



2019年4月3日放送

「全数把握対象疾患となった百日咳の今日の問題とこれからの対応」


国立感染症研究所 感染症疫学センター主任研究官 神谷 元

百日咳

百日咳は、百日咳菌が気道に感染することにより、約7～10日間の潜伏期間を経てカタル症状で発症します。その後長く続く咳嗽に加え、連続性の咳嗽発作や咳嗽後の嘔吐、ウープと呼ばれる吸気性の笛声（てきせい）といった特徴的な症状を呈します。合併症として二次性の肺炎やけいれん、脳症などを併発することが知られています。また、ワクチン未接種者、特に3ヶ月未満の乳幼児が罹患すると重症化しやすく、時に咳が明確ではないままに重篤な無呼吸発作などを起こし、それに伴うチアノーゼやけいれんを認め、半数以上が呼吸管理のため入院加療となっているという報告があり、死亡例も報告されています。成人が罹患した場合には一般的に症状は軽く、重症化はきわめて稀とされています。ただし、激しい咳による肋骨骨折や失神、不眠、失禁、肺炎といった合併症が認めたとの報告はあります。

百日咳

- 百日咳菌の感染で起こる（百日咳類縁菌（パラ百日咳菌, *B. holmesii*）も起因菌となるが、その症例数は少ない）
- 潜伏期：6～20日（平均9～10日）
- 飛沫感染、接触感染で感染伝播
- 臨床症状
 - 咳；発作性咳嗽、努力性の吸気（吸気性笛声）
 - 発熱、嘔吐、乳児は無呼吸や呼吸困難を認める



出典：Control of Communicable Diseases Manual 20th edition


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の二次発病率は80%以上とされています。外国からの報告によると、百日咳に罹患した0歳児の32%が母親から感染しており他の家族も含めると75%が0歳児周囲の青年・成人層が感染源となっているとの報告があり、重症化しやすい乳児を百日咳から守るには本人だけでなく、周囲も百日咳感染予防を実施する必要性が高いことが分かります。

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の二次発病率は80%以上とされています。外国からの報告によると、百日咳に罹患した0歳児の32%が母親から感染しており他の家族も含めると75%が0歳児周囲の青年・成人層が感染源となっているとの報告があり、重症化しやすい乳児を百日咳から守るには本人だけでなく、周囲も百日咳感染予防を実施する必要性が高いことが分かります。

治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効で、治療開始後5日以内に菌培養検査は陰性となるとされています。また乾性咳嗽が激しくなる発症後3～6週ごろになると咳の

改善効果は期待できませんが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬投与が行われます。百日咳治療の第一選択薬はマクロライド系抗菌薬ですが、感染力が強く、特に乳児では非常に重篤な症状を呈する疾患であるため、ワクチンでの予防に力が注がれてきました。

百日咳



- **合併症**
 - 肺炎 11.8%、けいれん 1.4%、脳症 0.2%
 - 先進国における致命率；1000人に1人未満
- **感染性**
 - 最も感染力があるのは発症後2週間。ただし適切な抗菌薬投与が開始された場合、5日経過すれば感染性は失われる。
 - **予防接種を受けていない家族内接触者の90%が感染**
 - 乳幼児の感染源で最も多いのは家庭内の親、同胞などの世話をする人
- **治療**
 - 生後6カ月以上の患者にはエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬（詳細は成書参照のこと）
 - 適切な治療により、服用開始から5日後には菌の分離はほぼ陰性となる

出典：Control of Communicable Diseases Manual 20th edition

百日咳含有ワクチン

国内では従来の定期接種であった沈降精製百日せき・ジフテリア・破傷風混合（以後DPT）ワクチンに加え、不活化ポリオ（以下IPV）ワクチンを加えたDPT-IPVが2012年11月から定期接種に導入されました。DPT-IPVの接種スケジュールは初回接種と追加接種とに分けられ、初回接種は20日以上（標準的には20～56日）の間隔をおいて標準的には生後3～12か月の間に3回皮下に接種し、追加接種は初回接種終了後、6カ月以上の間隔をおいて、1回皮下に接種することとされています。百日せきワクチンの免疫効果は4～12年で漸減し、最終接種後からの時間経過とともに既接種者も感染し発症することがあります。先進国では青年・成人の百日咳患者の増加や、同世代の不顕性感染者が感染源となり、ワクチン未接種児が感染し重症化することが問題となっています。乳児の百日咳予防策として、海外では抗原量を減量した成人用破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン（以下Tdapワクチン）の青年や妊婦を含む成人への接種が推奨、実施されています。

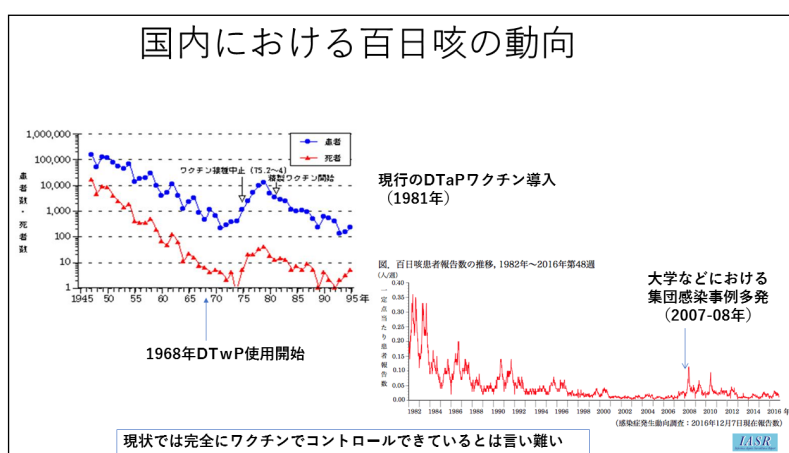
国内で接種可能な百日咳含有ワクチン

- **DPT-IPV（四種混合ワクチン）**
 - 定期接種
 - 2012年11月に導入
 - ジフテリア（D）、百日咳（P）、破傷風（T）、不活化ポリオ（IP）
 - 生後3か月から3～8週間隔で3回、3回目の約1年後に4回目を接種
 - 同時接種可能
 - 接種部の発赤、腫脹、しこりを認めることがある
 - **合計で4回まで接種可能（5回以上は適応外）**
- **DPT（三種混合ワクチン）**
 - もともと小児定期接種ワクチン
 - 2016年2月医薬品製造販売承認事項一部変更承認
 - **青年、成人への追加接種が可能となった**
 - 現在のところ任意接種

国内における百日咳の動向

さて、1997～2017年までの百日咳は国の感染症サーベイランスである感染症発生動向調査（以下NESID）においては5類定点疾患でした。5類定点疾患は全国約3,000の小児科定点医療機関において診断された百日咳患者の年齢（群）、性別が毎週報告され、患者数が累積されるとともに、定点当たりの報告数として百日咳の流行状況や年齢分布を把握する重要な情報として活用されてきました。患者数が多かった戦後すぐから患者

のトレンドを把握し、以前使用されていた全菌体型百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種後に認められた脳症などの重篤な副反応の発生や死亡事故によるワクチン接種一時中止の際には、一時中止の影響による百日咳患者と死亡者の増加を捉え、ワクチン接種再開に大きな役割を果たしました。しかし、小児科定点疾患であるため、小児科を受診しない年齢層の正確な患者数情報は不明な点が多く、患者の感染源や、予防接種歴の有無といった百日咳の感染予防、公衆衛生対策に資する情報が得られないという制限がありました。また、届出基準も臨床診断のみで、百日咳に類似した疾患が報告されている可能性がある、百日咳で最も重症化しやすいとされる乳児は通常激しい咳嗽が2週間続く前に治療等の介入がなされるため、届出基準を満たさないためにNESIDに報告されず、正確な国内の百日咳の疫学が分からないという欠点がありました。



このような背景の中、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施行規則の一部を改正する省令が2017年12月15日に公布されました。この中で、百日咳については、これまでの制度では成人を含む百日咳患者の発生動向が、適時かつ正確に把握できず、対応に遅延が生じる可能性があることから同じ五類感染症ではあるものの、全数把握疾患へと改正されました。2018年1月1日より施行されたこの改正により、百日咳患者の届出対象が年齢を問わず百日咳の臨床的特徴を有しかつ検査所見により診断が確定された者、または検査確定例と接触歴があり百日咳の臨床的特徴を有する者となりました。届出票の記載欄には、症例の基本情報の他、診断方法、予防接種歴、感染経路が含まれるようになり、症例のより詳細な情報が得られるようになりました。

2018年の疫学情報

ここからは2018年1年間に全医療機関からNESIDにご報告いただきました百日咳患者の疫学情報をご紹介します。2018年1年間にNESIDには11,946例の百日咳の報告がありました。このうち、感染症法上の届出基準を満たし、かつ、国立感染症研究所から出されている百日咳に関する「感染症法に基づく医師届出ガイドライン」において示された基準の考え方に合致するとみなされた患者は11,190例でした。

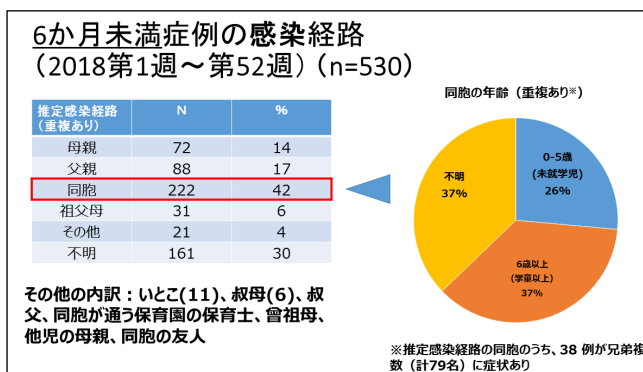
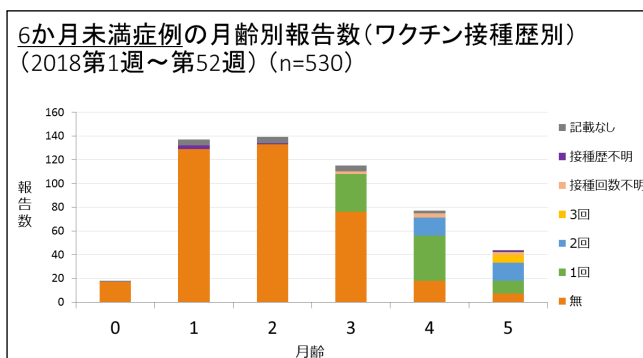
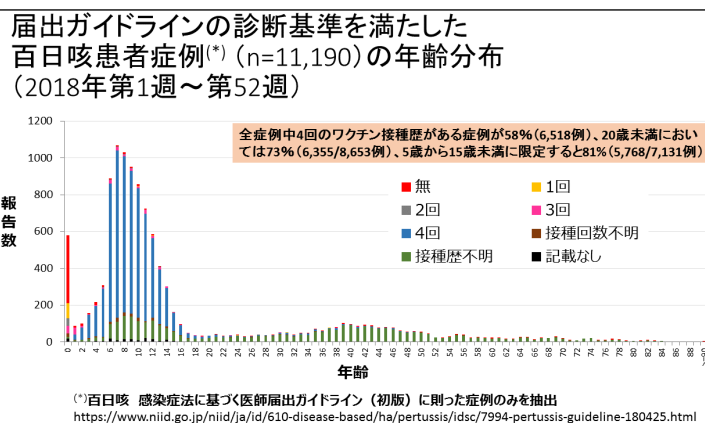
百日咳患者の年齢分布並びにワクチン接種回数に着目しますと、初回ワクチン接種前の時期を含む6か月未満児が全体の5%、7歳をピークとした5歳から15歳未満までの

学童期の小児が64%、さらに、これまで小児科定点報告では把握できていなかった30～50代の成人層にも検査で確定した百日咳患者の報告が認められました。また、全体の58%に当たる6,518例が定期接種で定められている4回のDPTワクチン接種歴があり、5-15歳未満に限定するとその割合は81%に達します。

また、重症化のリスクが高い6か月未満児の患者は、530例の報告がありました。このうちワクチン未接種者が73%にあたる385例存在し、その中で1回目のワクチン接種前の時期に当たる3か月未満児の症例は294例(55%)含まれていました。また、6か月未満児の症例において推定される感染源は重複も含め、同胞が最も多く42%、次いで父親17%、母親14%、祖父母6%と報告されています。

今後の国内の百日咳対策

これらのエビデンスは今後の国内の百日咳対策を検討するうえで非常に重要なことを提示しています。まず、学童期の患者の多くが定期接種の規定回数を接種しているにもかかわらず百日咳に罹患している点です。近年の諸外国の研究では百日咳ワクチンの免疫効果は4～12年程度で減弱し、最終接種後時間経過とともに既接種者も感染することがわかってきていますが、国内でも同様に現行の百日咳含有ワクチン接種スケジュールでは百日咳対策には不十分であることが示されました。諸外国ではこの状況打破のために就学前の児に対してDPTの追加接種を導入し、さらに成人にはTdap接種で対応しています。これまでも国内では学童の患者報告は認められていましたが、予防接種歴と合わせた評価が困難でした。今後は全年齢に接種可能となったDPTワクチンを就学前に追加接種するなど疫学にもとづいて効果的に活用することを検討すべきです。



次に重要なことは、百日咳に罹患すると重症化しやすい新生児、乳児の罹患状況や感染源がはっきりしてきたことがあげられます。6か月未満児の患者のうちピークは生後2か月で、初回のDPT接種を行う生後3か月より小さい児が半分以上います。そして彼らの感染源は周囲にいる同胞、両親、祖父母であることもはっきりしました。つまりサーベイランスの全数化により新生児、乳児の重症化や死亡例を防ぐためには、周囲の同胞や両親などへの百日咳対策が重要であることが明白になりました。

諸外国では0歳児周囲に百日咳患者を発生させないことで新生児、乳児を百日咳から守る戦略を進めています。Cocooningと呼ばれるこの戦略は年長児・青年・成人にワクチンを接種することで、致死率の高い生後3か月未満児周囲から百日咳菌を遠ざけ、感染を抑制することを目的としています。またいくつかの国では近年移行抗体量を高め新生児を百日咳から守るべく、妊婦へのワクチン接種も実施され始めており、新生児重症百日咳事例の予防に効果があるとの報告も出始めています。

おわりに

2018年1月1日から開始された百日咳全数サーベイランスにより、これまで明確ではなかった6か月未満児や成人の患者数や患者の症状、ワクチン接種歴などの詳しい疫学情報が得られるようになりました。これらの情報が今後、予防接種制度の変更を含めた効果的な百日咳予防、対策に貢献することが期待されます。最後に、本ご紹介した膨大なデータは、全国の自治体本庁、保健所、地方衛生研究所、地方感染症情報センター、医療機関関係機関の皆様の多大なご理解とご協力のもとで成り立っています。この場をお借りして深謝いたします。

まとめ

- 百日咳は全数サーベイランスとなり、国内の百日咳の疫学が明らかになってきた
- 根本的な百日咳予防には現在のワクチンでは不十分であり、百日咳予防、特に重症化する6か月未満児を百日咳から守るには、ワクチン接種の追加や接種など様々な対策を講じていく必要がある
- サーベイランスの結果が今後の政策決定に寄与することが期待される