

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)

目次

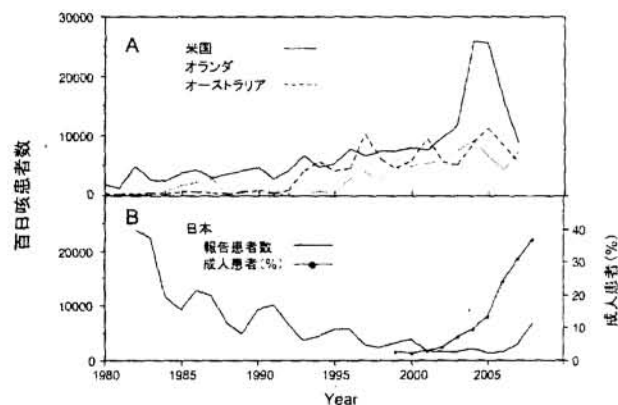
1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	2
① 臨床症状等	
② 不顕性感染	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他	
(2) わが国の疫学状況	
① 患者数(感染者数)	7
② 成人サーベイランスの強化ならびに重症者数、死亡者数	13
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	15
(2) 医療経済学的な観点	16
(3) 諸外国等の状況	17
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) ワクチンの種類等	18
(2) ワクチンの特性	20
(3) 需要と供給の見込み	20

1 1. 対象疾患の基本的知見

2 (1) 疾患の特性

3 百日咳はワクチン予防可能疾患 (Vaccine Preventable Diseases, VPD) の一つ
4 であり、主にワクチン接種前の乳児または未接種の小児が感染する。近年で
5 はワクチン効果が減弱した青年・成人層の感染が新たな問題となっており、
6 青年・成人保菌者が乳幼児の感染源となることが指摘されている¹³⁾。わが国
7 では1948年に百日せきワクチンが導入され、ワクチンの普及とともに百日咳
8 患者は激減した。しかし、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされ、
9 多くの先進国で青年・成人患者の増加が認められている(図1)^{4,7)}。わが国
10 でも2002年以降小児科定点から報告される成人患者数²⁾が急増しており、
11 2007年には複数の大学で大規模な集団感染事例が発生した^{8,11)}。

12 (注) 小児科定点には内科などを併設する医療機関が含まれており、そこから成人患者が多
13 数報告されているものと推察されている。



15 図1. 世界における百日咳患者の発生動向
16 (A) 米国、オランダ、オーストラリア。WHOのサーベイランスデータによる
17 (B) 日本。厚生労働省感染症発生動向調査事業。

18 百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であり、ヒトの気道
19 上皮に感染することにより乾性咳嗽や発作性の咳を引き起こす(図2)。百日
20 咳菌以外にヒトに感染する *Bordetella* 属細菌には、ハラ百日咳菌 (*B.*
21 *parapertussis*)、*B. holmesii* などがある。百日咳疑い患者に占めるハラ百日咳菌
22 と *Bordetella holmesii* の感染割合は2%以下とされ^{12,14)}、ハラ百日咳菌につい
23 てはわが国でも同様な調査結果が得られている¹⁵⁾。百日咳菌とハラ百日咳菌
24 の大きな違いは百日咳毒素の産生能にあり、百日咳毒素を産生しないハラ百
日咳菌は感染時の症状が軽いとされている。



2 図2. 百日咳菌(A)とハラ百日咳菌(B)の電子顕微鏡像
3 (A)百日咳菌東浜株 (B)ハラ百日咳菌臨床分離株。Bar=0.5μm

4 ① 臨床症状等

5 小児における百日咳菌の潜伏期間は6~20日であり、通常7~10日であ
6 る。発症から回復までに数週間以上を必要とし、病期によりカタル期(感
7 冒症状、1~2週間)、痙咳期(乾性咳嗽と発作性の咳、3~6週間)、回復期
8 (6週間以降)に分けられる。なお、排菌はカタル期に多い。乳幼児では2
9 週間以上の咳以外に特徴的な吸気性笛声(whooping)や咳き込みによる嘔
10 吐(vomiting)、相対的リンパ球増多が認められる。一方、青年・成人の臨
11 床症状は非典型的とされ、主に2週間以上の長引く咳と発作性の咳だけの
12 ことが多い(表1)。厚生労働省研究班の調査では、成人患者の1~5割に
13 吸気性笛声、約5割に周囲の咳(家族歴など)が認められている^{16,17)}。

表1 成人百日咳患者の臨床症状

咳の症状	有症率%*	平均有症率%†	報告者
長期の咳(21日以上)	79-97	85	Postels-Multani et al, 1995 de Serres et al, 2000 Giberg et al, 2002
発作性の咳	70-99	88	Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002
夜間の咳	65-87	77	Postels-Multani et al, 1995 Sentilet et al, 2001 Giberg et al, 2002
吸気性笛声(whooping)	8-82	38	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002
咳による嘔吐(vomiting)	17-65	41	Trofors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Sentilet et al, 2001 Strebel et al, 2001 Giberg et al, 2002

* 文献の有症率について上限と下限値を示した

† 文献の有症率について平均値を示した

百日咳はワクチン未接種の乳幼児が感染すると重篤化しやすく、わが国では約半数の乳児が呼吸管理のため入院加療となっている。一方、成人が罹患した場合、その症状は軽く、脳症や死亡例といった重篤症例はきわめて稀である(0.1%以下)。ただし、失神、不眠、失禁、肺炎といった合併症、ならびに激しい咳による肋骨骨折が認められることがある¹⁸⁾。

百日咳菌は患者の上気道分泌物の飛沫や直接接触により感染し、経気道的に伝播される。初期段階として菌はまず上部気道に感染し、次いで気管支および小気管支の粘膜上皮または繊毛間で増殖する。百日咳菌の感染力は麻疹ウイルスと同様に強く、免疫のない家族内接触者、特にワクチン未接種児では90%以上が感染するとされている¹⁹⁾。その基本再生産数(R_0 、一人の患者が他者に感染させる人数)は16~21と見積もられており、百日咳菌が狭い空間を長時間共有するような環境に侵入すると感染は容易に拡大し、家族内感染や院内感染を引き起こす。感染は呼吸器系に限局すると考えられているが、血液中から百日咳菌が分離された症例が国外で数例報告されている²⁰⁻²²⁾。

② 不顕性感染

百日咳は家族内感染を引き起こす疾患として知られ、小児が感染するとその母親ならびに兄弟は容易に感染する。家族内の感染率は約5割程度とされ、そのうち14~49%が不顕性感染者と見積もられている^{23,24)}。ワクチン既接種者の小児では、有症者の保菌量を1とすると不顕性感染者の保菌量は0.14とされ、保菌量が症状の強さに影響する可能性が指摘されている²⁵⁾。一方、健康成人における不顕性感染の割合は不明である。

③ 鑑別を要する他の疾患

百日咳と同様な急性呼吸器感染症を引き起こす細菌性疾患として、クラミジア肺炎(*Chlamydia pneumoniae*)、マイコプラズマ肺炎(*Mycoplasma pneumoniae*)、その他に百日咳菌の近縁菌であるパラ百日咳菌と*B. holmesii*が挙げられる。急性呼吸器感染症を呈した小児(2~14歳)では、*M. pneumoniae*の遺伝子が百日咳菌と同程度に検出されることが報告されている¹³⁾。1994年にわが国の中学校で発生した百日咳疑いの集団感染事例では*C. pneumoniae*遺伝子が検出され、血清学的検査によりクラミジア肺炎と確定されている²⁶⁾。成人百日咳にもマイコプラズマ肺炎などの関与が指摘されるが、現在のところ他疾患の関与は不明である。

④ 検査法

百日咳の病原診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査を用いることができる。WHOでは菌培養検査を“gold standard”とし、患者の年齢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²⁷⁾(表2)。ただし、培養検査の陽性率は最大でも60%程度とされ、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できない。

表2. WHOが推奨する百日咳の病原診断

	菌培養検査	遺伝子検査(PCR)	血清学的検査(ELISA)
乳児	○	○*	
小児	○	○ ^{b)}	○*
成人			○*

*菌培養検査が実施できない、または血清診断が不確定の場合

^{a)}ワクチン未接種の小児

^{b)}ワクチン接種後3年を経過した患者

わが国では、百日咳の血清診断は百日咳菌凝集素価法または百日咳菌抗原に対する抗体価を指標にして行われている。血清診断は百日咳菌感染による抗体価上昇を証明するものであるが、正確な診断にはペア血清を用いた測定が必須である。ただし、これらの診断基準は明確にはされておらず、WHOでも診断基準の提示はしていない。また、抗体価上昇には最低でも7日程度を必要とするため、感染初期の患者を診断することは困難である。

百日咳の病原診断で最も高感度なものは遺伝子検査であり、百日咳菌の挿入配列IS481を標的としたリアルタイムPCRが世界的に用いられている(表3)^{28,29)}。近年では百日咳毒素のプロモーター領域を標的にしたLAMP法(loop-mediated isothermal amplification)も開発され、PCRよりも特異性に優れ、さらに簡便かつ迅速に診断することが可能となった³⁰⁾。通常、検査材料には患者の鼻腔分泌物が用いられ、乳幼児では抗菌薬投与3週後まではリアルタイムPCRにより検査陽性になると報告されている³¹⁾。現在、多くの先進国で遺伝子診断の導入が進められているが、わが国ではまだ確定診断の基準とはなっていない。また、遺伝子検査は限られた施設でしか実施できないという欠点がある。

表3 百日咳の遺伝子検査法

検査対象	遺伝子検査	増幅遺伝子	長所	欠点
百日咳菌	IS481-PCR	IS481	通常のPCR装置で実施可能	電気泳動が必要 解析に時間がかかる(約半日) 特異性がやや劣る
	real-time PCR	IS481	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い 特異性がやや劣る
	LAMP	PT promoter	感度と特異性が高い 特殊な装置を必要としない 1時間以内に解析が終了 目視判定が可能	DNA精製を必要とする 6種類のプライマーを必要とする
ハラ百日咳菌	real-time PCR	IS1001	約1.5時間で解析が終了 電気泳動を必要としない	特殊なPCR装置を必要とする ランニングコストが高い

⑤ 治療法

治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始後 5 日以内に菌培養検査は陰性となることが多い。乾性咳嗽が激しくなる痙咳期 (3~6 病週) になると咳の改善効果は期待できないが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬投与が行われる。米国ではエリスロマイシン耐性百日咳菌の分離症例が数例報告されているが、現在までに耐性菌の顕著な増加は認められていない (分離率、1%以下)³²⁾。一方、わが国では 2000 年以降キノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日咳菌が分離されている³³⁾。キノロンの高度耐性化には少なくとも 2 種類の遺伝子変異 (*gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*) を必要とするが、低感受性株にはまだ 1 種類の変異 (*gyrA*) しか認められていない。今後、キノロンに対する高度耐性化が進む可能性があるため、その分離状況には注意が必要である。

⑥ 予防法

百日咳はワクチンによる感染防御が最も効果的であり、現在わが国では生後 3 ヶ月からジフテリア・破傷風・百日せき三種混合ワクチン (DTaP) の接種が開始されている。現行の沈降精製百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌体成分を除いた無細胞ワクチンであり、その主要抗原は無毒化した百日咳毒素と繊維状赤血球凝集素である。百日咳毒素 (トキソイド) は世界で接種されるすべての百日せきワクチンに含まれ、発症予防に関わる防御抗原として特に重要である。

DTaP ワクチンは終生免疫を付与できないため、ワクチン既接種者の青年・成人も百日咳に対する感受性者である。米国では「大人から子供」への感染防止を目的に、2005 年に青年・成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン (Tdap, 商品名 ADACELTM, BOOSTRIX[®]) の使用を認可した。Tdap は従来の DTaP に比較してジフテリア毒素抗原量および百日咳抗原量が減量されており、ADACEL (Sanofi Pasteur) と BOOSTRIX (GlaxoSmithKline Biologicals) の接種対象年齢はそれぞれ 11~64 歳と 10~64 歳である。米国予防接種諮問委員会 (ACIP) は、11~12 歳児に Adacel または Boostrix の単回接種、乳児と高頻度に接する成人にも Tdap の接種を勧奨している³⁴⁾。ただし、破傷風抗原を含むワクチン接種から 5 年以上経過していることを条件としている。なお、Tdap の接種回数に関してはまだ規定はされていない。

ワクチン以外の予防法として、抗菌薬の予防投薬が挙げられる。国外では百日咳の院内感染防止にマクロライド系抗菌薬の予防投薬が積極的に行われ、感染の拡大防止に効果を発揮している³⁵⁻³⁷⁾。わが国では、2007 年に大学で発生した百日咳集団感染事例において大規模な予防投薬が行われた³⁸⁾。

⑦ その他

厚生労働省研究班では遷延性咳嗽の成人患者を対象に百日咳保菌調査を実施し、咳嗽成人患者の 3 割から百日咳菌遺伝子を検出している¹⁶⁾。また、

同調査では成人と小児の流行時期 (4~7 月) が一致したことから、「大人から子供」または「子供から大人」への感染がある程度の頻度で起きている可能性を指摘している。なお、成人と小児における百日咳保菌量には有意差が認められ、成人患者の百日咳保菌量は小児患者の 1/250 程度と見積もられている³⁹⁾。成人百日咳の非典型的な臨床像ならびに低い診断率には、この低い保菌量が関与するものと考察されている。

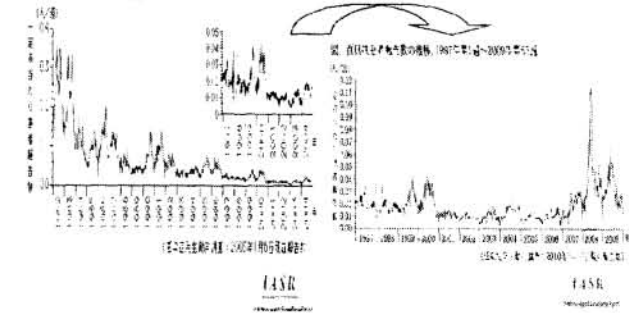
米国では 1980 年代後半から青年・成人層の罹患率が徐々に増加し、その原因として、1) ワクチンによる免疫効果の減弱、2) 環境中の百日咳菌が減り自然感染によるブースター効果が減少、3) PCR などの高感度な検査法の導入により成人患者が検出され易くなった、などが考察されている²³⁾。わが国では成人患者の増加は 2002 年以降に認められており、米国とは増加開始時期が異なる。そのため、他の要因についても考察する必要がある。特にわが国では 1970 年代後半に百日せきワクチンの接種率が一時低下し、ワクチン未接種の世代が存在することも考慮しなくてはならない。なお、成人患者の増加に菌側の要因、例えば抗原性や病原性の変化が関与する可能性が指摘されるが、いままでのところ成人と小児から分離された百日咳菌に細菌学的な差異は認められていない¹¹⁾。

(2) わが国の疫学情報

① 患者数 (感染者数)

百日咳は 1999 年第 14 週以降、感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点把握疾患として全国約 3,000 箇所の小児科定点から、毎週最寄りの保健所に年齢別・性別に患者数が報告されているが、それ以前は、感染症サーベイランスに基づく百日咳様疾患が週別に報告されていた。1982 年以降の患者発生状況を図 3 左に示した。これまで百日咳は乳幼児を中心とした小児期の感染症とされてきたが、1981 年に現行の DTaP ワクチンが導入され、その後、1982~83 年には 4~5 月と 8~9 月にピークが見られたが、その後は患者発生数の減少とともに明確なピークはなくなり、患者発生が比較的多かった 1986、1990、1991 年の 8~9 月に小さな山が見られたのみになった。

図 3 百日咳患者発生数の推移 (1982年第1週~2004年第53週)



その後、年間の患者報告数は、徐々に減少しながら約4年毎に増加するというパターンを示したが、患者数は着実に減少し2001年以降は流行を示す明確なピークはなくなった。その後、2007年前半までは毎週の定点当たり報告数が0.03未満と、1982～1983年の約10分の1に減少していた(図3右)。

感染症サーベイランス情報をもとに全国で発生する百日咳患者数を推定すると、1990年後半の患者数は年間数万例と算出されている。また、平成21年度厚生労働科学研究費補助金(新興再興感染症研究事業)による「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究(主任研究者:谷口清州):疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研究報告書 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その9—(グループ長:永井正規)」によると、2002～2006年の全国年間罹患数は、最も多かった2003年が推計1.4万人(95%信頼区間1.2～1.5万人)、最も少なかった2006年では1.0万人(95%信頼区間0.8～1.3万人)であったと報告されている。

このような中、2007年に大規模な集団感染事例が複数報告された。大学では感染者が200名を超える大規模な集団感染事例に発展し、その対策には抗菌薬の投与(予防投薬を含む)、休講などの措置がとられた。上記の厚生労働科学研究報告書(永井ら)によると、2007年の全国年間罹患数は推計2.4万人(95%信頼区間1.6～3.3万人)と報告された。集団感染を引き起こした百日咳流行株は各事例で異なることが判明し、各地域に潜在する百日咳菌が各々の地域で流行した可能性が指摘されている⁸⁻¹⁰⁾。全国的には2007年後半から、患者報告数の増加が認められ、2008年は2000年以降では最多の報告数となった(図3右)。また、近年は患者報告数の減少と共に、季節性も見られなくなっていたが、2008年は第13週以降に報告数が大きく増加し、過去の流行時期と同様に第22週をピークとした明瞭な季節性が認められた(図4)。2009年の患者報告数は、2008年ほどは多くなかったが、2008年に次いで多く、2010年は第19週に急増した(図4)。

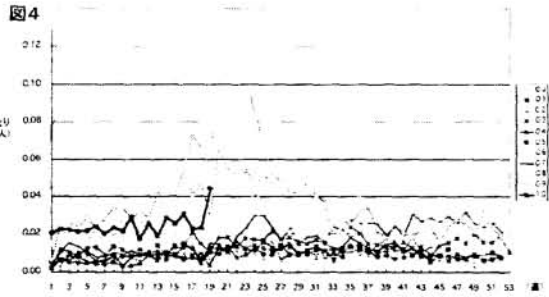
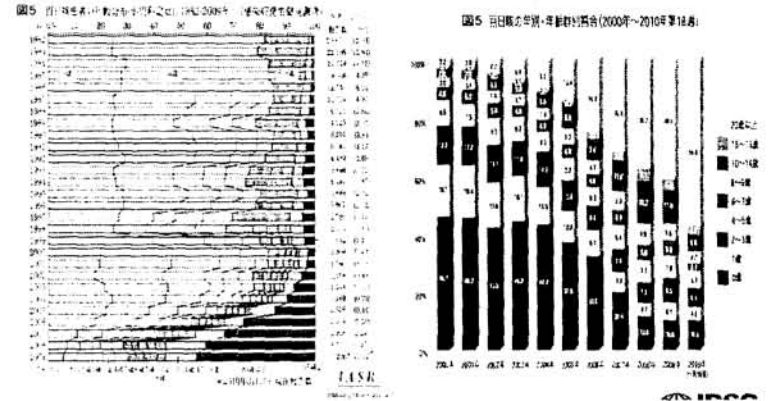


図4 国立感染症研究所感染症情報センターHP「感染症週報2010年第19号」感染症発生動向調査(注)

次に、報告患者の年齢分布を見ると、1980年代は患者の中心が乳幼児で、4歳以下が報告全体の約80%を占めていた。1990年代以降、5～9歳の年長児の割合が増加する傾向となったが、全体では4歳以下が約60～70%を占めた。1999年の感染症法施行以降、定点を小児科中心の医療機関に変更したことから、一時的に低年齢の報告割合が増加したが、2000年代の初期は0歳が約45%、5歳以下が全体の約85%を占めていた(図5左)。

図5



2002年ごろから小児科定点報告疾患であるにもかかわらず20歳以上の成人例の報告数が年々増加してくると共に、発生報告数そのものも増加に転じた(図5左)。1982～2009年までの年間の累積報告数の年齢群別割合をみると、0歳児、1歳児を中心とした乳幼児からの報告割合は年々低下がみられている一方で(図5右)、小児科定点からの報告ではあるものの、20歳以上の報告割合は年々増加しており、2010年第19週の感染症週報では、56.0%と全体の半数以上を占め、過去最多となった(図5右)。一方、これまで減少が続いていた0歳児の報告割合は、約10%と2008年から変化していない(図5右)。

この傾向はわが国に特有のものではなく、先進諸外国でも思春期以降の発症例が増加する傾向がみられ、高いワクチン接種率を維持する米国でも1980年代後半からワクチン効果が減弱した青年・成人層での罹患者が増加し、再興感染症として位置付けられており、2004年における成人患者は全体の27%となっている⁴¹⁾。海外での百日咳の再興原因は明らかとなっていないが、流行株の変異⁴²⁾や、米国では少数例ながらマクロライド耐性百日咳菌の出現が確認されている⁴³⁾。わが国の百日咳患者報告数に占める成人患者の割合は、2009年第19週時点では、2000年の約25倍となった(図5右)。ただし、わが国の百日咳患者は小児科定点より報告されているため、