

症例報告

抗百日咳菌IgM抗体陽性のため百日咳と診断されたが、後に偽陽性と考えられた4歳児例

西村直人¹⁾ 西村直子¹⁾ 梅原舞¹⁾ 赤野琢也¹⁾
安藤拓摩¹⁾ 後藤研誠¹⁾ 竹本康二¹⁾ 尾崎隆男¹⁾

要旨 百日咳の確定診断には臨床診断ではなく検査診断が求められている。検査診断法には百日咳菌の分離または核酸検出という病原体検査と血清の抗体検査があり、抗体検査の一つに抗百日咳菌IgM抗体がある。症例はDPT-IPV4回既接種の4歳女児。9日前から咳が続いているため当院を受診した。第9病日の百日咳菌の分離およびDNA検出はともに陰性であったが、抗PT-IgG抗体8 EU/mL (-)、抗百日咳菌IgM抗体13.9 NTU (+)、抗百日咳菌IgA抗体1.0 NTU (-)であり、IgM抗体陽性によって百日咳と診断された。その6か月後に再び強い咳を訴えて当院を受診し、第4病日の鼻腔ぬぐい液から百日咳菌DNAが検出され、百日咳と確定診断された。第4/20病日の抗PT-IgG抗体11 (+) / 140 (+) EU/mL、抗百日咳菌IgM抗体11.0 (±) / 15.9 (+) NTU、抗百日咳菌IgA抗体1.8 (-) / 7.7 (-) NTUであり、抗PT-IgG抗体の有意上昇と抗百日咳菌IgM抗体の陽転が確認された。ペア血清では抗体検査の検査診断基準を満たしているが、第4病日の血清のみでは満たさなかった。前回の単一血清の抗百日咳菌IgM抗体陽性による百日咳の診断は誤りで、IgM抗体は偽陽性の可能性が考えられた。百日咳の確定診断のためには病日を考慮した検査診断法の選択と結果の解釈が重要であり、IgM抗体偽陽性のリスクを認識することが必要である。

はじめに

百日咳は、百日咳菌によって起こる急性の気道感染症であり、長く続く咳嗽に加えて吸気性笛声、発作性の連続性の咳嗽、咳嗽後の嘔吐といった特徴的な症状を呈する。わが国では2017年12月まで5類感染症の定点把握疾患として全国の約3,000の小児科定点医療機関から報告されてきたが、報告の基準は臨床診断のみであり、検査診断がなされていないため報告の特異度が高くないな

どの問題が指摘された¹⁾。そのため、2018年1月から百日咳は5類感染症の全数把握疾患となり、届出には検査診断が求められるようになった。百日咳の検査診断法には、百日咳菌の分離、遺伝子検出（リアルタイムPCR法またはloop-mediated isothermal amplification; LAMP法）、抗原検出（イムノクロマト法）といった病原体検査と血清の抗体検査がある²⁾。抗体検査として、世界的には抗百日咳毒素抗体（抗PT-IgG）の測定が用いられるが、抗体価上昇が感染によるものか百日咳

Key words : 百日咳, 百日咳菌IgM抗体, 抗PT-IgG抗体, 病原体検査, 抗体検査

1) 江南厚生病院こども医療センター

連絡先: 西村直子 〒483-8704 江南市高屋町大松原137番地 江南厚生病院こども医療センター

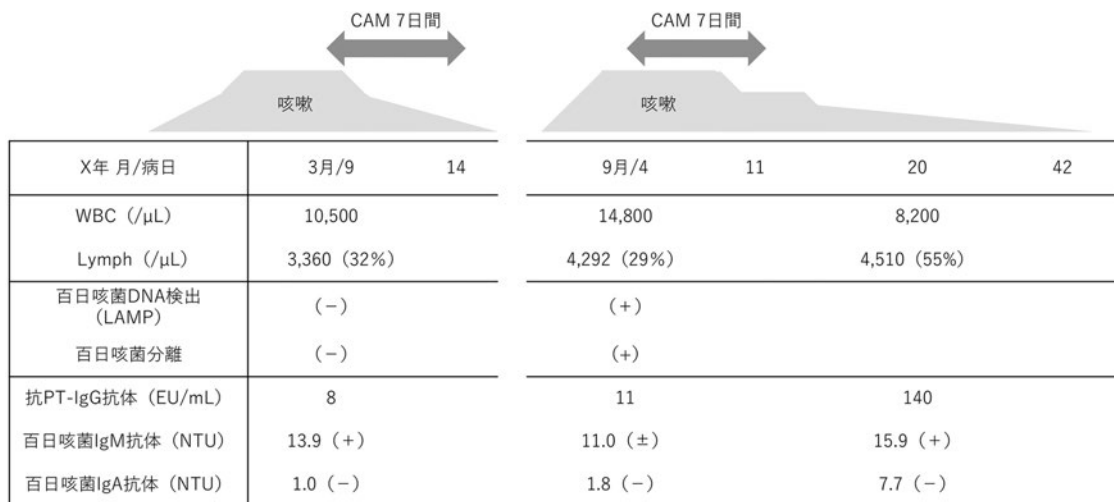


図 臨床経過と検査成績

抗体価の陽性基準：抗 PT-IgG 抗体 ≥ 10 EU/mL，百日咳菌 IgM 抗体 > 11.5 NTU，百日咳菌 IgA 抗体 > 11.5 NTU
CAM：clarithromycin，LAMP：loop-mediated isothermal amplification

X 年 3 月の百日咳診断の根拠とした百日咳菌 IgM 抗体価 13.9 (+) は，病原体検査が陰性であることと抗 IgG 抗体価の推移から偽陽性と考えられた。

ワクチン接種によるものかが区別しにくい^{2,3)}。わが国では 2016 年から百日咳菌に対する IgM 抗体または IgA 抗体の測定が保険適用となり，これらはワクチン接種の影響を受けにくいとされている。届出のために必要な検査所見として，単一血清では抗 PT-IgG 抗体 100 EU/mL 以上の高抗体価，百日咳菌 IgM 抗体または IgA 抗体陽性がある^{2,3)}。今回，抗百日咳菌 IgM 抗体陽性のため百日咳と診断されたが，その 6 か月後に百日咳菌分離による確定診断された百日咳に罹患したことから以前に診断の根拠とした IgM 抗体が偽陽性の可能性が考えられた 4 歳児例を経験した。

I. 症 例

症例：4 歳 2 か月，女兒

主訴：咳，咳き込み後の嘔吐

既往歴：特記すべきことなし

予防接種歴：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) は 4 回既接種 (最終接種は 1 歳 8 か月)

現病歴：X 年 3 月，9 日間続く咳嗽と咳嗽後の嘔吐があり，食事量も低下していたため，当院を受診した。抗菌薬の前投与はなかった。聴診所見

に異常を認めず，後鼻腔ぬぐい液と血液を採取後にクラリスロマイシン (clarithromycin；CAM) の投与を開始した。5 日後の再診時に咳嗽症状は続いていたが，発熱なく全身状態は良好なため CAM は計 7 日間内服して終診とした。百日咳菌分離，百日咳菌 DNA (LAMP 法) ともに陰性であったが，抗 PT-IgG 抗体価 8 EU/mL，抗百日咳菌 IgM 抗体 13.9 NTU (+)，抗百日咳菌 IgA 抗体 1.0 NTU (-) であった (株式会社エスアールエルで測定)。IgM 抗体陽性のため百日咳と血清診断した。

その 6 か月後 (X 年 9 月) に強い咳を訴えて第 4 病日に当院を受診した。経過中に発熱は認めず，母に 1 か月間咳嗽症状があった。

身体所見：咽頭発赤なし，呼吸音清・陥没呼吸なし，腹部平坦・軟，圧痛なし。

検査所見および経過：後鼻腔ぬぐい液から百日咳菌の DNA が検出され (LAMP 法)，百日咳菌も分離された。抗 PT-IgG 抗体価は 11 EU/mL と低値，抗百日咳菌 IgM 抗体は判定保留，IgA 抗体は陰性であった。CAM が 7 日間投与され，咳嗽は減少した。第 20 病日の抗 PT-IgG 抗体価 140 EU/mL，抗百日咳菌 IgM 抗体 15.9 NTU (+)，

抗百日咳菌 IgA 抗体 7.7 NTU (-) と、抗 PT-IgG 抗体価の有意上昇と IgM 抗体の陽転も確認できた (図)。第 42 病日には咳嗽はほぼ消失し、終診となった。病原体検査および抗体検査の成績から今回の診断が百日咳であり、前回の百日咳診断の根拠とした百日咳菌 IgM 抗体は偽陽性の可能性が考えられた。

II. 考 察

百日咳の診断のため抗体検査として抗 PT-IgG 抗体測定が世界的に用いられているが、百日咳ワクチン接種によっても抗体価が上昇するため百日咳ワクチン接種 1 年未満の患者には適用できない²⁾。また、急性期の単一血清で診断できないことが多く、診断を確定するにはペア血清が必要と思われる。わが国では、2016 年から百日咳菌に対する IgM 抗体および IgA 抗体を測定するキット (ノバグノスト[®]百日咳 /IgM, IgA) が市販され、これらはワクチン接種の影響を受けにくいとされている。本症例では 1 回目受診時 (X 年 3 月) の咳の病因を、IgM 抗体が単一血清で陽性であったことから感染症法に基づく百日咳の届出基準ならびに百日咳診断基準 (2017)⁴⁾ に基づいて百日咳と診断した。百日咳菌分離および DNA 検出が陰性であったことは検体の不十分な採取手技、菌分離の感度の低さ、DNA 検出の阻害となり得る血液の混入などの可能性が考えられ、外来症例であったために回復期の抗 PT-IgG 抗体検査は実施しなかった。

IgM 抗体、IgA 抗体の現在の陽性基準は 11.5 NTU で、IgM 抗体と IgA 抗体のいずれか陽性であれば、単一血清による診断が可能である²⁾。陽性として検出される病日の中央値は、IgM 抗体は第 15 病日、IgA 抗体は第 21 病日であるが³⁾、抗体の持続陽性期間などを含め血清疫学にはいまだ不明の点が多い。感染症法に基づく医師届出ガイドライン (第二版)²⁾ において、抗百日咳菌 IgM・IgA 抗体 (ノバグノスト) は新しく開発された検査方法で、世界的にもまだエビデンスが少なく、現在検査実施の適切なタイミングも含め検査基準について検討中であること、またその検査結果の解釈には注意が必要であることが記載されてい

る。Fumimoto らの検討⁵⁾ では健康小児の 10% で百日咳菌 IgM 抗体が陽性であったと報告されている。特に学童期での陽性率が高く、11~15 歳で 16.3%、6~10 歳で 10.3%、1~5 歳で 2.7% が IgM 抗体陽性であった。この理由については不明だが、百日咳菌 IgM 抗体測定キットの抗原は不活化百日咳菌であり、他病原体との非特異的な交差反応の可能性が示唆される。本症例において、初診時にパラ百日咳菌、各種呼吸器ウイルス、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアなど他の病原体についての検索ができていない。なお、ノバグノスト[®]百日咳 /IgM の添付文書⁶⁾ には、アデノウイルス、サイトメガロウイルス、インフルエンザウイルス、肺炎マイコプラズマなどに感染した患者検体への影響は認めなかったが、EB ウイルスに感染した患者検体は結果が高めに出る場合があると記載されている。Pawloski ら⁷⁾ は米国で市販されている試薬を使用して百日咳の抗体測定法を比較し、百日咳の診断における単一血清の IgM 抗体の測定は陽性一致率が低いと有用でないと報告している。以上のことを踏まえると、百日咳菌 IgM 抗体陽性による単一血清での診断は注意が必要と思われる。

本症例では、前回の受診時の IgM 抗体は偽陽性であり百日咳ではなかった可能性が考えられた。百日咳菌が後に再感染した可能性については、完全には否定できないが極めて低いものとする。米国カリフォルニア州の調査では 18 歳未満の百日咳患者において症候性の百日咳菌の再感染はわずか 0.1% と報告されている⁸⁾。本症例は前回と 6 か月後の抗 PT-IgG 抗体価がいずれも低値であった。百日咳患者における抗 PT-IgG 抗体価の一般的な推移として、発症後の平均 4.4 か月間は 100 EU/mL 以上が維持され、その後徐々に低下していくと推計されている⁹⁾。百日咳患者 57 例の追跡調査では抗 PT-IgG 抗体価が 20 EU/mL 以上を示したのは発症後 6~11 か月で 73%、発症後 12~23 か月で 56% であり、1 年経過しても半数を超える患者は 20 EU/mL 以上であった⁹⁾。百日咳罹患の 6 か月後の時点で抗 PT-IgG 抗体が 11 EU/mL まで低下するとは考え難く、この値は感染初期の IgG 抗体価と思われる。

わが国の百日咳全数報告サーベイランス¹⁰⁾の現状として、2021年の全届出症例746例の検査診断法は単一血清抗体価高値が67%と最も多く、次いでイムノクロマト法による抗原検出が28%であった。単一血清抗体価高値のみで診断された481例の内訳は、百日咳菌IgM抗体陽性213例(44%)、抗PT-IgG抗体100 EU/mL以上191例(40%)、百日咳菌IgA抗体陽性35例(7%)、百日咳菌IgM/IgA抗体ともに陽性21例(4%)であり、ペア血清による有意な抗体価上昇のみで診断された患者はわずか1%であった。百日咳の検査診断法は、発症日からの経過期間に基づいて各種検査の実施タイミングが異なり、菌分離は発症後2週間以内、遺伝子検査は発症後3週間以内(乳児や百日咳ワクチン未接種者では4週間以内)、抗PT-IgG抗体は発症2週間以降が推奨されている^{2,3)}。

確実な早期診断のためには病原体検査が有効である。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2022¹¹⁾では、検査での確定を咳発症後4週間未満は病原体検査、咳発症後4週間以上はIgM/IgA抗体検査、あるいはPT-IgG抗体検査と改訂され、抗体検査の実施タイミングを4週間以上と明記している。百日咳患者のほとんどが発症後4週間で抗PT-IgG抗体100 EU/mL以上となることが報告されており⁹⁾、単一血清での診断感度が高まる可能性がある。ただし、抗PT-IgG抗体は百日咳ワクチン接種歴の他にも母体からの移行抗体、乳児の免疫の未熟性の影響を受け、結果の解釈には注意を要する^{2,12)}。本症例はX年9月に咳の発症から第4病日の検体で病原体が検出された。しかし、同日の単一血清では抗体価の上昇がなく診断基準を満たしていなかった。本症例のように病原体検出例であっても、急性期の単一血清では診断基準を満たさない場合はある¹²⁾。病日を考慮したうえで適切な検査診断法を選択することが重要であり、特に抗体検査を用いる場合には急性期の単一血清で診断困難であればペア血清での抗PT-IgG抗体価の有意上昇を確認する必要がある。

結 語

百日咳診断の根拠とした百日咳菌IgM抗体が偽陽性の可能性が考えられた症例を経験した。百

日咳の確定診断のためには病日を考慮した検査診断法の選択と結果の解釈が重要であり、IgM抗体偽陽性のリスクを認識することが必要である。

本症例報告をするにあたり、個人情報に配慮し保護者の同意を得た。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

本症例報告の要旨は、第125回日本小児科学会学術集会(2022年4月、福島県郡山市)において発表した。

文 献

- 1) 国立感染症研究所：“百日せきワクチンファクトシート平成29(2017)年2月10日”
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagaku/0000184910.pdf>, (参照2023/11/15).
- 2) 国立感染研究所：“感染症法に基づく医師届出ガイドライン(第二版)百日咳 令和3年12月28日”
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_211228.pdf, (参照2023/11/15).
- 3) 蒲地一成：百日咳の検査診断。病原微生物検出情報38：33-34, 2017
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：百日咳。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017(尾内一信, 岡田賢司, 黒崎知道監修)。協和企画, 東京, 2017, 236-240
- 5) 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 14 : e0219255, 2019
- 6) 百日咳菌抗体キット ノバグノスト® 百日咳 /IgM 添付文書
https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/501169_22800EZX00042000_A_02_01.pdf, (参照2023/11/15).
- 7) Pawloski LC, Plikaytis BD, Martin MD, et al : Evaluation of commercial assays for single-point diagnosis of pertussis in the US. J Pediatric

- Infect Dis Soc 6 : e15–e21, 2017
- 8) Platt L, Thun M, Harriman K, et al : A population-based study of recurrent symptomatic *Bordetella pertussis* infections in children in California, 2010–2015. Clin Infect Dis 65 : 2099-2104, 2017
 - 9) De Melker HE, Versteegh FG, Conyn-Van Spaendonck MA, et al : Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. J Clin Microbiol 38 : 800-806, 2000
 - 10) 国立感染研究所 : “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）—2021年疫学週第1週～第52週—”
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/11719-2021-1-52.html>, (参照2023/11/15).
 - 11) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 百日咳・ジフテリア. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2022 (石和田稔彦, 新庄正宜監修). 協和企画, 東京, 2022, 98-101
 - 12) 河内 誠, 尾崎隆男, 西村直子, 他 : 小児百日咳における実験室診断法の検討—PT-IgG (EIA) 法と LAMP 法の比較について—. 医学検査 64 : 569-575, 2015

A 4-year-old child with a pertussis diagnosis initially based on a positive anti-*Bordetella pertussis* immunoglobulin M test result that was later suspected to be a false positive

Naoto NISHIMURA¹⁾, Naoko NISHIMURA¹⁾, Mai UMEHARA¹⁾, Takuya AKANO¹⁾,
Takuma ANDO¹⁾, Kensei GOTOH¹⁾, Koji TAKEMOTO¹⁾, Takao OZAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital*

Definitive diagnosis of pertussis should be based on laboratory tests rather than clinical symptoms. A 4-year-old girl who had received four DPT-IPV vaccinations presented at our hospital with a cough that had developed 9 days previously. On day 9 (day of visit), isolation and DNA detection tests for *Bordetella pertussis* were negative, as were tests for anti-pertussis toxin (PT)-IgG antibody and anti-*Bordetella pertussis* IgA antibody. However, the test for anti-*Bordetella pertussis* IgM antibody was positive (13.9 NTU), leading to a diagnosis of pertussis. Six months later, the patient presented at our hospital again with a severe cough; *Bordetella pertussis* DNA was detected by nasal swab on day 4, and pertussis was diagnosed. The antibody test results on days 4 and 20 were anti-PT-IgG antibody, 11 (+) and 140 (+) EU/mL; anti-*Bordetella pertussis* IgM antibody, 11.0 (±) and 15.9 (+) NTU; and anti-*Bordetella pertussis* IgA antibody, 1.8 (–) and 7.7 (–) NTU. Thus, anti-PT-IgG antibodies increased significantly, and anti-*Bordetella pertussis* IgM antibody changed to positive. Analysis results met the laboratory diagnostic criteria for antibody tests when paired serum samples from days 4 and 20 were used, but not when serum from day 4 only was used. The previous diagnosis of pertussis was suggested to be incorrect, based on the positive anti-*Bordetella pertussis* IgM antibody test from a single serum sample that may have been a false positive. This case highlights the importance of choosing the test and interpreting the test results for a definitive diagnosis of pertussis.

Key words : pertussis, anti-*Bordetella pertussis* IgM antibody, anti-PT-IgG antibody, pathogen test, antibody test

(受付 : 2023 年 12 月 15 日, 受理 : 2024 年 4 月 15 日, 受付 No. 1054)