (特にマクロライド系) 投与と咳持続期間に有意差を認め

ることはできなかった。

百日咳の予後に関して、これまでに百日咳感染と気道過敏性との関係は明らかとなっていない。本研究では百日咳確定群に喘息や咳喘息の発症例が多く認められたことから、百日咳感染により気道上皮が障害され、その結果気道過敏性を獲得した可能性が指摘される。なお、マイコプラズマなどの非定型肺炎後に喘息を発症した報告<sup>13)</sup>もあり、喘息発症の一つの要因として百日咳感染も考慮されるべきものである。今後、百日咳感染と気道過敏性との関係については詳細な検討が必要である。

臨床症状のみで百日咳感染を診断確定することは困難であり、臨床診断の正確性には限界があると思われる。実地臨床ではそれをふまえたうえで臨床診断基準を用いるべきと考える。すなわち、臨床的に百日咳と診断された例のなかにも、検査で確定できなかった、百日咳感染以外の症例が含まれている。臨床的に本症を疑った場合には抗体価測定やLAMP法での確認が重要と思われる。長引く咳を主訴とする症例において、臨床症状だけで百日咳を確定診断することは容易でないが、発熱がなく、炎症反応も乏しい場合は百日咳感染も鑑別に入れて治療していくことが必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 岡田 賢司; 講演料 (ファイザー, MSD)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Halperin SA. The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007; 356: 110-3.
- 2) Birkebaek NH. Bordetella pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. Diagnostic methods and clinic. *Dan Med Bull* 2001; 48: 77-80.
- 3) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会. 咳嗽に関するガイドライン第2版. 2012; 33-6.
- 4) Kamachi K, et al. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of Bordetella pertussis infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1899-902.
- 5) Miyashita N, et al. Outbreak of pertussis in a university laboratory. *Intern Med* 2011; 50: 879-85.
- 6) Sato Y, et al. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1: 122-6.
- 7) Wright SW, et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 273: 1044-6.
- 8) De Serres G, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182: 174-9.
- 9) Miyashita N, et al. Diagnostic value of symptoms

- and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 129-35
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2000.
- 11) 岡田賢司. 百日咳. *総合臨* 2008; 57: 2719-24.
- 12) Cherry JD, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1756-64.
- 13) Sutherland ER, et al. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007; 132: 1962-6.

## Abstract

### Clinical features of pertussis in adults

Hiroko Nogami<sup>a</sup>, Kenji Okada<sup>b</sup>, Satoshi Honjo<sup>c</sup>, Kazunari Kamachi<sup>d</sup> and Tomoaki Iwanaga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

<sup>b</sup>Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral and Medical Management, Fukuoka Dental College

<sup>c</sup>Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

<sup>d</sup>Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

To evaluate the clinical features of pertussis infection in adults, we examined 33 subjects (11 males and 22 females; mean age,  $42.0 \pm 16.5$  years) who were clinically diagnosed to have pertussis infections according to guidelines of the Japanese Respiratory Society. All subjects were examined for medical history, family history, and respiratory function, and serum samples and nasopharyngeal swabs were collected. The nasopharyngeal samples were analyzed by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). The serum specimens were assayed for antibodies to pertussis toxin (PT) by an enzyme-linked immunosorbent assay. Fourteen patients were diagnosed as having a pertussis infection based on the values of the PT and/or the nasopharyngeal swab (LAMP). The other 19 subjects were not diagnosed. The duration of coughing in pertussis subjects was significantly longer than in the other cough subjects. No pertussis subjects had a high fever ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ). Five subjects (35.7%) developed cough variant asthma or bronchial asthma postpertussis. In adult patients with persistent coughs, especially in those without high fevers, a pertussis infection should be considered as a differential diagnosis.

## 4. 百日咳ワクチン

### *Pertussis vaccine*

岡田 賢司\*

世界に先駆けわが国で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ともな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。米国およびわが国の現状と対策をまとめた。

**Key Words** : ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 三種混合ワクチン / 百日咳患者数と年齢  
思春期・成人用三種混合ワクチン (Tdap)

#### I はじめに

平成 25 年 (2013 年) 4 月の予防接種法改正では DPT/DT (ジフテリア・百日咳・破傷風 / ジフテリア・破傷風) 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残された課題は多い。

#### II 世界に先駆けわが国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 (DP) 二種混合ワクチン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たが、菌体成分の一部を含んでいたことから、まれ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、1975 年、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 カ月後に接種開始年齢を 2 歳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。その後の 5 年間に 113 名の百日咳による死亡者が報告された。

多くの関係者が危機感をもち、当時の国立予防衛生研究所 (現・国立感染症研究所) の佐藤らを中心として感染防御抗原および副反応誘導物質の解明に取り組んだ。その成果は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 [aP] vaccine) の開発<sup>1)</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 (DTaP: diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis) 三種混合ワクチンとして 1981 年から世界に先駆け接種が開始された。

米国では、わが国からの百日咳ワクチン原液と

\*福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野 教授 Kenji Okada

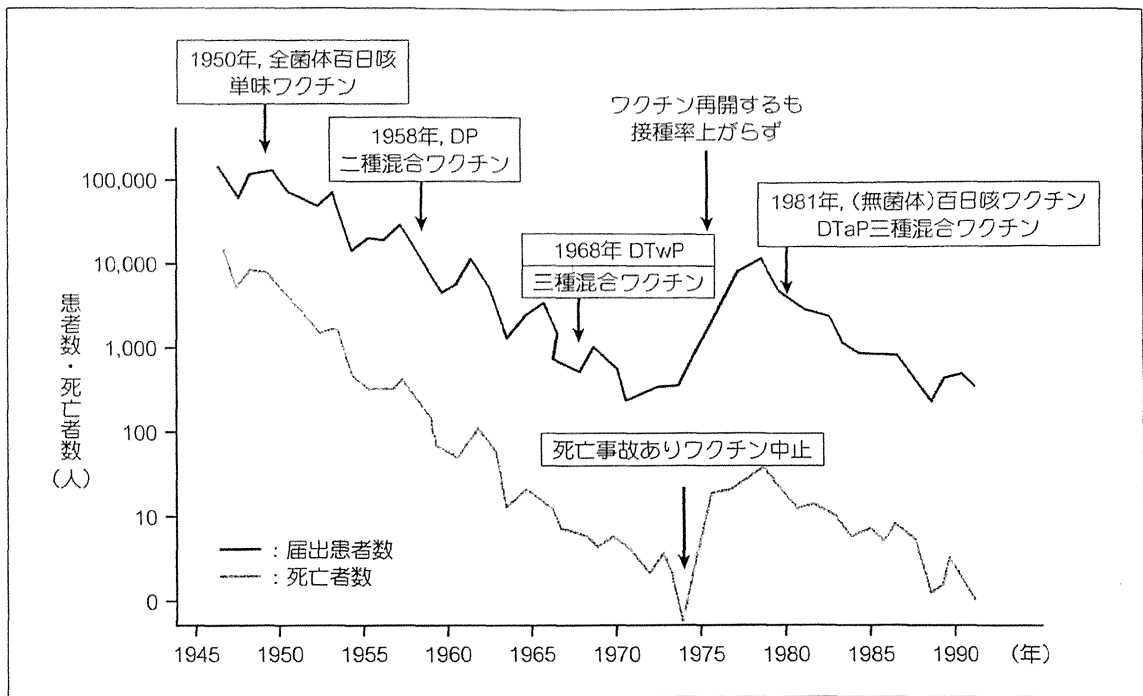


図1 わが国での百日咳患者の推移とその要因

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。1975年4月、2歳以降を条件（紛れ込み防止）に接種を再開したが接種率は上がらず。1981年、無菌体（acellular）ワクチンを導入し発熱が減少した。

DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風

（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咳患者報告より筆者作成）

米国製ジフテリアー破傷風ワクチンを混合した三種混合ワクチンとして1992年1月より米国内で接種することが認可された。わが国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。

### Ⅲ 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動向調査における定点当たりの百日咳累積患者報告数を示す（図2）。百日咳は感染症法五類感染症・定点把握疾患に分類され、全国約3千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か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%であったが次第に20歳以上の割合が増加してきた。2002年は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歳以上は減少してきたが0歳および10～14歳群が増加してきた。（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

DPT（ジフテリア・百日咳・破傷風）

DT（ジフテリア・破傷風）

DP（ジフテリア・百日咳）

aP（acellular pertussis）

DTaP（diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis）

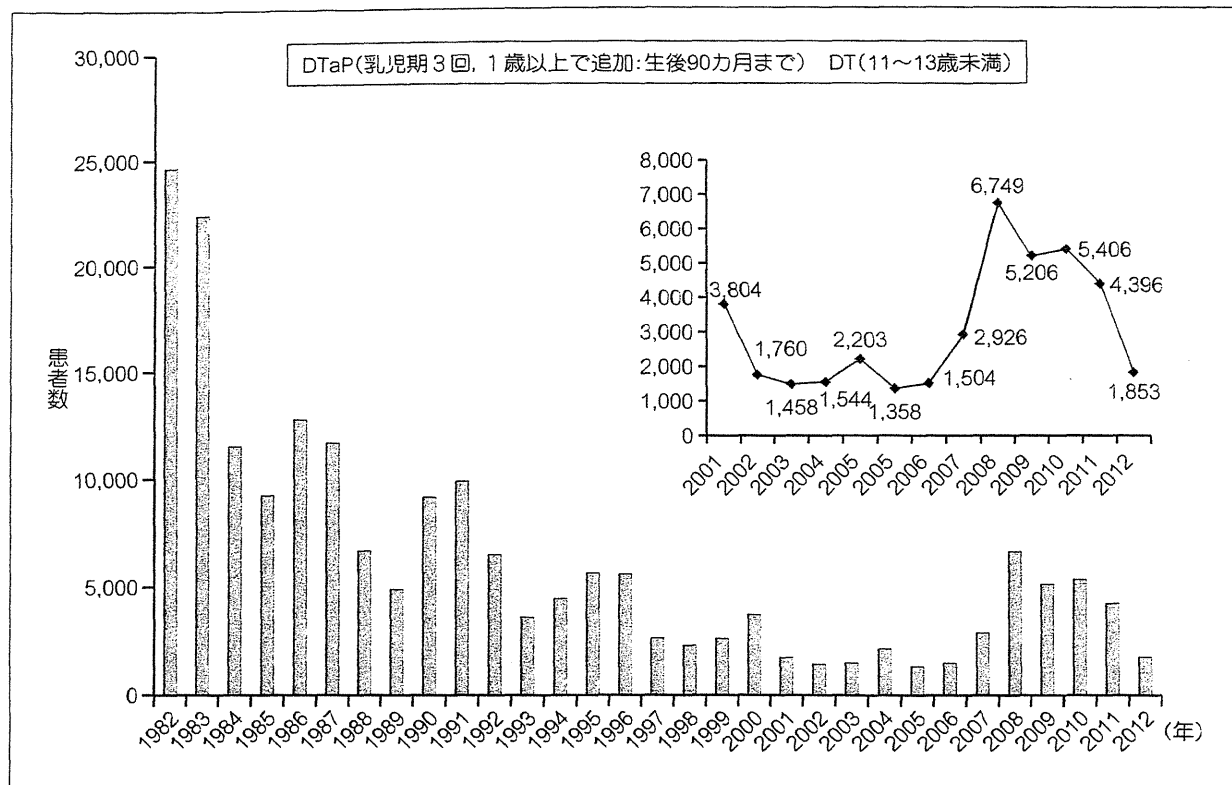


図2 百日咳：累積患者数（1982～2012年）

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。

DTaP：diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis, DT：ジフテリア・破傷風

（国立感染症研究所感染症情報センター感染症発生動向調査週報〔2013/1/12〕より筆者作成）

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。

#### IV わが国と諸外国におけるDPT/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、小児のジフテリア、百日咳、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ぬことが多く、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。対策として青年・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) ワクチンを新たに開発し6回目として推奨している。米国では2006年1月から11～13歳児にTd (tetanus, diphtheria) に替えて、このTdapワクチン接種を推奨している<sup>3)</sup>。

わが国では現在でも乳幼児早期に百日咳に感染し死亡あるいは後遺症を残す報告は続いている。感染源となった周囲の思春期・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

Tdap (tetanus toxoid : reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis)

Td (tetanus, diphtheria)



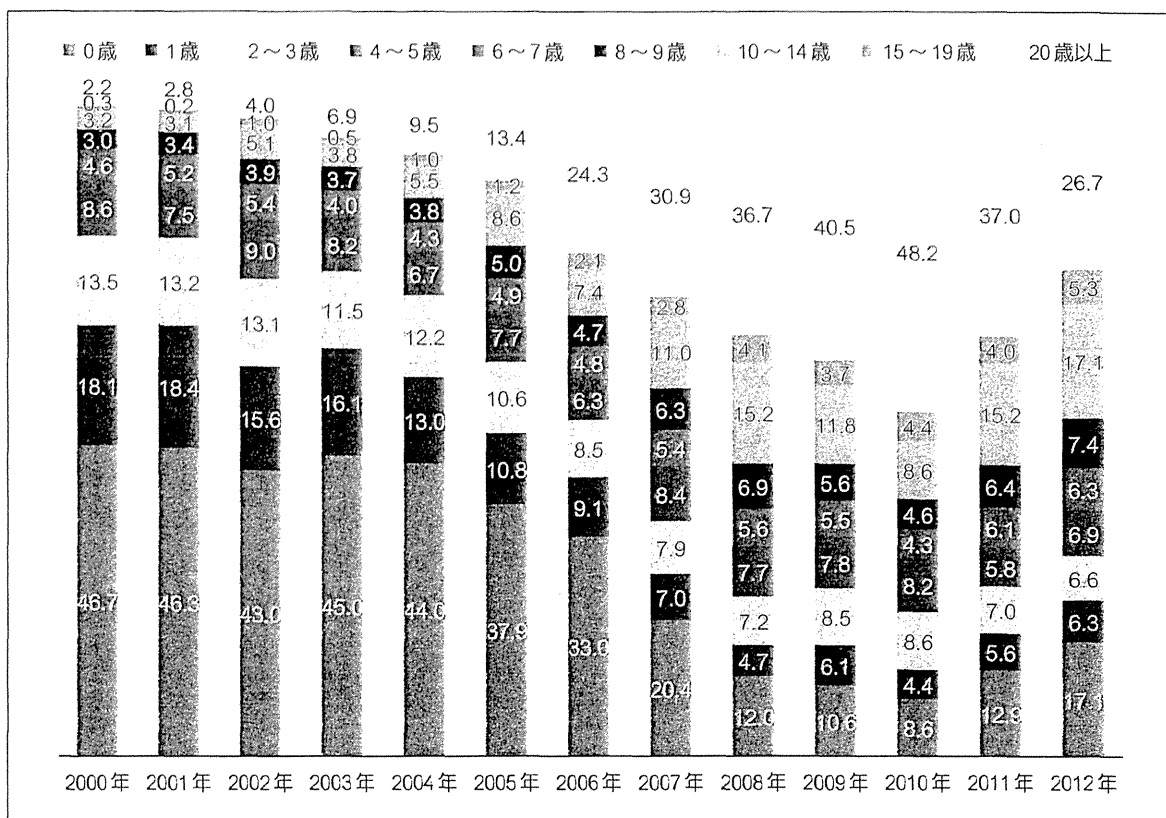


図3 百日咳：年別・年齢別割合（2000～2012年）

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。

（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] 報告書より）

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 0.1mL接種群，DTaP 0.2mL接種群およびDTaP 0.5mL接種群の3群に分け，2期接種の対象年齢である11～12歳児に接種した。ジフテリアおよび破傷風に対する追加効果について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 0.2mL接種群およびDTaP 0.5mL接種群はDT 0.1mL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される結果となった。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 0.5mL接種群の出

現率はDT0.1mL接種群およびDTaP 0.2mL接種に比較して高かった。

現在の2期接種でDTを現行の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・成人の百日咳のコントロールに有効な手段であると考えられる。

## V 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五類感染症定点把握疾患に分類され，全国約3千カ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，わが国の実態を反映していない。わが国で開発された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

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
オーストリア	5回以上	aPV	2-3-4カ月	12カ月		13歳 (以後10年ごと:65歳以上は5年ごと)
カナダ	6回	aPV	2-4-6カ月	18カ月 4歳		14歳 すべての州ではない
ドイツ	6回	aPV	2-3-4カ月 11カ月	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
米国	6回	aPV	2-4-6カ月	15カ月 4歳		11歳

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。

aPV: acellular pertussis vaccine, DTaP: diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis

(Pertussis immunization in adolescents and adults: Hot topics in infection and immunity in children IV, p72-97, 2008より筆者作成)

もに報告体制の改正が喫緊の課題のひとつと考えられる。

## 2. 成人百日咳対策: ワクチンの改良

過去50年間を見ても米国での最近の流行規模は最大である(図4)<sup>5)</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はじめた。2005年と2010年には大きな流行が認められ, 2012年も全米各地で流行が報告されている。

この増加の原因はいくつか考えられている<sup>6)</sup>。百日咳の本態である百日咳毒素(PT: pertussis toxin)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の効果が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が求められている。

## 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カ月からの接種が行われているが生後2カ月未満の死亡例が多い。2000～2009年では80%(152/194)が生後2カ月未満であった。

このため2012年10月, 米国予防接種諮問委員会(Advisory Committee on Immunization Prac-

DTwP (全菌体百日咳ワクチンを含んだ三種混合ワクチン)

PT (pertussis toxin; 百日咳毒素)

ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices; 米国予防接種諮問委員会)

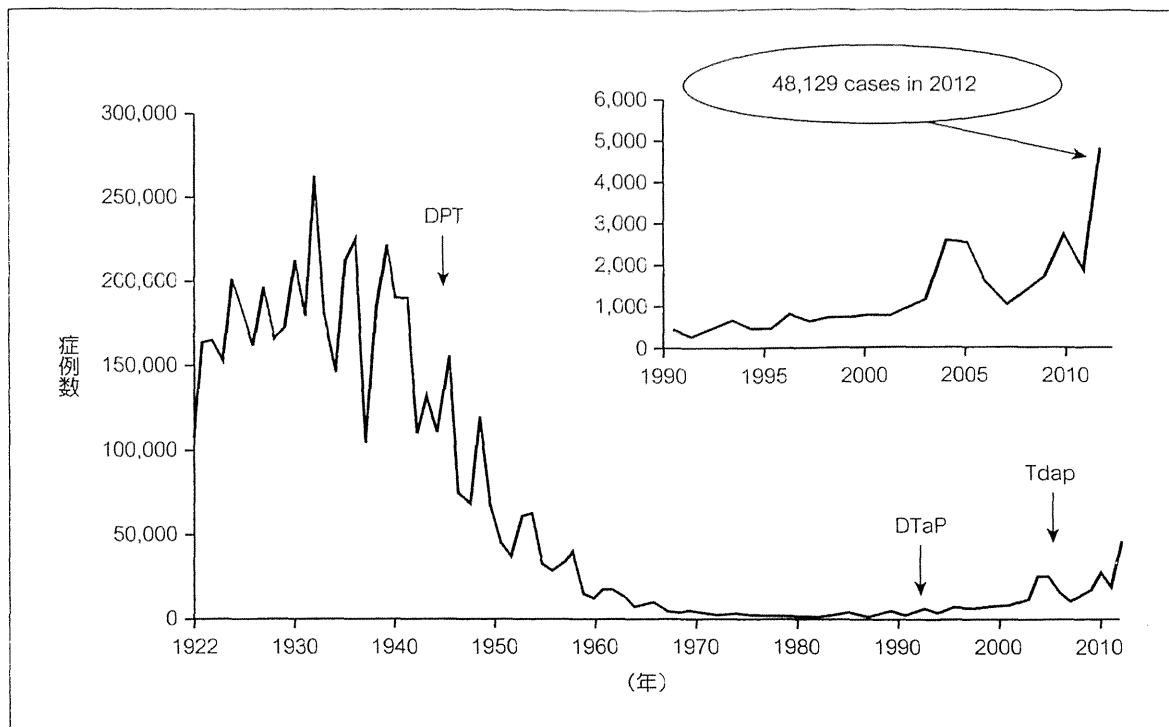


図4 米国の百日咳症例数の報告(1922～2012年)

過去50年間を見ても米国での最近の流行規模は最大である。

DPT：ジフテリア・百日咳・破傷風, DTaP：diphtheria toxoid, tetanus toxoid and acellular pertussis

Tdap：tetanus toxoid：reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis

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

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	1990～1999年	2000～2009年
0～1カ月	38	68	152
2～3カ月	11	16	23
4～5カ月	5	5	2
6～11カ月	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

\*年齢不明者1名を含む

生後3カ月未満の児の割合は増加傾向にあり、2000～2009年では全体の80%を占めた。

(1980～1989年・1990～1999年：Vitek CR, et al：Pediatr Infect Dis J 22 (7)：628-634, 2003, 2000～2009年：CDC：National Notifiable Diseases Surveillance System, 2009より)

tices: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>7)</sup>。

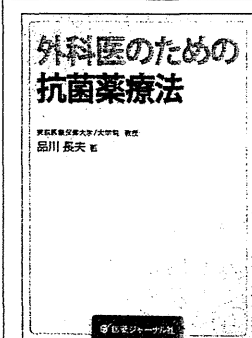
ACIPは妊娠期間中または分娩直後のTdap接種による防御効果について2011年勧告時のモデルを再評価している。妊婦へのTdap接種により、発症は906例、入院は462例、死亡は9例、予防できると推計された。一方、分娩後のTdap接種では、549例の発症、219例の入院、3例の死亡を予防するに留まった。Tdapは妊娠期間中いつでも接種可能であるが<sup>8)</sup>、ACIPは出生児に高い抗体価を付与することが期待される第3妊娠期に接種を行うべきと結論づけている。ただ、このような勧告がなされているにもかかわらず妊婦のTdap接種率はわずか2.6%であったため、今回、妊娠ごとのTdap接種を勧告した<sup>8)</sup>。

わが国でも新生児・乳児の重症百日咳例は報告されているが<sup>9)</sup>、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を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. ワクチンハンドブック. 国立予防衛生研究所学友会編. p59-70, 1994.  
 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). p222-223, 2013.  
 3) Recommended childhood and adolescent immunization schedule - United States, 2006. Morb Mortal Wkly Rep 54 (52) :Q1-Q4, 2006.  
 4) Okada K, Komiya T, Yamamoto A, et al: Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. Vaccine 28 (48) : 7626-7633, 2010.  
 5) Anna Acosta MD, Epidemic Intelligence Service Officer: Update: Pertussis Epidemiology. Advisory Committee on Immunization Practices. June 19, 2013 < <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-jun-2013/02-Pertussis-Acosta.pdf> > .  
 6) Cherry JD: Why do pertussis vaccines fail? Pediatrics 129: 968-970, 2012.  
 7) 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 61 (25) : 468-470, 2012 < [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) > .  
 8) Liang JL: Updated Tdap vaccine recommendations for pregnant women. MMWR 2013; 62 (7) : 131-135 < <http://www.cdc.gov/vaccines/ed/ciinc/downloads/2013-03-21/Liang-tdap-2013-03-21.pdf> > .



# 外科医のための抗菌薬療法

東京医療保健大学/大学院 教授 品川 長夫 著

A5判 616頁 定価(本体 7,800円+税) 送料実費  
ISBN978-4-7532-2500-2 C3047


**株式会社 医薬ジャーナル社** 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 03(6202)7280(代) FAX 03(6202)5295 ( 振替番号 )  
 〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKビル 電話 03(3265)7631(代) FAX 03(3265)3369 ( 00910-1-33353 )  
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページからが便利です。

## 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

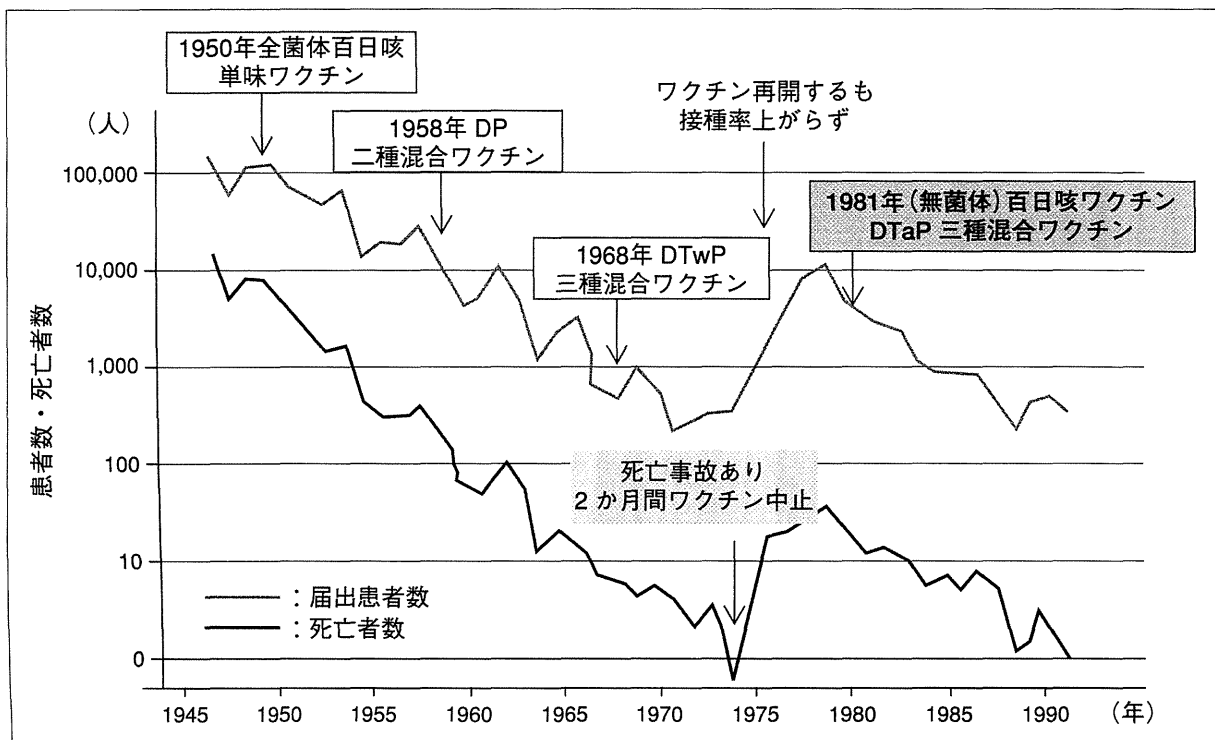


図1 日本での百日咳患者の推移とその要因

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>1)</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動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

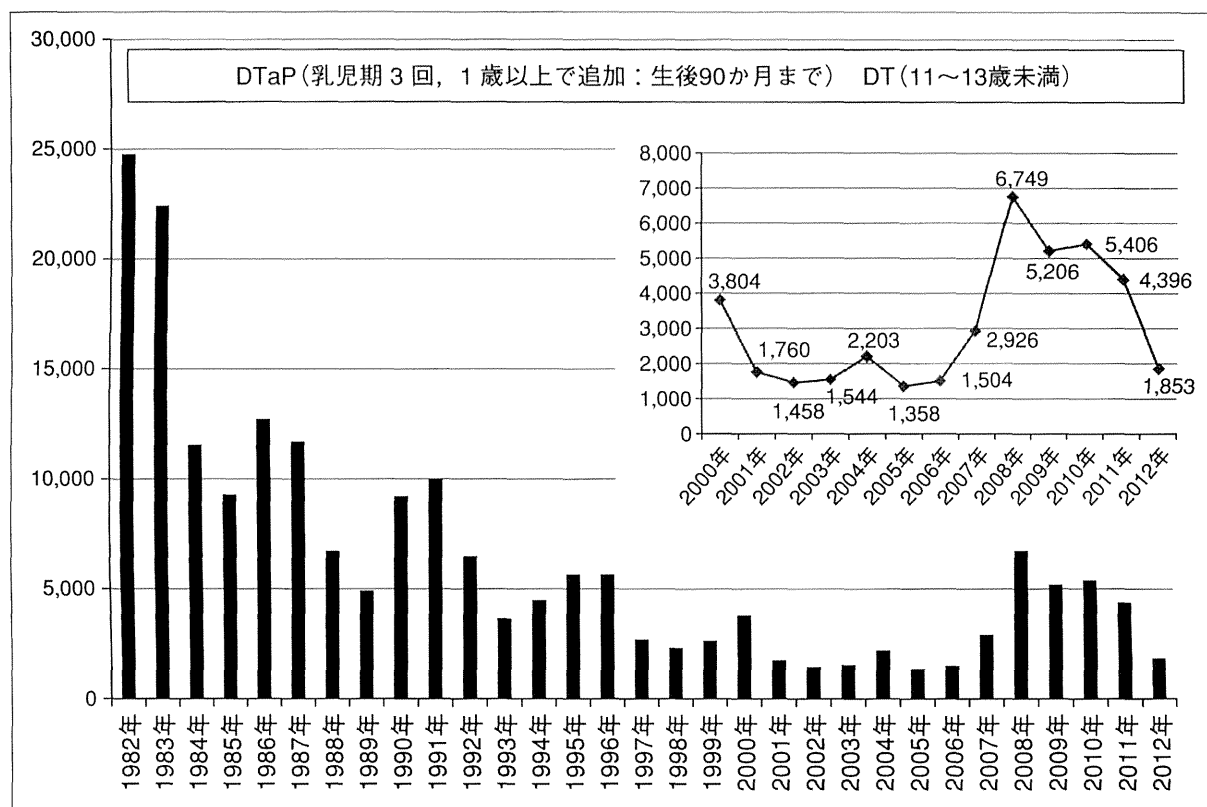


図2 百日咳累積患者数(1982~2012年)[IDWRより作図(2013/1/12)]

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いことが多く、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

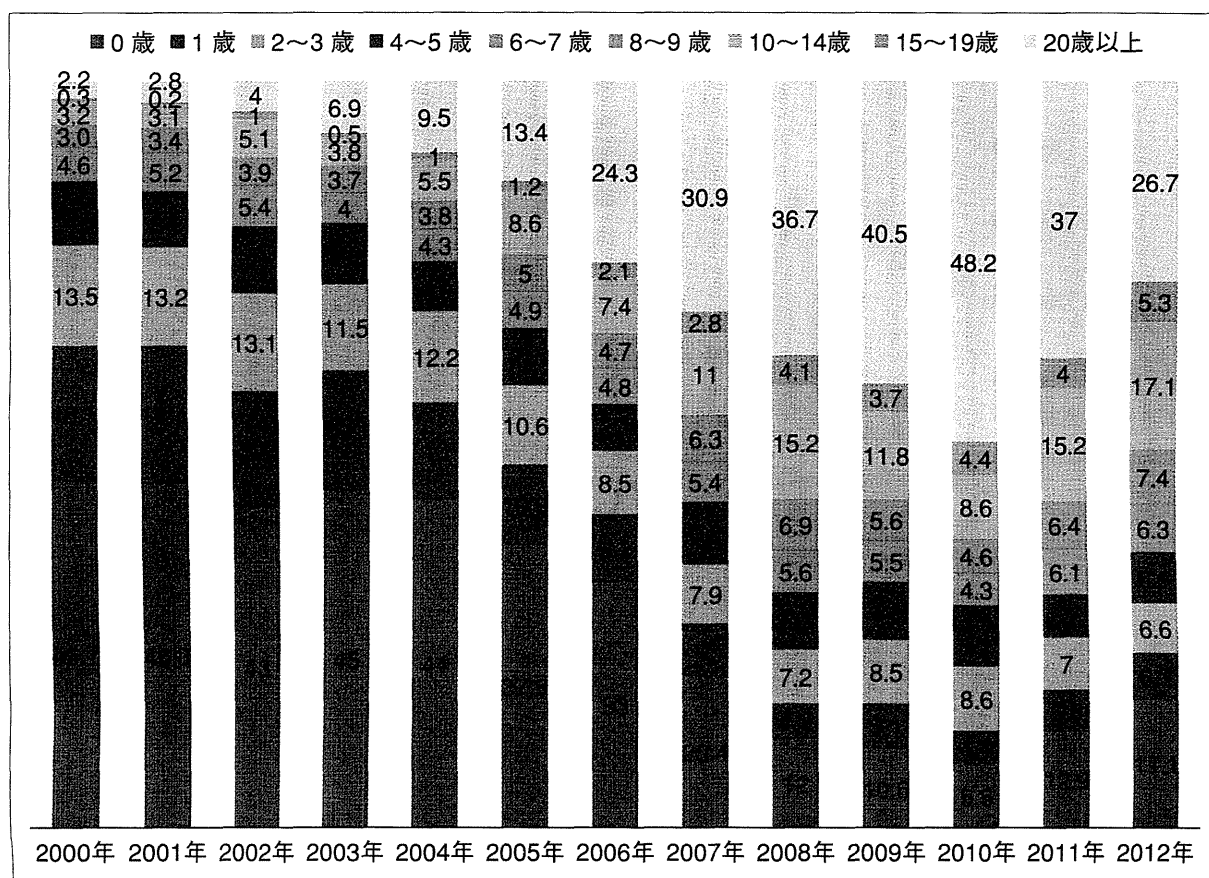


図3 百日咳年別・年齢別割合(2000~2012年)

[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



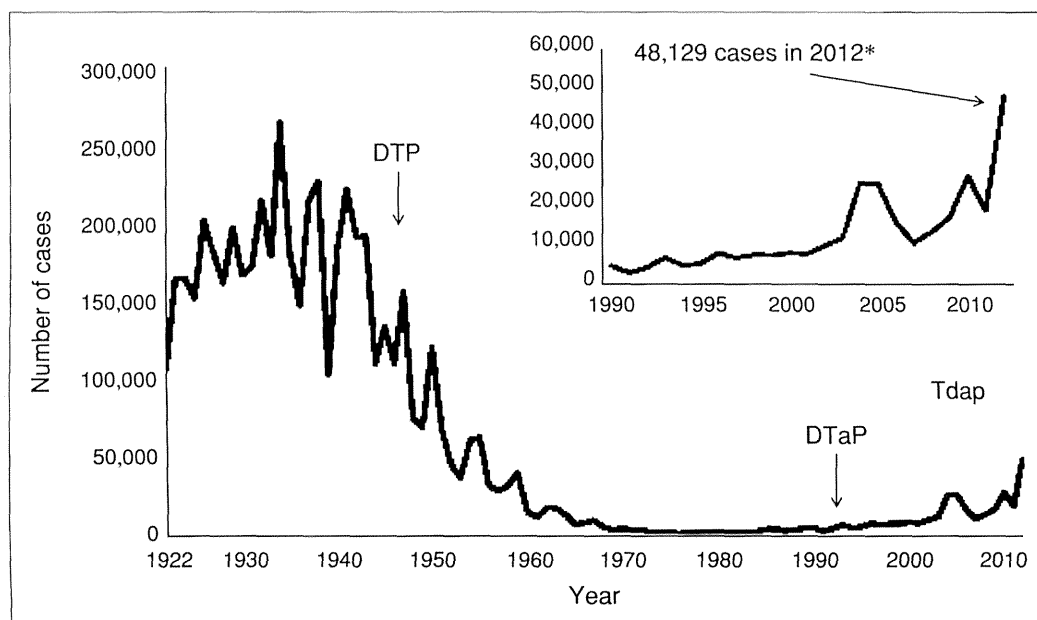


図4 Reported Pertussis Cases : 1922~2012\*

\* 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きているため、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が行われている。

#### 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>.

## 8. 今後の成人ワクチン

### 6) Tdap ワクチン

岡田賢司  
福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野

- ✓ 海外では成人百日咳対策として Tdap ワクチンが使用されている。
- ✓ 百日咳による乳児の死亡を減らすため、妊婦への接種が行われている。
- ✓ Tdap ワクチン接種後の抗体持続が問題となっている。

#### 1) Tdap ワクチンとは？

欧米では乳児の感染源となっている成人の百日咳を抑制するため、日本で開発された小児の沈降精製 3 種混合 (DTaP) ワクチンを改良した思春期・成人用の 3 種混合 (Tdap) ワクチンを導入している。Tdap ワクチンは、小児の DTaP ワクチンに含まれる破傷風抗原量は変更せず、ジフテリアおよび百日咳の抗原量を減らしたワクチン (表 1) とされている。

Tdap ワクチンは国内ではまだ導入されていないため、医療従事者や学生などへ百日咳予防を目的として接種する場合は、現行の DTaP ワクチンを 0.2 mL に減量して行うか、0.5 mL 接種のまま行うか結論が出ていない。

#### 2) Tdap ワクチンの勧奨対象は？

##### 1) 11 歳以上のすべての年齢

米国では 2005 年から、11～18 歳 (11～12 歳が望ましい) に対して接種勧奨が

表 1 日本の DTaP ワクチン 0.2 mL および Tdap ワクチンの抗原量比較

Tdap/DTaP	PT ( $\mu$ g)	FHA ( $\mu$ g)	69KD	D (Lf)	T (Lf)
Tdap ワクチン (ADACEL <sup>®</sup> )	2.5	5	3	2	5
Tdap ワクチン (BOOSTRIX <sup>®</sup> )	8	8	2.5	2.5	5
日本の DTaP ワクチン* 0.2 mL	1.2～9.4	9.4～20.6	0.4～1.2	≤6～6.6	≤1～1

\*：国内 5 製造所の添付文書より引用

PT：百日咳毒素，FHA：線維状赤血球凝集素，69KD：69 KD 外膜蛋白，D：ジフテリア毒素，T：破傷風毒素

開始された。その後も、Tdap ワクチンを 1 回も接種していない 19～64 歳の成人に、また 2012 年からは 65 歳以上のすべての高齢者にワクチン接種を勧奨している<sup>1)</sup>。

## 2) 妊 婦

2000～2011 年の米国における乳児の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<sup>1)～4)</sup>に、米国における年齢群別の百日咳に関連した死亡数を示す。米国では、DTaP ワクチンは生後 2 カ月からの接種が行われているが、生後 2 カ月未満の死亡例が多い。2000～2009 年では 80% (152/194 人) が生後 2 カ月未満であった。

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として、すべての妊婦を対象に Tdap ワクチン接種を勧告した。

ACIP は妊娠期間中または分娩直後の Tdap ワクチン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 ワクチン接種により発症は 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 ワクチン接種では 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 ワクチン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。

ただし、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 ワクチン接種率はわずか 2.6% であったため、ACIP は 2013 年に妊娠ごとの Tdap ワクチン接種を勧告した<sup>5)</sup>。

表 2 米国における年齢群別の百日咳に関連した死亡数 (1980～2009 年)

年齢群	1980～1989 年 <sup>2)</sup>	1990～1999 年 <sup>2)</sup>	2000～2009 年 <sup>3)</sup>
0～1 カ月	38	68	152
2～3 カ月	11	16	23
4～5 カ月	5	5	2
6～11 カ月	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

\* : 年齢不明の 1 症例を含む

(Liang JL. Update on Pertussis in the United States, 2010. ACIP Meeting, 2011)