

日本小児感染症学会若手会員研修会第7回浜名湖セミナー

侮れない百日咳に立ち向かうために

グループワーク：グループD

手塚 宜行¹⁾ 小熊 博子²⁾ 松尾 嘉人³⁾大野 茜子⁴⁾ 新橋 玲子⁵⁾

ジュニアチューター

富樫 篤生⁶⁾

チューター

田中 敏博⁷⁾ 齋藤 昭彦⁸⁾

はじめに

百日咳は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) によって引き起こされる急性の気道感染症で、風邪症状で始まり (カタル期)、次第に咳嗽が悪化し、百日咳特有の激しい発作性の咳嗽を認めるようになり (痙咳期)、数週間～数カ月の経過で徐々に軽快する (回復期) 疾患である。二次性の肺炎や肺高血圧症、脳症を合併することがある。乳児での重症化が知られており、その2/3以上は入院治療が必要となる。特に生後2カ月未満の患者致死率はおよそ1%とされる¹⁾。ワクチンの普及により百日咳は減少しているが、いまだに全世界で問題となっている。2008年の推計で、百日咳の発症は16,000,000人、百日咳関連死は195,000人である²⁾。米国の年齢群別百日咳関連死における3カ月以下の乳児は、1980～1989年で63.6% (49/77)³⁾、1990～1999年で81.6% (84/103)³⁾、2000～2009年で90.2% (175/194) であり、近年でも2010年は25例 (6カ月未満)、2011～2012年には15例⁴⁾、

2012～2013年には12例⁵⁾、2013～2014年には8例⁶⁾と報告されている。このように、予防接種による免疫獲得が期待できない乳児をいかにして百日咳から守るかが重要な課題である。

そこでわれわれのグループでは、日本における百日咳の問題とその対策について検討した。

I. サーベイランス

百日咳は、感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) の定点報告対象の5類感染症であり、全国約3,000カ所の小児科医療機関より週単位で保健所に報告されている。感染症法に基づく医師および獣医師の届出による百日咳の基準を示す (表1)⁷⁾。届出基準は2週間以上持続する咳嗽と、特徴的な咳嗽発作 (スタッカートおよびウープ)、新生児や乳児の咳嗽後の嘔吐・無呼吸を満たす症例 (患者もしくは感染症死亡者の死体) とされ、臨床症状のみの疾患定義となっている。その基準での報告を基にした感染症発生動向調査年別報告数一覧 (定点把握)

Key words : 百日咳, 乳児, ワクチン, 予防接種, サーベイランス

- 1) 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部 2) 奈良県立医科大学医学部附属病院臨床研修センター
3) 浜松医療センター小児科 4) 兵庫県立こども病院小児科専攻医 5) 国立感染症研究所感染症疫学センター
実地疫学専門家養成コース 6) 札幌医科大学医学部小児科学講座 7) JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
8) 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

表 1 感染症法に基づく医師および獣医師の届出による百日咳の基準

31 百日咳
(1) 定義
<i>Bordetella pertussis</i> によって起こる急性の気道感染症である。
(2) 臨床的特徴
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, 次第に咳が激しくなり, 百日咳特有の咳が始める。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き込み (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 (ウーブ) 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, 致死となることがある。肺炎, 脳症を合併することがある。
(3) 届出基準
ア 患者 (確定例)
指定届出機関の管理者は, 当該指定届出機関の医師が, (2) 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, (4) 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, 翌週の月曜日に届け出なければならない。
イ 感染症死亡者の死体
指定届出機関の管理者は, 当該指定届出機関の医師が, (2) の臨床的特徴を有する死体を検察した結果, 症状や所見から, 百日咳が疑われ, かつ, (4) により, 百日咳により死亡したと判断した場合には, 法第 14 条第 2 項の規定による届出を週単位で, 翌週の月曜日に届け出なければならない。
(4) 届出のために必要な臨床症状 (アおよびイを満たすもの)
ア 2 週間以上持続する咳嗽
イ 以下のいずれかの要件の少なくとも 1 つを満たすもの
(ア) スタッカートおよびウーブを伴う咳嗽発作
(イ) 新生児や乳児で, 他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐または無呼吸発作

のなかから, 百日咳の年次ごと推移を示す (図 1)。この報告をみると, 年間 1,500~6,800 人ほどの報告がなされており, 近年では 2008~2010 年に流行がみられる。しかしこれは, あくまで日本の医療機関のうちの一部, 小児科定点医療機関での報告者数であるため, 一部の小児患者と小児科定点医療機関を受診した成人患者をみているにすぎ

ず, 日本全体としての百日咳の増減を反映しているのか, その判断は難しい。死亡例は届出基準より判断できるが, 届け出後の死亡例は把握できておらず, 重症例の把握もできていない。また細菌学的な証明は必須とされていないため, 日本における百日咳菌の抗菌薬への感受性変化の情報も収集が困難な状況である。

II. 検査

百日咳菌の検査として, 培養検査, 遺伝子検査, 血清学的検査がある。

1. 培養検査

培養検査は百日咳の病原体診断検査として長く用いられている。検査材料として, 鼻咽頭からの吸引もしくはスワブ検体が用いられる。ただし綿には百日咳菌発育阻害物質が含まれており, 綿棒での採取検体では培養検査陽性率が著しく低下する⁸⁾。鼻咽頭用巻綿子であれば検体採取は可能だが, 十分な保持能をもたない可能性があり, 早急に培地への接種が必要である。百日咳菌の分離培養には特殊培地が必要である。Bordet-Gengou 血液寒天培地 (ジャガイモ滲出液ウマ脱線維血液培地) と Regan-Lowe 培地 (炭末ウマ血液寒天培地) などが用いられている。百日咳菌の培養検査陽性率は最大でも 60% 程度とされ, さらにワクチン既接種者や成人患者からの百日咳菌分離はほとんど期待できない⁹⁾。

2. 遺伝子検査

遺伝子検査は百日咳の病原体診断検査で最も高感度な検査法であり, LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法, PCR (polymerase chain reaction) 法がある。LAMP 法, PCR 法ともに, 他の検査法に比べて極めて迅速に検査結果が得られる利点がある。検査材料としては, 培養検査同様に鼻咽頭からの吸引もしくはスワブ検体が用いられる。ただし, アルギン酸カルシウムは PCR 反応を阻害するため, 同素材を含むスワブでの採取検体の場合は PCR 法の検査感度が著しく低下するため, 注意が必要である¹⁰⁾。

また乳幼児では, 抗菌薬投与後 3 週間まではリアルタイム PCR で検査陽性となるとされる¹¹⁾。現時点では LAMP 法, PCR 法とも保険適用外であ

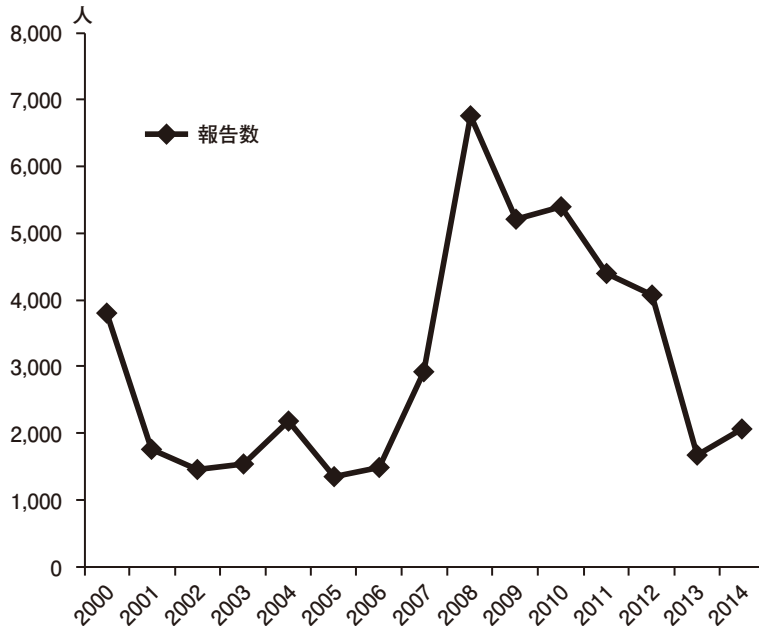


図 1 百日咳の小児科定点報告数年ごとの推移

り、実施可能な施設は限られている。今後、百日咳の LAMP 法が保険収載される予定である。

3. 血清学的検査

血清学的検査として菌凝集素価法が用いられてきたが、2012年に検査試薬の製造・販売が中止となり、現在では世界で標準的な血清学的検査である抗百日咳毒素 (PT: pertussis toxin) 免疫グロブリン G 酵素免疫測定法が用いられるようになった。また、線維状赤血球凝集素 (FHA: filamentous hemagglutinin) に対する抗体も測定可能である。PT と FHA は百日咳ワクチンの主要抗原でもあり、抗 PT 抗体、抗 FHA 抗体は百日咳罹患の評価とともに、ワクチン効果判定にも用いられている。血清学的検査は抗 PT 抗体の誘導を必要とするため、咳嗽出現後 2 週間以降からの適応となり、正確な診断にはペア血清を用いた測定が必要である。日本では、図 2¹²⁾のように血清学的検査を用いているが、他国と単位、カットオフ値が異なっており、それにより感度・特異度が異なっている (表 2)¹³⁾。

これら検査の特性から、WHO¹⁴⁾、CDC¹⁵⁾、日本¹²⁾のいずれも、多少の違いはあるものの、患者

の年齢、咳嗽の期間とワクチン接種歴により検査方法を使い分けることを推奨している。

III. 治療

1. 抗菌薬

百日咳の発症メカニズムは明らかにされていないが、カタル期での抗菌薬投与で病気の短縮が期待される。またカタル期を過ぎて痙咳期であっても、百日咳発症者に対する抗菌薬投与により周囲への感染性を減弱できる。

百日咳菌は *in vitro* でペニシリン系薬やマクロライド系薬、キノロン系薬、ST 合剤に感性がある¹⁶⁾。治療薬としては、マクロライド系薬と ST 合剤により気道からの除菌で有効性が確認されており¹⁷⁾、日本の小児感染症マニュアルや小児呼吸器感染症診療ガイドラインでは治療薬としてマクロライド系薬が候補と記載されている¹⁸⁾。

米国では、マクロライド系薬とその代替薬として ST 合剤が推奨されており (表 3)¹⁾、フィンランドの市中肺炎、百日咳のガイドラインではアジスロマイシンとクラリスロマイシンのみあげられている¹⁹⁾。

日本での問題点としては、諸外国で第一選択と

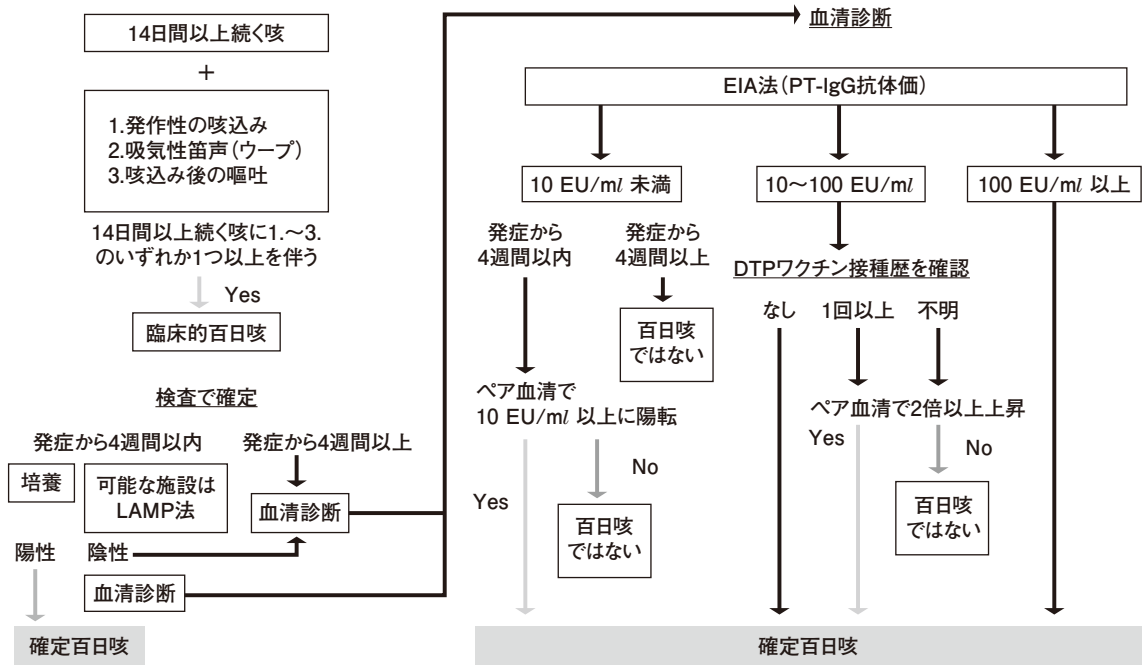


図 2 百日咳診断のフローチャート

表 2 他国における抗 PT 抗体のカットオフ値

国	研究の種類	カットオフ	感度	特異度	リファレンス
米国マサチューセッツ州	Population study	~100 IU/ml	78%	98%	J Infect Dis 169 : 1297-1305, 1994
	Population study	~200 IU/ml	67%	99.9%	J Infect Dis 182 : 1409-1416, 2000
オランダ	Population study	125 IU/ml	70%	99%	J Clin Microbiol 38 : 800-806, 2000
		62 IU/ml	80%	95%	
ドイツ	Population study	50 IU/ml	80%	95%	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18 : 341-345, 1999
EU	Epid. Survey	125 IU/ml	NA	NA	Epidemiol Infect 133 : 159-171, 2005
米国	Epid. Survey, model	94 IU/ml	NA	NA	Clin Diagn Lab Immunol 11 : 1045-1053, 2004
		46 IU/ml	NA	NA	
オーストラリア	Clinical validation	50 IU/ml			Epidemiol Infect 133 : 229-236, 2005

なっているアジスロマイシンが、どの剤形においても百日咳への適応がないことである。一刻も早い保険収載が望まれる。

百日咳のマクロライド耐性はまれではあるが、日本国内をはじめ、米国、フランス、中国などで報告されている。2014年の中国からの報告では、百日咳患者で百日咳菌が培養陽性となった菌株のうち、87.5% (14/16) でエリスロマイシンのMICが256を越えていた。またエリスロマイシンの耐

性機構といわれている百日咳菌の23S rRNAのドメインVのA2047G変異を、培養陰性かつPCR陽性の検体で検索したところ、85% (85/100) で変異を認めた²⁰⁾。

日本全体での百日咳菌サーベイランスはないものの、愛知県の病院で小児患者から検出された百日咳菌30株ではマクロライドとST合剤への耐性は認めなかった²¹⁾。しかし、日本でも百日咳菌のマクロライド耐性化が進行している可能性がある

表 3 米国における百日咳に対する抗菌薬の推奨

年齢	推奨薬剤			代替薬
	アジスロマイシン	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	ST 合剤
1カ月未満	10 mg/kg/day, 分1, 5日間	40 mg/kg/day, 分4, 14日間	推奨されない	2カ月未満には禁忌
1~5カ月	上記と同じ	上記と同じ	15 mg/kg/day, 分2, 7日間	2カ月以上の児で TMP 8 mg/kg/day, 分2, 14日間
6カ月以上の乳児, 小児	初日: 10 mg/kg/day (最大 500 mg), 分1 2~5日目: 5 mg/kg/day (最大 250 mg), 分1	40 mg/kg/day (最大 1~2 g), 分4, 7~14日間	15 mg/kg/day (最大 1 g), 分2, 7日間	上記と同じ
思春期, 成人	初日: 500 mg, 分1 2~5日目: 250 mg, 分1	2 g/day, 分4, 7~14日間	1 g/day, 分2, 7日間	TMP 320 mg/day, 分2, 14日間

り、百日咳菌を収集し、抗菌薬感受性の経年的推移をサーベイランスする方法の検討が必要である。

抗菌薬治療の最大の問題点は、カタル期での抗菌薬投与は症状を軽症化できるといわれているが、痙咳期での抗菌薬投与は症状の改善には有効ではなく、周囲への感染予防として投与が推奨されている点である¹⁾。百日咳の診断の多くは痙咳期に診断されることから、百日咳に対する抗菌薬治療のみでは、その治療、感染予防ともに不十分である可能性が高い。

2. 免疫グロブリン

百日咳に対する免疫グロブリンの有効性についてのランダム化比較試験では、百日咳特異的免疫グロブリン(抗PT抗体)投与群と、プラセボ(生理食塩水)投与群で、発作性咳嗽、SpO₂の低下、徐脈、無呼吸、ウープの減少率に有意差は認めなかった²²⁾。この研究以降、百日咳に対する免疫グロブリンの有効性についての検討はない。

3. 百日咳ワクチン

日本では現在、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、不活化ポリオワクチンと無細胞型百日咳ワクチンを混合したDTaP-IPVが定期接種化され、生後3カ月から接種が行われている。百日咳罹患のハイリスク群である乳児を守るため、生後2カ月から接種開始している国もある。

また日本では10~11歳を対象に、ジフテリアトキソイドと破傷風トキソイドのDTワクチンを接

種しているが、思春期以降を接種対象として、破傷風トキソイドに抗原量を減らしたジフテリアトキソイドと百日咳ワクチン加えたTdapを接種している国もある。

乳児期の百日咳ワクチン接種のみでは乳児期以降の小児、成人での免疫が低下するため、これらの年齢層がワクチン接種できない乳児への感染源になっている²³⁾。乳児の感染は、ほとんどが近親者からの感染である。米国では2008年まで母親が感染源の50%以上を占めるとされてきたが、2006~2013年にかけて1,306人の1歳未満乳児での百日咳患者で感染源を調査したところ、66%が家族からの感染で、35.5%が兄弟、20.6%が母親、10.0%が父親からと変化していた²⁴⁾。イギリス、ウェールズの百日咳サーベイランスによると、思春期へのTdapの追加接種を導入後も乳児の百日咳にほぼ影響がなかったと報告されており²⁵⁾、また米国ワシントン州での思春期への無細胞型百日咳ワクチンは接種1年以内では73%の効果を認めたと、接種2~4年になるとその効果は34%まで低下する²⁶⁾。よって、乳児を守ろうと考えた場合、思春期へのワクチン接種だけでは不十分である可能性が高い。そのため、諸外国ではワクチンを用いてハイリスク群である乳児を守る戦略として、妊婦へのワクチン接種と新生児・乳児へのコクーン戦略(cocooning: 繭でなかのさなぎを守る)が行われている。

IV. 妊婦への百日咳ワクチン接種

妊婦への百日咳ワクチン接種は、妊娠中のブースターによる移行抗体により、出生から百日咳ワクチンで免疫が獲得される前の新生児、乳児を守るものである。

その根拠として、妊婦へのワクチン接種群のほうがプラセボ接種群より児の出生時、出生2カ月時の抗PT抗体が高い濃度で維持されることが報告されていることがある^{27,28)}。米国では、2011年から妊婦へのワクチン接種が推奨されており、英国、ニュージーランド、ベルギー、アルゼンチン、イスラエルでも同様の推奨がすでにされている²⁹⁾。また、これらの国の多くが生後6~8週に百日咳ワクチンの接種が開始されている。

臨床的効果も示されており、アウトブレイク対策の一環として2012年10月から妊婦への百日咳ワクチンが導入されたイングランドからの報告がある。2012~2013年のアウトブレイクにおいて、3カ月未満の乳児、特に新生児での発症率、入院率が最も減少し³⁰⁾、生後8週未満の百日咳患者と健康なコントロール患者で母親のワクチン接種率を比較したところ、妊婦へのワクチン効果率は91%と報告された³¹⁾。

安全性の評価を行った研究もいくつか報告されている。米国のランダム化比較試験では、妊婦への百日咳ワクチン接種群とプラセボ接種群で有意な副作用増加は認められなかった³²⁾。イギリスの後方視的観察研究では、出生時・新生児で早産、在胎不当過小児、低出生体重児、胎児仮死、腎不全、死産においてリスクの有意差を認めず、産科的異常でも妊娠高血圧、妊婦死亡、分娩前後の出血、子宮破裂、前置胎盤、前置出血、帝王切開においてリスクの有意差は認めなかったが、唯一絨毛膜羊膜炎のみ、わずかなリスク増加が示された^{33,34)}。これらの結果から、妊婦への百日咳ワクチン接種により絨毛膜羊膜炎のわずかなリスク増加はあるが、それ以外の重篤なリスクは認められていない。よって、妊婦への百日咳ワクチン接種は比較的安全であり、新生児、乳児に対する百日咳のインパクトを考えれば、接種によるメリットのほうが大きい。

妊婦への百日咳ワクチン接種により、出生児の乳児期のワクチン接種への影響が懸念されている。乳児へ接種するワクチンが無細胞型百日咳ワクチン(aP)の場合は影響ないが、全細胞型百日咳ワクチン(wP)の場合は抗体上昇が鈍るとされる^{32,35~37)}。ベルギーでは妊婦への百日咳ワクチン接種後の出生児に対して、生後8週、12週、16週、15カ月にInfanrix hexa(ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、PT、FHA、パータクトン、不活化ポリオウイルス、B型肝炎ウイルス、インフルエンザ菌b型)が接種されている。妊婦への百日咳ワクチン接種群、非接種群での後方視的コホート研究が行われ、3回接種1カ月後ではジフテリアトキソイドとPT、4回接種後1カ月後ではPTに対する抗体価は上昇が得られているものの、コントロール群と比較して有意に低かったと報告している³⁸⁾。その臨床的な意義は不明で、今後の研究による究明が待たれるところではあるが、妊婦への百日咳ワクチン接種後も、出生児の乳児期の百日咳ワクチンで十分な抗体上昇は得られていることが示されている。

V. コクーン戦略

新生児・乳児へのコクーン戦略とは、児に密接にかかわる近親者にワクチン接種を積極的に行い、百日咳非感受性者で児を囲い込み間接的に児を守るという戦略である。Tdap接種によってワクチン既往があれば、88~94%で2週間以内に高い抗体価が得られるが、分娩後のワクチン接種の場合は、抗体価が得られるまでの2週間が乳児への百日咳伝播リスク期間となる^{39,40)}。

新生児・乳児へのコクーン戦略として、両親のワクチン接種を行った百日咳流行中のオーストラリアでの症例対象研究では、乳児感染リスクが51%減少したと報告されているが⁴¹⁾、そのエビデンスはまだ少ない。

VI. 妊婦へのワクチン接種と新生児・乳児へのコクーン戦略の比較

2009年の米国での出生児を対象とし、2000~2007年の月齢ごとのイベント発生率でシミュレーションした研究によると、妊婦へのワクチン

表 4 日本における百日咳の現状と改善点

	現状	改善点
サーベイランス	届出基準が臨床診断のみ 菌株収集なし	培養検査, 遺伝子検査基準の導入 百日咳菌株収集開始
予防接種	接種開始月齢 3 カ月 妊婦への接種なし	接種開始月齢: 生後 2 カ月へ 妊婦への定期接種化

接種と分娩後のワクチン接種の比較では, 発症減少率 33%と 20%, 入院減少率 38%と 19%, 死亡減少率 49%と 16%であった。また父親と祖父一人への追加接種による新生児・乳児へのコクーン戦略により, さらに発症を 16%減少させるが, 医療コストの増大を伴うと報告された⁴²⁾。

よって, ワクチン接種の効果と医療費の問題から考えると, 妊婦へのワクチン接種が最も効率よく, かつ効果的であるといえる。

VII. 提 言

百日咳に対する治療法が十分ではないことを踏まえ, その重症化のハイリスク群である新生児, 乳児を守るために, 百日咳ワクチン接種開始年齢の生後 2 カ月への引き下げと, 妊婦への無細胞百日咳ワクチン接種が必要である。日本では妊婦健診の制度があり, その受診費用を市区町村が負担しているところが多い。妊婦健診の一環として, 無細胞百日咳ワクチン接種を行うのが望ましい(表 4)。

だが日本において, 妊婦へのワクチン接種の課題はまだ多い。妊婦へのワクチン接種を推奨するためには, その有効性と安全性に関する根拠を十分に示す必要がある。そのため, 日本における百日咳による新生児, 乳児の罹患率, 重症例のサーベイランスを継続的に実施し, また妊婦に対するワクチン接種の有効性と安全性の理解を広めるための研究, 啓発活動が重要である。

文 献

- 1) Kimberlin DW, et al : PERTUSSIS. Red Book 2015 : Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book Report of the Committee on

Infectious Diseases). American Academy of Pediatrics, USA, 2015

- 2) Kilgore PE, et al : Pertussis : Microbiology, disease, treatment, and prevention. Clin Microbiol Rev 29 : 449-486, 2016
- 3) Vitek CR, et al : Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. Pediatr Infect Dis J 22 : 628-634, 2003
- 4) CDC : “2012 Final Pertussis Surveillance Report”. 2012 Final Pertussis Surveillance Report. (<http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2012.pdf>) (参照 2016/10/20)
- 5) CDC : “2013 Final Pertussis Surveillance Report”. 2013 Final Pertussis Surveillance Report. (<http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2013.pdf>) (参照 2016/10/20)
- 6) CDC : “2014 Final Pertussis Surveillance Report”. 2014 Final Pertussis Surveillance Report. (<http://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2014.pdf>) (参照 2016/10/20)
- 7) 厚生労働省 : “百日咳 感染症法に基づく医師および獣医師の届出について”。 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansen/shou11/01-05-23.html>) (参照 2016/10/20)
- 8) van der Zee A, et al : Laboratory Diagnosis of Pertussis. Clin Microbiol Rev 28 : 1005-1026, 2015
- 9) “百日せきワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版)”。百日せきワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版)。 (<http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r985200000bx23-att/2r9852000000byfg.pdf>) (参照 2016/10/21)
- 10) Cloud JL, et al : Impact of nasopharyngeal swab types on detection of Bordetella pertussis by PCR and culture. J Clin Microbiol 40 : 3838-3840, 2002
- 11) Bidet P, et al : Real-time PCR measurement of persistence of Bordetella pertussis DNA in nasopharyngeal secretions during antibiotic treatment of young children with pertussis. J Clin Microbiol 46 : 3636-3638, 2008
- 12) 日本呼吸器学会 : “百日咳”。咳嗽に関するガイド

- ライン第2版. (<http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/1048.pdf>) (参照 2016/10/20)
- 13) CDC : “Module 4 : Pertussis Update 2009”. The Immunological Basis for Immunization Series. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44311/1/9789241599337_eng.pdf) (参照 2016/10/21)
 - 14) WHO : “Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*”. (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Laboratory_manual_WHO_2013_Update.pdf) (参照 2016/10/20)
 - 15) CDC : “Chapter 10 : Pertussis”. VPD Surveillance Manual, 2015. (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt10-pertussis.pdf>) (参照 2016/10/20)
 - 16) Wirsing von Koenig CH, et al : *Bordetella* and Related Genera. Manual of Clinical Microbiology, 10th ed (Versalovic J, Carroll CK eds.). American Society for Microbiology, Washington, 2011
 - 17) Bass JW, et al : Susceptibility of *Bordetella pertussis* to nine antimicrobial agents. *Am J Dis Child* 117 : 276-280, 1969
 - 18) 日本小児感染症学会 : 9. 百日咳菌, 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル, 東京医学社, 東京, 2012
 - 19) Tapiainen T, et al : Finnish guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia and pertussis in children. *Acta Paediatr* 105 : 39-43, 2016
 - 20) Wang Z, et al : High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi’an, China. *Clin Microbiol Infect* 20 : O825-830, 2014
 - 21) Horiba K, et al : Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008-2012. *Jpn J Infect Dis* 67 : 345-348, 2014
 - 22) Halperin SA, et al : Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 79-81, 2007
 - 23) Schellekens J, et al : Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 24 : S19-24, 2005
 - 24) Skoff TH, et al : Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 136 : 635-641, 2015
 - 25) Choi YH, et al : Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med* 14 : 121, 2016
 - 26) Acosta AM, et al : Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics* 135 : 981-989, 2015
 - 27) Leuridan E, et al : Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 30 : 608-610, 2011
 - 28) Gall SA, et al : Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine : effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 204 : 334 e331-335, 2011
 - 29) Forsyth K, et al : Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 135 : e1475-1482, 2015
 - 30) Amirthalingam G, et al : Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England : an observational study. *Lancet* 384 : 1521-1528, 2014
 - 31) Dabrera G, et al : A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 60 : 333-337, 2015
 - 32) Munoz FM, et al : Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants : a randomized clinical trial. *JAMA* 311 : 1760-1769, 2014
 - 33) Kharbanda EO, et al : Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 312 : 1897-1904, 2014
 - 34) Donegan K, et al : Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK : observational study. *BMJ* 349 : g4219, 2014
 - 35) Hardy-Fairbanks AJ, et al : Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 32 : 1257-1260, 2013

- 36) Van Savage J, et al : Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis* 161 : 487-492, 1990
- 37) Englund JA, et al : The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 96 : 580-584, 1995
- 38) Maertens K, et al : Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium : Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine* 34 : 3613-3619, 2016
- 39) Healy CM, et al : Implementation of cocooning against pertussis in a high-risk population. *Clin Infect Dis* 52 : 157-162, 2011
- 40) Castagnini LA, et al : Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis* 54 : 78-84, 2012
- 41) Quinn HE, et al : Parental Tdap boosters and infant pertussis : a case-control study. *Pediatrics* 134 : 713-720, 2014
- 42) Terranella A, et al : Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis : a decision analysis. *Pediatrics* 131 : e1748-1756, 2013

* * *