厚生労働行政推進調査事業費（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

2025 年国内でのマクロライド耐性百日咳の流行とワクチンによる対策

中野貴司　（川崎医科大学　小児科学）
大石智洋　（川崎医科大学　臨床感染症学）

【研究要旨】

【背景と目的】2025 年の国内での百日咳流行をふまえて、わが国の百日咳含有ワクチンを用いた予防対策について検討する。本流行では、これまで治療薬として用いられてきたマクロライド系薬に対して薬剤耐性を示す百日咳菌の増加が指摘されている。しかし、国内における頻度は明らかでない。また、最小阻止濃度（MIC）を測定して薬剤感受性を判定するには培養による菌の分離が必要だが、臨床検体からの百日咳菌培養は容易ではない。【対象】2025 年 3 月から 8 月の期間、中部、近畿、中国地方に所在する 6 施設において百日咳が疑われた 15 歳未満の小児患者から鼻咽頭拭い液検体を採取した。【方法】PCR 法あるいは LAMP 法で百日咳菌が検出された患者に対して、同じく鼻咽頭拭い液検体を用いてPCR法で百日咳菌のマクロライド耐性関連変異を直接検出した。A2047G 変異を有する菌をマクロライド耐性と判定した。【結果】計 52 名から百日咳菌が検出され、患者の男女比は 32 対 20、年齢中央値は 12 歳であった。1 歳未満の乳児 3 名を除き、大多数の患者は 7 歳以上であった。百日咳菌陽性患者 52 例のうち、43 例（82.7%）は A2047G 変異を有し、マクロライド耐性菌による百日咳と判定された。【考察】2025 年のわが国の百日咳流行では学童患者が多く、幼児期以降に追加免疫が定期接種として定められていないことが関係する可能性がある。また、マクロライド耐性菌の頻度は 80%を超え、ワクチンによる予防の大切さがさらに強調された。生後 2 か月齢に達したら、なるべく早期に 5 種混合ワクチン接種を開始することを再度強調したい。

A. 研究目的

百日咳は、百日咳菌（*Bordetella pertussis*）によって引き起こされる呼吸器感染症である。特に乳幼児では、重篤で生命を脅かす疾患となる可能性がある。百日咳に対する予防接種は世界に広く普及しており、世界保健機関（WHO）は、2024 年には 85%の人がジフテリア・百日咳・破傷風（DPT 混合）ワクチンの 3 回接種を受けたと報告している [1]。

しかし、ワクチンで付与された百日咳に対する免疫は経時的に減弱し、持続期間は 4～12 年と推測されている [2-6]。そのため、百日咳はワクチン未接種者だけでなく、最終のワクチン接種から一定期間経過した者にも発症する。実際に最近では、過去にワクチン接種を受けたにもかかわらず免疫が減衰した学童を中心に、百日咳の流行が発生している [7]。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックの間、百日咳は他の呼吸器感染症と同様に発生が抑制されていたが、COVID-19 パンデミック後に多くの国で再流行した [8,9]。

さらに、第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に薬剤耐性を示す分離株が、特に中国で増加した [10]。日本では、2018 年に検出されたマクロライド耐性百日咳菌（Macrolide resistant *Bordetella pertussis*, MRBP）の患者が、2020 年に初めて報告された [11]。COVID-19 パンデミック後、わが国において百日咳は 2025 年までに急増した [12]。さらに、COVID-19 流行期には、抗菌薬の非適正使用や過剰使用により、抗菌薬に対する細菌の耐性が増加し、百日咳菌もその影響を受けた可能性もある [13-15]。

日本において MRBP の頻度に関する報告は見当たらない。一般的に、薬剤感受性の判定には、最小阻止濃度（MIC）を測定するなど、細菌培養で分離さ

れた菌が必要だが、臨床検体からの百日咳菌培養は容易ではない[16]。

MRBPでは、23S rRNA遺伝子にA2047G変異を認めることが知られており[17]、それを検出できるポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法も近年は報告されている[18,19]。加えて、機器を用いて簡便に百日咳菌を検出できる遺伝子増幅法も利用可能である[20,21]。本研究では、特定の遺伝子増幅キットで検出された百日咳菌を対象に、PCR法を用いて日本におけるマクロライド耐性百日咳菌の頻度を調査した。

百日咳はワクチンで予防することが可能な疾患であり、わが国でも5種混合ワクチンや3種混合ワクチンなど百日咳抗原含有ワクチンが入手可能である。ワクチンによる予防を実践するに際して、流行中の疾病の特性、特にマクロライド耐性百日咳菌の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2025年3月から8月の期間、百日咳が疑われる15歳未満の小児患者の鼻咽頭拭い液検体を採取した。研究協力医療機関は、中部、近畿、中国地方に所在する6施設(すべて診療所)であった。各施設で採取された鼻咽頭拭い液検体は、2日以内に常温で川崎医科大学の研究室に送付された。

滅菌スワブ(JCB Industry Limited、東京、日本)を用いて鼻咽頭拭い液検体を採取し、検体は、BioFire® SpotFire®(Biomerieux、Marcy l'Etoile、フランス)またはLAMP法(LAMP Pertussis Detection®、栄研、東京、日本)のいずれかの検査を用いて百日咳菌遺伝子増幅の有無を調べた。百日咳菌が検出された場合は、検体を3mLのユニバーサルウイルス輸送培地(Becton, Dickinson and Company、米国メリーランド州スパークス)に入れ、室温で2日以内に川崎医科大学の研究室に送付した。

粗DNAの抽出は以下のように行った。懸濁した輸送培地300mLを1.5mLマイクロチューブに移し、4℃、20,000×gで30分間遠心分離した。その後、上清285mLを除去し、残りを薄壁の200mL PCRチューブに移し、溶解バッファー(2mmol/L Tris-HCl(pH 8.3)、10mmol/L KCl、0.045mmol/L MgCl2、0.45% Triton X-100、0.45% Tween 20、0.4mg/mL RNAグレードプロテインアーゼK(Thermo Fisher Scientific Inc.、米国マサチューセッツ州ウォルサム))85mLを加えた。本懸濁液をピペットで静かに混合し、PCRアンプリファイア55℃で60分間、100℃で10分間インキュベートし、4℃まで冷却した。

百日咳菌のマクロライド耐性関連変異を直接検出するためのPCRベースのシークエンシング法については、文献[19]を参考にした。中国の百日咳菌ワクチン株CS(GenBankアクセッション番号CP002695.1)の23S rRNA遺伝子のドメインVの配列に基づいてプライマーを設計した。プライマーの配列は1505F: GGCACGAGCGAGCAAGTCTC、および2118R: TCTGGCGACTCGAGTTCTGCであった。PCR反応液は、DNase/RNaseフリー蒸留水(18.0 μL)、PrimeSTAR® HS(タカラ、草津市、日本)(25.0 μL)、Primer_1505F(5pmol/ μL)(1.0 μL)、Primer_2118R(5pmol/ μL)(1.0 μL)、およびテンプレートDNA 5.0 μLを使用して、合計50.0 μLに調製した。DNA断片は、98℃で10秒、68/66/64/62/60℃で30秒(各サイクルで温度を低下)、68℃で45秒を5サイクル繰り返した後、98℃で10秒、58℃で30秒、68℃で45秒を10サイクル繰り返して生成した。最終伸長は68℃で7分間とした。PCR産物はユーロフィン株式会社に送付され、直接配列解析が行われ、マクロライド耐性に関連する23S rRNA遺伝子のドメインVの2047番目のヌクレオチドが決定された。A2047G変異を有する菌をマクロライド耐性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(フォルタレザ修正版、2013年)の精神に基づき、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年6月30日施行)および研究実施計画書を遵守し、川崎医科大学・同附属病院倫理委員会において承認され(No, 5119-08)、実施した。試料・情報の取り扱いについては、プライバシーの保護に配慮した。データ解析においては、個人識別情報であるカルテ番号、氏名、生年月日を削除し、研究対象者識別コードを用いて厳重に管理した。

C. 研究結果

研究期間中、52名の患者から百日咳菌が検出され、マクロライド耐性遺伝子の有無が解析された。患者の男女比は32対20、年齢の中央値は12歳であった。1歳未満の乳児が3名あったが、それ以外49名の患者は7歳以上であった。

百日咳菌が検出された52例の患者のうち、82.7%(43/52)がA2047G変異を有し、マクロライド耐性菌に

よる百日咳であった。17.3%(9/52)は変異を有さず、マクロライド感受性百日咳であった。各医療機関別に百日咳患者に関する情報と、マクロライド耐性の頻度を表 1 に示した。百日咳菌を検出する検査については、4 つの診療所で SpotFire®が、2 つの診療所で LAMP 法が使用された。2 つの医療機関では検出例が少数であった。他の 4 つの医療機関では、マクロライド耐性百日咳菌の頻度は 40.0%から 96.0%の範囲であった。

D. 考察

本研究では、2 つの異なる方法で百日咳菌を検出した。LAMP 法による百日咳菌検出の感度と特異度は、リアルタイム PCR 法と比較して、それぞれ 71.4%と 100.0%と報告されている[22]。SpotFire®法においてリアルタイム PCR 法と比較した感度と特異度は明らかではない。したがって、真の百日咳罹患者の一部が対象に含まれていない可能性は否定できない。

パラ百日咳菌(*B. parapertussis*)の、臨床現場での検出頻度は低いが[23]、百日咳菌と近縁であり、百日咳様の臨床症状を引き起こすことがある。しかし、SpotFire®法と LAMP 法のいずれにおいても百日咳菌とパラ百日咳菌は鑑別可能である[20,21]。したがって、本研究で検出された菌はすべて百日咳菌と考えられる。

登録患者の大多数は 7 歳以上、すなわち学童であった。2025 年に日本で発生した百日咳のアウトブレイクでは、この年齢層が最も多く罹患し、全国的な傾向を反映すると考えられる。対照的に、近年の米国では、最も多い患者の年齢層は 1 歳未満であり、学童ではない[8]。この違いは、国の予防接種スケジュールに起因する可能性がある。具体的には、米国では百日咳含有ワクチンは 18 ヶ月齢までに 4 回接種され、4〜6 歳と 11〜12 歳で追加接種が行われる[24]。日本の定期接種プログラムでは最初の 4 回接種後に百日咳含有ワクチンの接種は行われない[25]。これに対応して、健康な日本の小児における百日咳毒素(PT)に対する抗体レベルは、乳児期から 5〜9 歳にかけて低下する[26]。

本研究において、わが国で検出された百日咳菌のマクロライド耐性率は高かった(80%超)。2018 年に日本で初めて百日咳菌のマクロライド耐性が報告[11]されて以降、その頻度に関する報告はない。かつては遺伝子増幅キットなどが使用されておらず、百日咳菌とそのマクロライド耐性を検出できなかった可能性がある。マクロライド耐性百日咳菌は、COVID-19 パンデミック以前から存在しており、中国では、2017〜2019 年に百日咳菌のマクロライド耐性率が 80%以上と報告されていた。中国でマクロライド耐性百日咳菌株が増加した理由は不明である。

マクロライド系薬は、日本を含め国内外で百日咳の第一選択薬として推奨されている[27]。現在、一般診療の現場でマクロライド耐性百日咳菌を検出するための検査は利用できない。したがって、多くの百日咳菌患者に対してマクロライドが投与されている。耐性菌保菌者は、マクロライド系薬治療を行っても排菌が遷延し、他者の感染源となる可能性がある。このことは、マクロライド耐性百日咳菌が日本で急速に蔓延している原因のひとつかもしれない。私たちが調査した 6 つの診療所において、マクロライド耐性百日咳菌の検出率にほとんど差はなかった。

本研究では、菌検出患者の臨床経過を検討できたいない、病原体の重複感染について解析できていない、23S rRNA 遺伝子のドメイン V の A2047G 変異のみを解析したなどの限界事項はあるが、2025 年 3 月から 8 月時点でのわが国におけるマクロライド耐性百日咳菌の頻度が 80%以上という高い頻度であることを示すことができたという点で意義のある報告と考える。耐性菌の増加をふまえて、予防ワクチンの接種がより推奨される。百日咳が最も重症化するのは新生児や早期乳児であり、2 か月齢になったらなるべく早期に 5 種混合ワクチンの接種を開始することが重要である。

E. 結論

2025 年のわが国の百日咳流行では、学童以上の年齢の患者が目立ち、マクロライド耐性菌の頻度は 80%を超えていた。本結果より、ワクチンによる予防の重要性があらためて確認された。

参考文献

1) World Health Organization. Diphtheria Tetanus Toxoid and Pertussis (DTP) Vaccination Coverage. Available online: https://data.who.int/indicators/i/F8E084C (accessed on 7 January 2026).。
2) Wendelboe, A.M.; Van Rie, A.; Salmaso, S.; Englund, J.A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr. Infect. Dis. J. 2005, 24, S58-S61.

3) Chen, Z.; He, Q. Immune persistence after pertussis vaccination. Hum. Immunother. 2017, 13, 744-756.
4) Tartof, S.Y.; Lewis, M.; Kenyon, C.; White, K.; Osborn, A.; Liko, J.; Zell, E.; Martin, S.; Messonnier, N.E.; Clark, T.M.; et al. Waning immunity to pertussis following five doses of DTaP. Pediatrics 2013, 131, e1047-e1052.
5) Koepke, R.; Eickhoff, J.C.; Ayele, R.A.; Petit, A.B.; Schauer, S.L.; Hopfensperger, D.J.; Conway, J.H.; Davis, J.P. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: Evidence of rapidly waning immunity and differences by Tdap brand. J. Infect. Dis. 2014, 210, 942-953.
6) Burdin, N.; Handy, L.K.; Plotkin, S.A. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2017, 9, a029454.
7) Matczak, S.; Levy, C.; Fortas, C.; Cohen, J.F.; Béchet, S.; El Belghiti, F.A.; Guillot, S.; Trombert-Paolantoni, S.; Jacomo, V.; Savitch, Y.; et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. Eurosurveillance 2022, 27, 2100933.
8) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Surveillance and Trends. Available online: https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html (accessed on 12 November 2025).
9) European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of Pertussis Cases in the EU/EEA. Available online: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea (accessed on 10 November 2025).
10) Yahong, H.; Mengyang, G.; Meng, Q.; Yu, D.; Kaihu, Y. Rising pertussis cases and deaths in China: Current trends and clinical solutions. Emerg. Microbes Infect. 2024, 13, 2389086.
11) Yamaguchi, T.; Kawasaki, Y.; Katsukawa, C.; Kawahara, R.; Kawatsu, K. First report of macrolide-resistant Bordetella pertussis isolation in Japan. Jpn. J. Infect. Dis. 2020, 73, 361-362.
12) Infectious Disease Weekly Report. Pertussis, Epidemiological Week 1-21, 2025. National Institute of Infectious Diseases, Japan. Available online: https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/en/attention/2025/22/index.html (accessed on 13 November 2025).
13) Garg, S.K. Antibiotic misuse during COVID-19 Pandemic: A Recipe for Disaster. Indian J. Crit. Care Med. 2021, 25, 617-619.
14) Chaaban, T.; Ezzeddine, Z.; Ghssein, G. Antibiotic Misuse during the COVID-19 Pandemic in Lebanon: A Cross-Sectional Study. COVID 2024, 4, 921-929.
15) Iwasaki, T.; Koide, K.; Kido, T.; Nakagawa, S.; Goto, M.; Kenri, T.; Suzuki, H.; Otsuka, N.; Takada, H. Fatal case of macrolide resistant *Bordetella pertussis* infection, Japan, 2024. J. Infect. Chemother. 2025, 31, 102727.
16) Cherry, J.D.; Tan, T.; Wirsing von König, C.H.; Forsyth, K.D.; Thisyakorn, U.; Greenberg, D.; Johnson, D.; Marchant, C.; Plotkin, S. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. Clin. Infect. Dis. 2012, 54, 1756-1764.
17) Kamachi, K.; Duong, H.T.; Dang, A.D.; Hai, T.; Do, D.; Koide, K.; Otsuka, N.; Shibayama, K.; Hoang, H.T.T. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016-2017. Emerg. Infect. Dis. 2020, 26, 2511-2513.
18) Bartkus, J.M.; Juni, B.A.; Ehresmann, K.; Miller, C.A.; Sanden, G.N.; Cassiday, P.K.; Saubolle, M.; Lee, B.; Long, J.; Harrison, A.R.,Jr.; et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: Implications for surveillance of antimicrobial resistance. J. Clin. Microbiol. 2003, 41, 1167-1172.
19) Wang, Z.; Cui, Z.; Li, Y.; Hou, T.; Liu, X.; Xi, Y.; Liu, Y.; Li, H.; He, Q. High prevalence of erythromycin-resistant Bordetella pertussis in Xi'an, China. Clin. Microbiol. Infect. 2014, 20,

825-830.
20) Chan, W.-S.; Ho, C.W.-Y.; Chan, T.-C.; Hung, J.; To, M.Y.; Leung, S.M.; Lai, K.C.; Wong, C.Y.; Leung, C.P.; Au, C.H.; et al. Clinical evaluation of the BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory Panel. Viruses 2024, 16, 600.
21) Chan, W.-S.; Ho, C.W.-Y.; Chan, T.-C.; Hung, J.; To, M.Y.; Leung, S.M.; Lai, K.C.; Wong, C.Y.; Leung, C.P.; Au, C.H.; et al. Clinical evaluation of the BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory Panel. Viruses 2024, 16, 600.
22) Kamachi, K.; Toyoizumi-Ajisaka, H.; Toda, K.; Soeung, S.C.; Sarath, S.; Nareth, Y.; Horiuchi, Y.; Kojima, K.; Takahashi, M.; Arakawa, Y. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. J. Clin. Microbiol. 2006, 44, 1899-1902.
23) Kamachi, K.; Yoshino, S.; Katsukawa, C.; Otsuka, N.; Hiramatsu, Y.; Shibayama, K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: Evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. New Microbes New Infect. 2015, 8, 70-74.
24) American Academy of Pediatrics. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for Ages 18 Years or Younger. Available online: https://downloads.aap.org/AAP/PDF/AAP-Immunization-Schedule.pdf (accessed on 16 October 2025).
25) Kitano, T.; Oishi, T.; Kondo, A.; Inoue, T.; Kato, A.; Tanaka, T.; Nakano, T. Survey on the value of antibodies against pertussis during COVID-19 pandemic among children, neonates, and their mothers who were admitted into our hospital. J. Pediatr. Infect. Dis. Immunol. 2024, 36, 249-257.
26) Ivaska, L.; Barkoff, A.M.; Mertsola, J.; He, Q. Macrolide Resistance in Bordetella pertussis: Current Situation and Future Challenges. Antibiotics 2022, 11, 1570.
27) Ishiwada, N.; Shinjoh, M.; Kusama, Y.; Arakawa, H.; Ohishi, T.; Saitoh, A.; Suzuki, A.; Tsutsumi, H.; Nishi, J.; Hoshino, T.; et al. Guidelines for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan 2022. Pediatr. Infect. Dis. J. 2023, 42, e369-e376.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oishi T, Nakano T. Analysis of Macrolide Resistance in Bordetella pertussis Isolated from Japanese Children in 2025 Using Test Kit and Sequence Method. Biomedicines. 2026; 14(1):167. https://doi.org/10.3390/biomedicines14010167

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 百日咳菌陽性患者の一覧

医療機関	地域	種別	百日咳菌検出	菌陽性者数	男：女	患者年齢	マクロライド耐性率
A	中部	クリニック	SpotFire	9	3：6	7-15	88.9% (8/9)
B	中部	クリニック	SpotFire	5	4：1	0-14	40.0% (2/5)
C	中部	クリニック	SpotFire	25	18：7	8-14	96.0% (24/25)
D	近畿	クリニック	SpotFire	1	1：0	0	100% (1/1)
E	中国	クリニック	LAMP	11	5：6	0-15	63.6% (7/11)
F	中国	クリニック	LAMP	1	1：0	0	100% (1/1)
		合計		52	32：20	0-15 中央値 12歳	82.7% (43/52)