

日本における小中学生の百日咳集団感染 —全数報告から判明した百日咳の疫学, 診断および予防接種に関する問題点と対策について—

Outbreaks of pertussis among elementary and junior high school students in Japan —Epidemiology of pertussis, problems and strategies about diagnosis and immunization of pertussis from surveillance data of all pertussis cases—

康井 洋介*

慶應保健研究, 38(1), 091-096, 2020

要旨：百日咳は、本邦では2018（平成30）年1月から原則として検査診断に基づく成人を含む全数把握疾患に変更された。2018年に報告された百日咳患者は11,190例であり、サーベイランス報告から流行の中心は小学生から中学生であることが判明した。百日咳は百日咳菌の分離、遺伝子検査、血清を用いた抗体の検出により診断される。2018年に届け出られた百日咳患者のうち、百日咳菌に対するIgM抗体またはIgA抗体陽性に基づいて診断された者は11%であることが報告されている。本邦における百日咳菌に対するIgM抗体およびIgA抗体の血清疫学には未だ不明の点が多く解釈には注意が必要である。現行の百日咳ワクチン接種で付与された免疫は学童期に減弱するため、百日咳の流行を制御し乳児における重症百日咳の発症を防ぐためには、諸外国と同様に就学前および青年期の百日咳含有ワクチン追加接種が必要である。

keywords：百日咳, 百日咳ワクチン, 抗百日咳毒素IgG抗体（抗PT-IgG抗体）,
百日咳抗体IgM・IgA
Pertussis, Pertussis vaccine,
Anti-Pertussis Toxin IgG antibody (anti PT-IgG antibody),
Pertussis antibodies IgM・IgA

はじめに

百日咳は百日咳菌*Bordetella pertussis*による感染症であり、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）では五類感染症に、学校保健安全法では第2種の感染

症に指定されている。通常5日から10日の潜伏期の後にかぜ様症状で発症し（カタル期）、次いで特徴的な咳嗽を呈する痙咳期に移行する。痙咳期には、スタッカートと呼ばれる連続した咳に続いて音を伴う吸気（笛声：ウープ）を繰

*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）康井 洋介 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

り返し（レプリーゼ），無治療下では幼児期以降は2-3か月後に治癒することが多い。ワクチンを接種していない者では上記のような典型的な症状に加えて，新生児・乳児期早期は無呼吸発作や脳症をおこすことがあり，しばしば致命的となる。一方，ワクチン接種歴のある幼児から成人では，前述したような典型的な症状を呈さず長引く咳のみを認める者および不顕性感染者も存在する。本稿では我が国における百日咳の疫学，現在の検査診断および予防接種の問題点について解説する。

1. 百日咳の疫学

百日咳は1897（明治30）年に制定された伝染病予防法では全例報告の対象疾患であったが，1981（昭和56）年から感染症サーベイランス事業下に「百日咳様疾患」として小児科定点から報告されるようになった。1999（平成11）年に制定された感染症法下では全国約3,000の小児科定点から報告される5類疾患である。百日咳患者に成人が占める比率は2002年より増加し，2010年には40%強を占めるようになった¹⁾。前後して成人における百日咳の集団感染が報告されるようになり，全年齢下における百日咳の疫学情報を基に予防と対策を講じるべく，2018年1月1日から検査診断に基づいた成人を含む全数把握疾患に変更された。1999年から2017年に小児科定

点から報告された百日咳患者数は，2008年から2012年の流行期には4,087～6,753人/定点/年であり，非流行期はおよそ1,500～3,000人/定点/年であった²⁾（図1）。

2018年に感染症法に基づく医師届出ガイドラインの基準に基づいて報告された百日咳患者は11,190例であった^{3), 4)}。このうち64%が5歳から15歳未満の小児であり，なかでも小学生を中心に百日咳患者が報告されている。報告された患者の年齢は7歳が最多であり1,000例を超えている。また，5歳から15歳未満の小児患者の81%に4回の百日咳含有ワクチン（以下，ワクチン）接種歴があり，現行のワクチン1期追加接種で増強した免疫は，学童期で減弱していることが明らかとなっている。同様の傾向は，2019（令和元）年1月1日から6月30日までに報告された百日咳患者7,611例においても認められている⁵⁾。

ワクチン接種者では典型的な百日咳の症状を呈さずに長引く咳のみを訴えることがあり，百日咳の診断を困難にしている。本邦の小児における抗百日咳毒素IgG抗体（抗PT-IgG抗体）価は，4歳から6歳にかけて低値になり8歳から9歳にかけて再度上昇することから，幼児期から学童期における百日咳菌の不顕性感染を含む感染の存在が示唆されている^{6), 7)}。我々が2013～2015年に東京都および神奈川県内の小学1年生，中学1年生を対

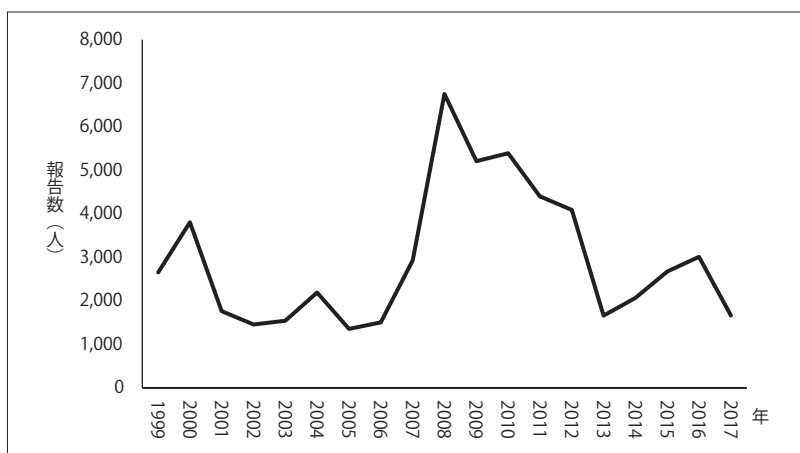


図1 百日咳患者定点報告数²⁾

象に抗PT-IgG抗体価を測定したところ、最近の百日咳菌感染を示していると考えられている抗PT-IgG抗体価100EU/ml以上を示した者の比率は、小学生で1.3-2.1%，中学生で2.3-3.6%であり，抗PT-IgG抗体価が陽性基準10EU/ml以上を示した者の比率は小学生で37-47%，中学生で60-61%であった⁸⁾。Ikematsuらは岐阜県の中学生および高校生を対象に抗PT-IgG抗体価を測定し，抗PT-IgG抗体価が2013年に100EU/ml未満であり2014年に100EU/ml以上を示した者は中学生で0.2-3.7%，高校生で0.9-1.2%であり，2013年から2014年にかけて抗PT-IgG抗体価が4倍以上上昇した者は中学生で1.8-6.0%，高校生で0.8-1.0%と報告している⁹⁾。上述の報告からは，ワクチンを接種している者のうち，一定数の者が学童期から青年期にかけて百日咳菌に感染していることが示唆される。実際に小中学生の百日咳の集団感染例が富山県¹⁰⁾などから報告されている。

2. 百日咳の届出基準と診断基準

百日咳診断のゴールドスタンダードは菌の

分離培養である。感染症法に基づく百日咳の届出基準を表1に，小児呼吸器感染症診療ガイドラインに基づく百日咳の診断基準を表2に示す^{3), 11)}。単一血清で抗体価の高値とは，抗PT-IgG抗体価（百日咳抗体EIA，デンカ生研）100EU/ml以上，または百日咳抗体IgM・IgA（シーメンス）陽性を示している¹²⁾。ペア血清で優位な抗体価上昇とは，2週間以上の間隔を空けて採取した血清により抗PT-IgG抗体価の陽転（10EU/ml未満から10EU/ml以上への上昇），または10EU/ml以上かつ100EU/ml未満の抗PT-IgG抗体価が2倍以上に上昇することを示している¹²⁾。菌の分離，遺伝子検査，血清抗体価が陽性となる期間は検査法によって異なる。菌の分離は発症後2週間以内，遺伝子検査は発症後4週間以内が検査対象と考えられている。一方血清抗体価のうち，百日咳抗体IgM抗体価は発症後15日頃に最高値に達するが，抗体陽性の持続期間については未だ不明な点が多い。百日咳抗体IgA抗体価は発症21日頃に最高値に達する。百日咳菌に対するIgA抗体およびIgM抗体の測定は百日咳の急性期の診断に有

表1 百日咳の届出について³⁾

1. 届出基準	
ア 患者（確定例）	
医師は，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，以下の検査所見により，百日咳患者と診断した場合には，法第12条第1項の規定による届出を，7日以内に行わなければならない。ただし，検査確定例と接触があり，百日咳の臨床的特徴を有する者については，必ずしも検査所見を必要としない。	
イ 感染症死亡者の死体（確定例）	
医師は，百日咳の臨床的特徴を有する死体を検案した結果，症状や所見から，百日咳が疑われ，かつ，以下の検査所見により，百日咳により死亡したと判断した場合には，法第12条第1項の規定による届出を，7日以内に行わなければならない。	
2. 届出のために必要な検査所見	
検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	鼻腔，咽頭，気管支などから採取された検体
PCR法による病原体の遺伝子の検出*	
抗体の検出 (ペア血清による抗体陽転又は抗体価の有意な上昇，又は単一血清で抗体価の高値)	血清

*PCRはLAMP法などを含む

表 2 百日咳診断基準（2017）¹¹⁾

A. 1 歳未満	
臨床診断例：	咳があり、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
	・ 吸気性笛声
	・ 発作性の連続性咳嗽
	・ 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
B. 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
	・ 吸気性笛声
	・ 発作性の連続性咳嗽
	・ 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
C. 検査での確定	
(1) 咳発症後からの期間を問わず、百日咳菌の分離あるいは PCR 法または LAMP 法において陽性	
(2) 血清診断：百日咳菌-IgM/IgA 抗体および PT-IgG 抗体価	

用と考えられているが、米国の Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は百日咳菌に対する IgA 抗体および IgM 抗体測定に基づく診断は推奨していない。Fumimoto らが日本国内の 460 例の健康な 1-60 歳を対象にシーメンス社のキットを用いて百日咳抗体 IgA・IgM を測定したところ、11-15 歳の 7.0% が百日咳抗体 IgA 抗体価判定保留または陽性となり、39.5% が百日咳抗体 IgM 抗体価判定保留または陽性を示したと報告している¹³⁾。一方、Otsuka らは主として *Bordetella pertussis* に発現している Vag8 を抗原として測定した抗 Vag8 IgM 抗体価について報告している。同報告によると、他の臨床検査により確定診断された百日咳患者の抗 Vag8 IgM 抗体価は、健康な対象の抗体価より優位に高値を示している¹⁴⁾。現在本邦で用いられている百日咳抗体 IgM 測定キットの抗原は不活化百日咳菌であり、百日咳抗体 IgA 測定キットは PT (Pertussis toxin) および Filamentous hemagglutinin (以下、FHA) を抗原としているが、FHA は百日咳菌以外

の *Bordetella* 属、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* 等と交差反応を来しうることが報告されている^{15), 16)}。2018 年に報告された百日咳患者のうち 11% は百日咳抗体 IgM または百日咳抗体 IgA 陽性に基づいており、百日咳抗体 IgM・IgA 抗体価の陽性基準値 (11.5 NTU 以上) に関しては、国内の疫学調査を基にして設定する必要がある。

2018 年に報告された百日咳患者のうち、単血清において抗 PT-IgG 抗体価が 100 EU/ml 以上を示した者の比率は 28% である。抗 PT-IgG 抗体価 100 EU/ml 以上は、感染症法に基づく届出ガイドライン (初版) では百日咳の届出対象とされている一方、臨床現場では数年にわたり抗 PT-IgG 抗体価 100 EU/ml 以上が持続する症例があることが知られている¹⁷⁾。このため、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 では、抗 PT-IgG 抗体価 100 EU/ml 以上は百日咳の可能性は高いが確定できないと記述されている¹¹⁾。また、ワクチン接種後は抗 PT-IgG 抗体価が上昇する

ため、World Health Organization（WHO）は乳児およびワクチン接種後1年未満の者に対しては抗PT-IgG抗体価測定に基づいた診断を推奨していない。これらの対象者が長引く咳で受診した際には、菌の分離、遺伝子検査、百日咳抗体IgM・IgAが陽性になる時期を過ぎており、百日咳の診断にはペア血清を用いた抗PT-IgG抗体測定が必要となる。

3. 現行の予防接種の問題点

日本では百日咳ワクチンは四種（百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ）混合ワクチン（DPT-IPV）として生後3か月から1期初回接種3回，初回接種終了後6か月以上の間隔を空けて追加接種が行われている。現在使用されている無細胞ワクチン（aP）はワクチン未接種者に短期間に免疫をつけることができる一方，過去に使用されていた全菌体ワクチン（wP）と比較して免疫の持続が短く，効果の持続は3-10年と考えられている¹⁸⁾。このため，米国では生後2か月，4か月，6か月，15-18か月，4-6歳を対象に合計5回の三種（ジフテリア・破傷風・百日咳）混合ワクチン（DTaP）の接種，11-12歳にジフテリア抗原量および百日咳抗原量をDTaPより減量した成人用ワクチン（破傷風・ジフテリア・百日咳）（Tdap）の接種を推奨している¹⁹⁾。米国同様に欧州諸国においても，多くの国が就学前および青年期にワクチンの追加接種を推奨している。

ワクチン未接種の乳児が百日咳に罹患するとしばしば重症化し致命的になりうる。米国では乳児期早期の百日咳感染を予防する目的ですべての妊婦に対して各妊娠における妊娠27週から妊娠36週の間にTdapの接種を推奨している¹⁹⁾。日本国内で2018年に報告された6か月未満の百日咳患者530例のうち詳細な情報が得られた391例中74%にあたる290例で入院歴があり，少なくとも11例に人工呼吸器管理が行われている⁴⁾。6か月未満の

百日咳患者の感染源は親・兄弟が70%強を占めている⁴⁾。本邦における百日咳患者は5-6歳から増加し小学生でピークを迎えている。乳児期早期および学童期から青年期の百日咳感染を予防するため，日本小児科学会は5歳以上7歳未満にDPTの追加接種を，11-12歳に二種（ジフテリア・破傷風）混合ワクチン（DT）の代わりにDPTの追加接種を推奨している²⁰⁾。国内では認可されている成人用ワクチンがないため，定期接種以降の追加接種には三種混合ワクチン（DPT）を使用するが，任意接種の扱いとなる。

結語

全数把握サーベイランスの開始後，百日咳はワクチンによって付与された免疫が減弱してくる小学生から中学生を中心に流行していることが明らかとなった。この年代における百日咳を予防するためには就学前の百日咳含有ワクチン接種と第2期の二種混合ワクチン（DT）をDPTに変更する必要がある。

文献

- 1) 感染症疫学センター. 百日咳 2017年1月現在. IASR 2017 ; 38 : 23-24.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-iasrtpc/7075-444t.html> (cited 2019-11-26)
- 2) 感染症疫学センター. 百日咳 2018年11月現在. IASR 2019 ; 40 : 1-2.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-iasrtpc/8542-467t.html> (cited 2019-11-13)
- 3) 厚生労働省 感染症法に基づく医師の届出について 百日咳.
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html> (cited 2019-11-18)
- 4) 感染症疫学センター. 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）—2018年疫学週第1週～52週—. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/8696-pertussis-190327.html> (cited 2019-11-13)

- 5) 感染症疫学センター. 全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学（更新情報）—2019年疫学週第1週～26週—. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/9086-pertussis-190913.html> (cited 2019-11-15)
- 6) 岡田賢司. 百日咳の臨床診断. 臨床検査 2016 ; 60 : 762-766.
- 7) Nakayama T, Suzuki E, Noda A. Vaccine acquired pertussis immunity was weakened at 4 years of age and asymptomatic pertussis infection was suspected based on serological surveillance. J Infect Chemother 2019 ; 25 : 643-645.
- 8) Yasui Y, Mitsui T, Nishimura T, et al. School-age children and adolescents suspected of having been to be infected with pertussis in Japan. Vaccine 2018 ; 36 : 2910-2915.
- 9) Ikematsu H, Kawai N, Yajima S. A cross sectional survey measuring sero-incidence of pertussis infection among Japanese junior and senior high school students in 2013 and 2014. Vaccine 2017 ; 35 : 3859-3864.
- 10) 感染症疫学センター. 富山県における小学生を中心とした百日咳の流行. IASR 2017 ; 38 : 25-6. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2404-iasr/related-articles/related-articles-444/7076-444r01.html> (cited 2019-11-18)
- 11) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017. 協和企画 ; 東京 : 2016. P. 236-240.
- 12) 国立感染症研究所. 感染症法に基づく届出ガイドライン（初版） 百日咳. https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_180425.pdf (cited 2019-11-18)
- 13) Fumimoto R, Otsuka N, Kamiya H, et al. Seroprevalence of IgA and IgM antibodies to Bordetella pertussis in healthy Japanese donors : Assessment for the serological diagnosis of pertussis. PLoS One 2019 ; 14 : e0219255.
- 14) Otsuka N, Gotoh K, Nishimura, et al. A Novel IgM-capture enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant Vag8 fusion protein for the accurate and early diagnosis of Bordetella pertussis infection. Microbiol Immunol 2016 ; 60 : 326-33.
- 15) Mason E, Henderson MW, Scheller EV, et al. Evidence for phenotypic bistability resulting from transcriptional interference of bvgAS in Bordetella bronchiseptica. Mol Microbiol 2013 ; 90 : 716-33.
- 16) Vincent JM, Cherry JD, Nauschuetz WF, et al. Prolonged afebrile nonproductive cough illnesses in American soldiers in Korea: a serological search for causation. Clin Infect Dis 2000 ; 30 : 534-9.
- 17) Sakakibara Y, Ohtani Y, Jinta T, et al. Concentrations of Immunoglobulin G Antibodies Against Pertussis Toxin Does Not Decrease Over a Long Period of Time in Japan. Intern Med 2016 ; 55 : 3257-3263.
- 18) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. Pediatr Infect Dis J 2005 ; 24 : S58-61.
- 19) Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria, Tetanus, and Pertussis Vaccine Recommendations. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/dtap-tdap-td/hcp/recommendations.html> (cited 2020-3-26)
- 20) 日本小児科学会. 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール（2020年1月改訂版）. http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/vaccine_schedule.pdf (cited 2020-3-26)