

 総説

## アメリカが直面している新たなる問題点 —増加する百日咳—\*

神谷 元<sup>1)</sup> 齋藤 昭彦<sup>2)</sup> Mark H. Sawyer<sup>1)2)</sup>

**要旨** アメリカでは昨年より新たに成人用三種混合ワクチン (Tdap) が定期予防接種に組み込まれた。これは、現行の三種混合ワクチン (DTaP) が高い接種率を維持しているにもかかわらず、百日咳患者数が特に青年、成人期で著増しており、さらにこのグループを介した乳幼児への2次感染が問題化しているからである。アメリカの百日咳の現状、対策を検討し、わが国の百日咳対策、特に Tdap ワクチンの早期導入の必要性を強く訴えたい。

### I. アメリカにおける百日咳の現状

百日咳は、*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症である。米国疾病予防センター (CDC) では2週間以上続く咳嗽に加え、長く続く連続性の咳嗽発作、咳嗽後の嘔吐、吸気性の笛声 (whoop) のいずれかのうち1つ以上の症状があり、かつ他の疾患が除外できた場合を臨床診断上の百日咳と定義している。これに加え検査にて陽性または疫学的に確定診断された症例との関連性を特定できた場合を confirmed case、それ以外を probable case と定義している<sup>1-3)</sup>。

アメリカにおける百日咳に対する予防接種は1914年にさかのぼる。当時は百日咳単味ワクチンであったが、1948年から百日咳ジフテリア破傷風

ワクチン (DTwP) が使用されるようになった。アメリカのほとんどの州が小学校入学前のDTwP ワクチン接種を義務づけたため、大多数の子供がこのワクチンを接種した。このワクチンの3回接種後の効果は70~90%と高かったが、ワクチン接種者のおよそ半数に接種後の発熱、接種部位の発赤、腫脹といった副反応が生じたため現行の沈降精製三種混合ワクチン (DTaP) の開発が日本の技術を取り入れて進められ、1991年より段階的に導入、1996年より現在のスケジュールでの接種が開始された。接種のスケジュールは表1に示したとおり各国によって多少のばらつきがあるが、アメリカでは初期3回、初期追加1回、小児期ブースター1回、そして今回新たに11歳から12歳時に成人用三種混合ワクチン (Tdap) を二種混合ワクチン (Td) の代わりに接種することになっ

\* Pertussis ; Current issue in the United States. How about in Japan?

**Key words** : 百日咳, 予防接種, Tdap

1) University of California San Diego, Department of Pediatrics, San Diego Immunization Partnership  
Hajime Kamiya, Mark H. Sawyer

2) University of California San Diego, Division of Pediatrics Infectious Diseases, Department of  
Pediatrics Akihiko Saito, Mark H. Sawyer

[連絡先] 3851 Rosecrans Street P. O. Box 85222, MS P 511 B San Diego, CA 92186-5222 U. S. A.

た<sup>1-4)</sup>.

1980～2004年にアメリカで報告された百日咳の推移を示す(図1)。ワクチン接種前は年間10万人当たり157人の百日咳がみられていたが、ワクチン接種後、患者数は減少の一途をたどり、1970年には年間10万人当たり1人以下まで減少した。しかし、1980年ごろより患者数は微増傾向に転じ、2004年度の患者数は25,827人にのぼり1959年以降最高となった。またワクチン接種以前から続く2～5年周期の流行パターンが依然認められている。患者の年齢分布も以前は10歳以下の小児が大半を占めていたが近年青年期および成人の占める割合の増加が著しい(2004年度は全体の34%)。これらのことより、患者報告数はワクチン導入により減少したものの、*Bordetella pertussis*

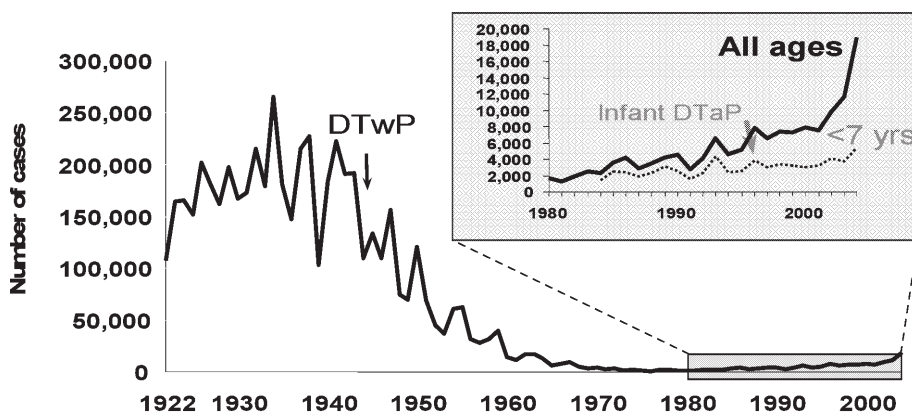
そのものは人間界を巡回し続けていること、さらには医療従事者の百日咳への意識の向上、PCRで代表される診断技術の向上、ワクチン接種により獲得された免疫力の年月経過による減少が明らかになったこと(表2)<sup>6)</sup>が百日咳患者数の増加につながっていると考えられるようになった<sup>4,5)</sup>。

## II. 成人の百日咳

医療者の意識の向上が患者数の増加の一因と認められる背景には、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が多くの医療者にあった<sup>7)</sup>ということに加え、小児の百日咳と比べ青年、成人の百日咳は症状が典型的ではないことが挙げられる。特に小児期に百日咳の予防接種を受けた人で青年や成人期に百日咳に罹患した場合、遷延する咳だけが症状として現れることが頻繁にあり、中には7日間以上続く咳をしている青年、成人のうち10～30%が*Bordetella pertussis*に感染しているという報告もある<sup>8,9)</sup>。このように連続する咳は青年期以降の百日咳患者でもかなりの頻度(70～99%)で認められるがwhoop(8～82%)や咳嗽後の嘔吐(17～50%)は報告によりかなり頻度にばらつきがあり、咽頭症状や発汗といった百日咳に特有ではない症状も40～50%認められると報告されている<sup>10)</sup>。図2はカリフォルニア州サンディエゴ郡内で診断された百日咳患者の総数の変移(A)および2004年度症

表1 欧米各国とわが国の標準的三種混合ワクチン接種スケジュールの比較

国名	初期接種	追加接種
日本	3～12カ月の間に3回	12～18カ月
カナダ	2, 4, 6カ月	18カ月, 4～6歳 14～16歳 (Tdap)
フランス	2, 3, 4カ月	16～18カ月, 11～13歳 (Tdap)
ドイツ	3, 4, 5カ月	11～14カ月, 9～17歳 (Tdap)
アメリカ	2, 4, 6カ月	18カ月, 4～6歳 11～18歳 (Tdap)



\* 2004年患者総数 25,827人

図1 アメリカにおける百日咳報告患者数の推移(1922年から2004年)

表 2 感染経路別獲得抗体の存続期間

Protection induced by :	Duration	Age Groups Studied	Reference
Natural infection	15 years	Adults and adolescents	Wirsing von König CH et al, 1995
-----			
Whole-cell vaccine			
UK	6 years	Children (≤ 10 years)	Jenkinson, 1988
Finland	6 years	Children and adolescents (1~15 years)	He et al, 1994
Germany	>6 years	Children (1~15 months)	Lugauer et al, 2002
-----			
Acellular vaccine			
Italy	6 years	Children (1~6 years)	Salmaso et al, 2001
Germany	>6 years	Children (1~15 months)	Lugauer et al, 2002

(Wirsing von König CH, et al. Lancet Infect Dis. 2002 ; 2 : 744-750 より抜粋)

例における症状出現日から医師による確定診断までの平均日数 (B) を年齢層別にまとめたものである。非典型例を呈しやすく、診断が困難といわれる年齢層の高いグループほど診断までに要する日数が多くなっている。百日咳の感染期間は咳嗽開始約 1 週間前から 3 週間後あたりまでと考えられているが、20 歳以上のグループでは確定診断までに平均で 40 日以上かかっている。また、患者も症状が軽度なため医療機関へ受診する時期が遅く、的確な時期に適切な治療が施されにくく感染拡大を助長する結果となっている。この診断の遅れは感染の拡大を容易にするだけでなく社会的影響も大きい。例えばアメリカにおける百日咳による学校の平均欠席日数は 5.5 日、仕事の平均欠勤日数は 9.8 日とされている<sup>11)</sup>。この間の治療費、経済的損失を考慮するとその影響は計り知れない。

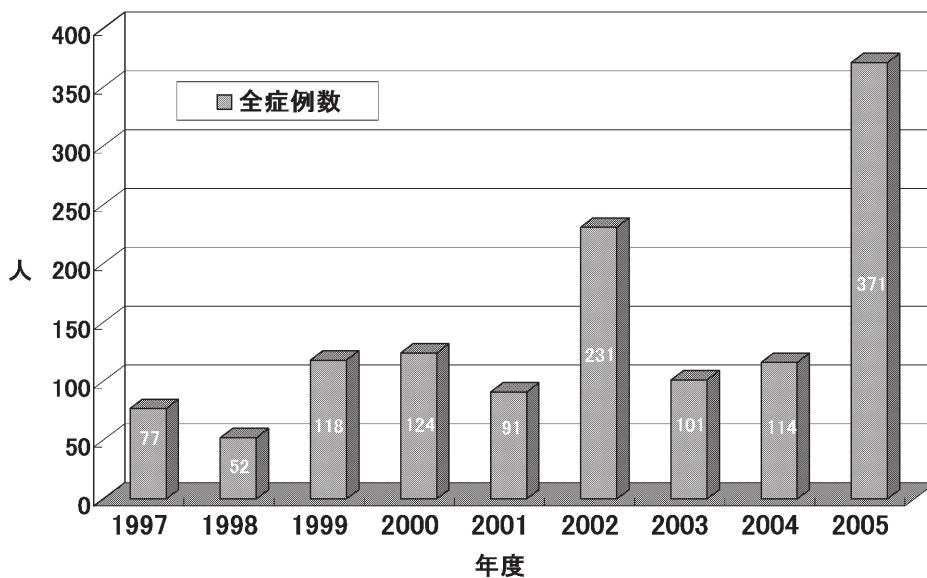
### III. なぜ予防なのか？

先に述べたように成人の百日咳は症状が軽く典型的ではないため臨床的に診断がつきにくい。さらに百日咳は 2 次発病率が 80% と感染性が非常に高く診断が遅れることは感染拡大予防という観点で致命的となる。したがって早期診断が疾病拡大を防ぐにあたり非常に重要な要素となってくる。

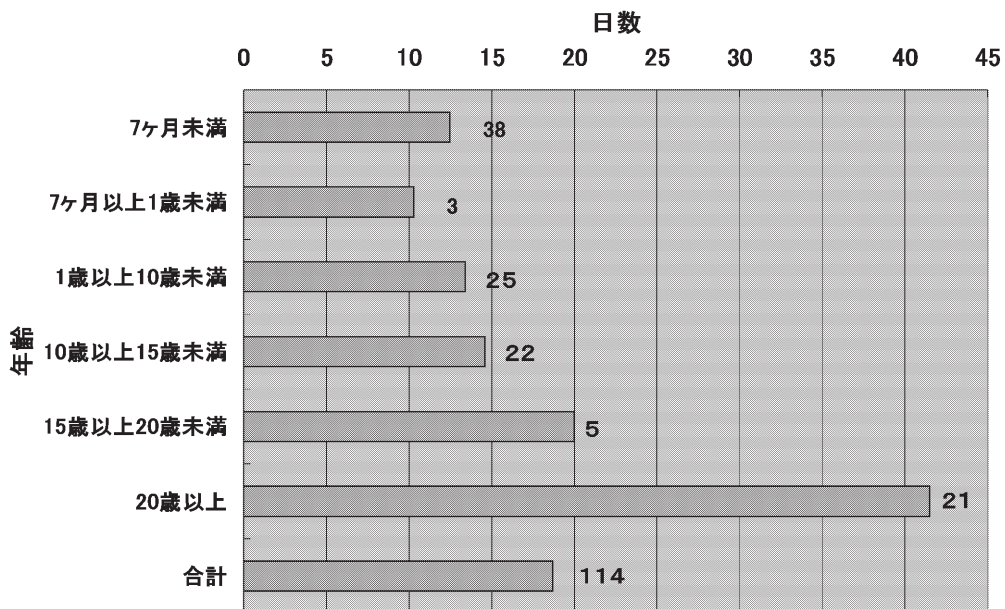
診断方法における感度、特異度を示す (表 3)<sup>12~15)</sup>。

培養による *Bordetella pertussis* の分離が百日咳診断上最も信憑性が高く特異度は 100% である。しかしながら、サンプル採取時の不適切なテクニック、サンプル採取以前の抗生剤の使用、罹患後 2 週間以上経過した場合などは感度が大きく低下するといわれており<sup>1)</sup>、結果が出るまでの時間などを考慮すると迅速かつ正確な診断に至るには難がある。PCR は結果が迅速に得られ感度、特異度共に優れているが費用が高く、検査できる施設に限られており、また、サンプルを正確に鼻咽腔から採取しなければ正確な診断ができない。血清抗体価で診断する方法もあるが感度、特異度共に報告によりかなりばらつきがある。さらに通常は病初期と回復期の 2 回採血 (ペア血清) を行い抗体価の変化で診断をつけるため早期診断には向いていない。加えて抗体価の上昇が疾患によるものなのか、以前行った予防接種により存在する抗体なのか、判断がつきにくいというのも欠点となる。百日咳拡大を防ぐためには早期診断、早期治療が必要であることは言うまでもないが、このように現段階では早期確定診断の補助となる正確かつ迅速な検査方法が乏しい状況であり、患者を診

A



B



\* グラフ内の数字はその年齢層の症例数

図 2 County of San Diego, California における百日咳患者数の変移 (A) と 2004 年度症例における症状発症から確定診断までの平均日数 (B)

察した医師の裁量が大きな比重を占める。したがって、百日咳について医療従事者への喚起はもちろんのこと、予防を念頭に置いた確固たる予防接種のスケジュールによる百日咳の予防システムの確立が必要と思われる。

青年、成人への予防接種の意義をさらに高めるものとして、DTaP ワクチンが接種可能な年齢に達していない、あるいはシリーズを完了できていない乳幼児を百日咳から守ることが挙げられる。青年期以降の百日咳患者数が増えたとはいえ、罹患率では1歳未満、特に6カ月未満が断然高い(図3)。DTaP ワクチンが接種可能となるのは生後2カ月、そして効果が現れるには少なくとも2回接種が必要とされておりこのグループは十分な抗体を獲得できていない可能性が高く、したがって罹患率が高いと考えられる。さらに、重症度も高く百日咳が原因で死亡した症例の90%以上、および

入院した症例のほとんどがこの年齢層に属している。Bisgard らの報告によると百日咳に罹患した乳児の32%が母親から感染しており他の家族も含めると75%が乳児周囲の青年、成人層が感染源となっている<sup>16)</sup>。このように、予防接種によって直接疾患を予防できないグループへの対策は急務であり、公衆衛生的観点からも青年、成人への百日咳予防は重要であるといえる。

#### IV. 成人用三種混合ワクチン (Tdap) について

以上のような背景、概念の下、アメリカでは今年度より Tdap ワクチンの定期予防接種への導入を決定した。Tdap ワクチンの recommendation を表4に示す。現在(2006年4月現在)のところアメリカでは2つの Tdap ワクチン (Boostrix ; GSK, 認可年齢10~18歳, Adacel ; Sanofi Pasteur, 認可年齢11~64歳) に対し認可が下りている。これらのワクチン組成を表5に示す<sup>1)</sup>。

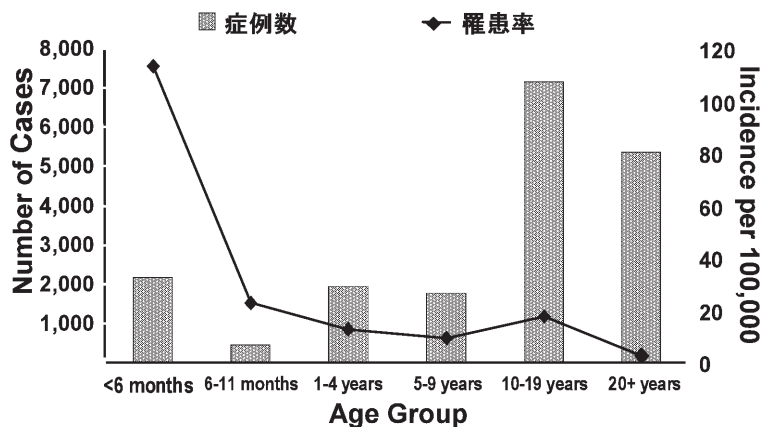
三種混合ワクチンの接種回数を増やすことによって懸念されるワクチンの効果、および副反応に関しては、治験段階では現在使用されている Td に遜色のない効果、安全性が認められている<sup>1)</sup>。DTaP, Td ワクチン同様、Tdap ワクチンでも接種後の接種局所の発赤、腫脹が副反応として認められているが、Td ワクチンを接種したグループとの接種後の副反応の比較をした治験の結果において副反応は減少することはなかったもの

表3 百日咳診断方法の感度、特異度の比較一覧

検査名	感度 (%)	特異度 (%)
培養	15.2~73.4	100
PCR*	93.5~98.9	93.0~99.7
DFA	8.3~52.2	92.4~98.4
血清抗体価	8	94

\*共通のプロトコールなし

(文献12~15より引用して作成)



CDC, Pertussis Surveillance Report: February 23, 2005

図3 アメリカにおける2004年度年齢別百日咳患者数と罹患率

表 4 Tdap ワクチンの recommendation

1. 11 歳から 18 歳の間で初期の DTP/DTaP シリーズを終了しており、Td または Tdap 未接種のものは Td プースターの代わりに Tdap を 1 回接種する (11 歳から 12 歳の間に接種することが望ましい)
2. 11 歳から 18 歳の間で初期の DTP/DTaP シリーズを終了しており、すでに Td を接種した者はなるべく早期に Tdap を 1 回接種する (Td と Tdap の間隔は最低 5 年あけることが望ましいが百日咳罹患のリスクが高いものについてはその限りではない)
3. 19 歳以上 65 歳未満の成人については、10 年ごとの Td プースターのうちの 1 回を Tdap に変更する (間隔については 2 に準ずる)

(文献 1 より一部抜粋)

表 5 わが国の DTaP (0.5 ml) と DT (0.1 ml) および海外の青少年・成人 TdaP (0.5 ml) における百日せき、ジフテリア、破傷風抗原量

ワクチン	製品名	1 回接種量	メーカー	PT ( $\mu\text{g}$ )	FHA ( $\mu\text{g}$ )	69 KD ( $\mu\text{g}$ )	Fimbriae ( $\mu\text{g}$ )	D (Lf)	T (Lf)
DTaP	(沈降精製)	0.5 ml	阪大微研	23.4	23.4	表示なし	表示なし	$\leq 15$	$\leq 2.5$
DTaP	(沈降精製)	0.5 ml	北里	6.1	51.6	0.9	1.2	約 15	約 2.5
DTaP	(沈降精製)	0.5 ml	武田	3.2	34.4	1.6	0.8	約 15	約 2.5
DTaP	(沈降精製)	0.5 ml	化血研	8	32	含まず	含まず	$\leq 16.7$	$\leq 2.5$
DTaP	(沈降精製)	0.5 ml	デンカ生研	9	32	3	1	$\leq 15$	$\leq 2.5$
DT	(沈降)	0.1 ml	各社	—	—	—	—	約 5	約 1
Tdap	Adacel™	0.5 ml	Sanofi Pasteur	2.5	5	3	5	2	5
Tdap	Boostrix™	0.5 ml	Glaxo Smith Kline	8	8	2.5	含まず	2.5	5

のほぼ同程度で収まっており、安全性面での問題は極めて少ないと考えられる (図 4)<sup>17)</sup>。また、同様に初期シリーズの DTaP ワクチン接種歴との関係も接種の如何にかかわらず効果と安全性が確認されている<sup>1)</sup>。

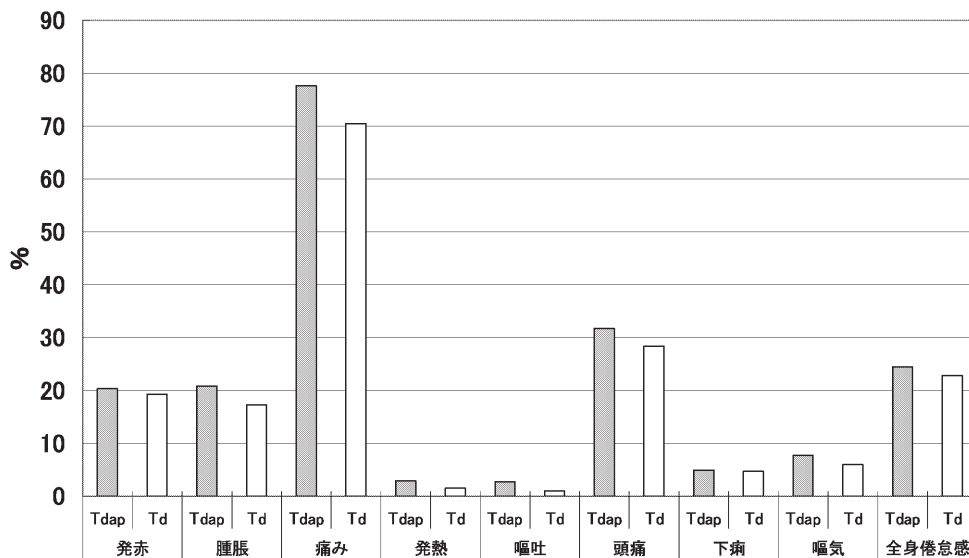
Tdap 導入に関する今後の課題としては、1) Tdap 接種後どのくらい免疫力が持続するか、2) 追加接種が必要か、また必要ならいつ必要か、3) 再度追加接種をする場合の副反応の頻度を解明することである。これらについてはすでに Tdap を臨床使用している国々から徐々に結果が提出されており、近いうちに新たな recommendation が提示されると思われる。

## V. 日本の現状と今後

最後に、以上に述べたことを踏まえて日本の現状を検討する。図 5 は日本の百日咳患者の変移を示したものである。現行の三種混合ワクチンが接種され始めてほぼ 25 年が経過しようとしている

が、アメリカ同様患者数は減少しているものの 2~5 年周期で患者数の増減がみられており、ワクチンの効果は認められるが *Bordetella pertussis* の巡回が予想される。さらにアメリカとほぼ同じスケジュールで初期ワクチンを接種し、かつブースターが少ないスケジュールで予防接種を行っている現状を考慮すると、現在でも日本において 10 代以降の長期咳嗽患者の中に百日咳が紛れ込んでいる可能性が大いにあり、今後青年、成人の百日咳患者数の増加とそれに伴う乳児の患者数の増加が予想される。岡田<sup>18,19)</sup>によるとすでにわが国でもアメリカと同じような患者分布傾向がみられており (図 6)、青年、成人における百日咳の診断の困難さ、免疫力の減弱年数、効果と副作用を総合的に考えるとわが国でも成人用三種混合ワクチンの早期導入の必要性が極めて高いものと考えられる。

### 青年



### 成人

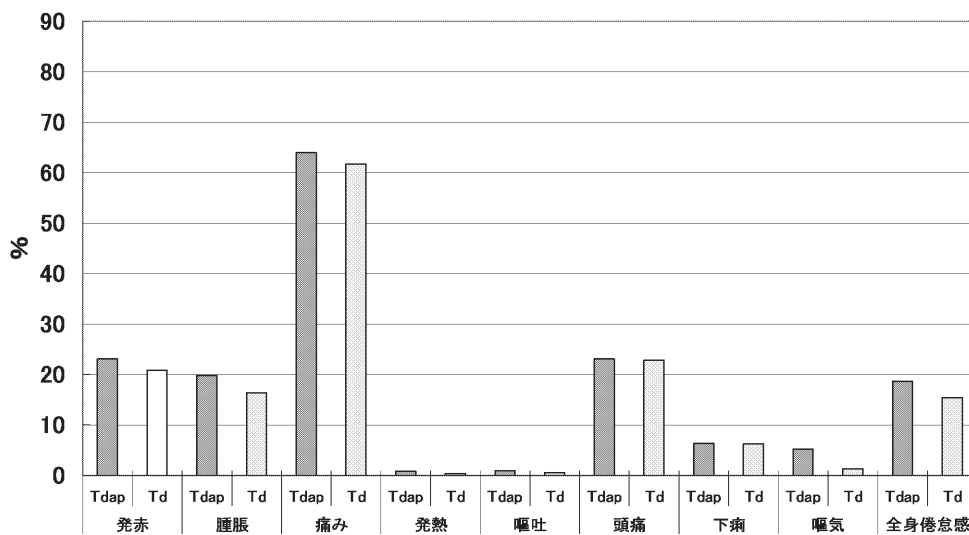


図 4 各ワクチン接種後の副反応発生頻度の比較<sup>17)</sup>

青年 Tdap(n=1175), Td(n=787. 成人 Tdap(n=1698), Td(n=561)

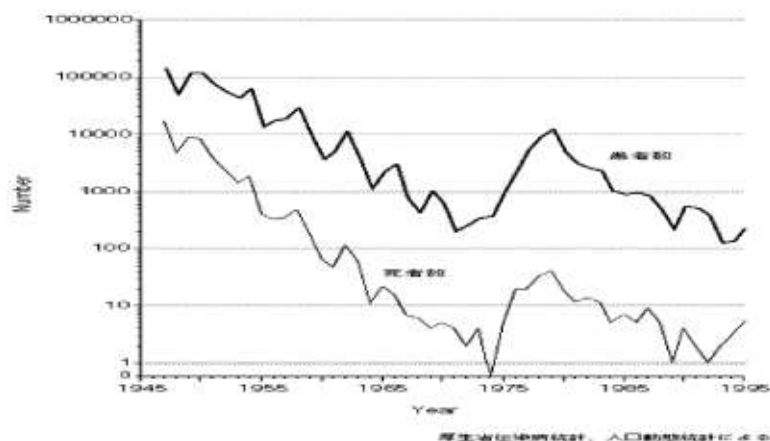


図 5 わが国における百日咳患者数と死者数の推移

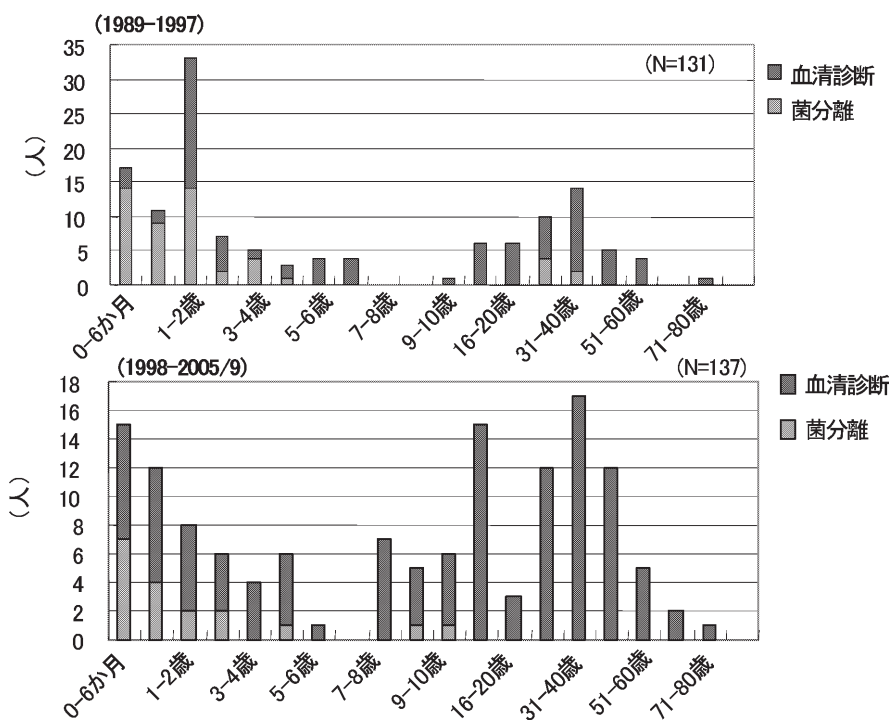


図 6 九州大学・国立病院機構福岡病院における百日咳患者年齢分布 (1989~2005/9)

ま と め

わが国より早く Tdap を導入しているアメリカを例に取り Tdap の効果、必要性について検討した。わが国でもすでに青年、成人層の百日咳患者数の増加傾向がみられているため、現行の予防接種

種スケジュールに Tdap の導入を検討すべき時期がきていると考える。

文 献

- 1) Center for Disease Control and Prevention : Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertus-



- sis among adolescents : Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines (ACIP) Recommendations and Reports. *MMWR* 55 (RR 03) : 1-34, 2006
- 2) Edwards KM, et al : Vaccines. 4th ed. Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Saunders Co, Philadelphia, PA, 2004, 471-528
  - 3) Center for Disease Control and Prevention : Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease, 9th ed, 2004, 75-87
  - 4) Center for Disease Control and Prevention : Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule-United States, 2006. *MMWR* 54 (52) : Q 1-Q 4, 2006
  - 5) Cherry JD : The Epidemiology of Pertussis : A Comparison of the Epidemiology of the disease Pertussis with the Epidemiology of *Bordetella pertussis* Infection. *Pediatrics* 115 : 1422-1427, 2005
  - 6) Wirsing von Konig CH, et al : Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis* 2 : 744-750, 2002
  - 7) Deeks S, et al : Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis* 28 : 840-846, 1999
  - 8) Pichichero ME, et al : Acellular pertussis vaccines for adolescents. *Pediatric Infectious Disease J* 24 (6 Suppl) : S 117-126, 2005
  - 9) Dworkin MS : Adults are whooping, but are internists listening? *Ann Intern Med* 142 (10) : 832-835, 2005
  - 10) Hewlett EL, Edwards KM : Pertussis-Not just for kids. *N Engl J Med* 352 : 1215-1222, 2005
  - 11) Lee GM, et al : Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adult. *Clin Infect Dis* 39 (11) : 1572-1580, 2004
  - 12) Rothstein E, Edwards K : Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 24 (5 Suppl) : S 44-47, 2005
  - 13) Wadowsky RM, et al : Multiplex PCR-based assay for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal swab specimens. *J Clin Microbiol* 34 (11) : 2645-2649, 1996
  - 14) Loeffelholz MJ, et al : Comparison of PCR, culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 37 (9) : 2872-2876, 1999
  - 15) Tilley PA, et al : Detection of *Bordetella pertussis* in a clinical laboratory by culture, polymerase chain reaction, and direct fluorescent antibody staining ; accuracy, and cost. *Diagn Microbiol Infect Dis* 37(1) : 17-23, 2000
  - 16) Bisgard KM, et al : Infant pertussis ; who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 23 (11) : 985-989, 2004
  - 17) Pichichero ME, et al : Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA* 293 (24) : 3003-3011, 2005
  - 18) 岡田賢司 : DTP ワクチン, 我が国における現行ワクチンの今後の課題. *臨床検査* 48 (4) : 2004
  - 19) 岡田賢司 : 成人百日咳の現状. *感染炎症免疫*. 36 (1) : 90-93, 2006

\*

\*

\*