

## 百日咳

### 1 はじめに

百日咳(pertussis, whooping cough)は代表的な小児の急性呼吸器感染症であり、わが国の感染症法では五類感染症に分類されている。国内の患者数はジフテリア(diphtheria)・破傷風(tetanus)・百日咳三種混合(DPT)ワクチンの導入により 1980 年代以降年々減少していった。しかし、2002 年頃からは成人患者が増加し、2007 年には大学等で大規模集団事例が続発した。百日咳は従来小児の感染症と考えられていたが、近年、世界的に青年を主体とする成人の患者数の増加が認められている。本稿では病原体である百日咳菌と百日咳について概説する。

### 2 百日咳菌(*Bordetella pertussis*)の形態と培養

百日咳菌は好気性のグラム陰性桿菌で鞭毛をもたないため運動性はない。また臨床検体から分離当初の菌は莢膜を有する(相菌)が、継代により莢膜を失う(相菌)。莢膜の消失と同時に病原性もなくなると考えられている。

培養には専用の培地が必要である。代表的な培地には、古くから用いられてきたボルデー・ジャング(Bordet-Gengou:BG)培地や菌の発育促進作用のある cyclodextrin をベースにした長期保存可能な cyclodextrin solid medium (CSM) 培地などがある。鼻咽腔粘液や喀痰をこれら培地に直接塗抹することにより分離が可能であるが、発育の確認には 37 で 3 日か

ら 7 日間を必要とする。

### 3 百日咳菌の病原因子

主な毒素等について以下に示す。

#### 1) 百日咳毒素 (pertussis toxin: PT)

主要病原因子のひとつで ADP リボシル化酵素活性を持つ。主な生理活性は白血球増多作用、ヒスタミン感受性亢進作用、インスリン分泌促進作用などである。現行のワクチン成分のひとつである。興味あることに百日咳菌と近縁で類似した症状を起こすパラ百日咳菌にも PT 毒素遺伝子は存在するものの毒素遺伝子上流に変異があるため毒素は産生されない。

#### 2) 線維状赤血球凝集素 (filamentous hemagglutinin: FHA)

菌体表面にある膜タンパクのひとつ。宿主細胞への接着因子であると共に赤血球凝集作用を持つ。PT とともに現行ワクチンの主要成分である。

#### 3) その他

易熱性皮膚壊死毒素、アデニル酸シクラーゼ、線毛、pertactin など種々の病原因子が知られている。

### 4 百日咳の臨床症状

感染源は患者の鼻咽腔や下気道分泌物であり、飛沫感染または接触感染する。その感染力は麻疹と同程度と考えられ非常に強い。小児の典型的症状は 3 つの期に分けられる。初期はカ

タル期と呼ばれ、風邪のような症状が1~2週間続き、通常の鎮咳薬では咳が治まらない。続いて第2期の痙咳期(けいがいき)に進行する。痰を伴わない乾性咳嗽、発作的に続く咳き込みで苦しくなり、大きな努力性吸気の際に狭くなった声門を吸気が通過し、吸気性笛声(whooping)を生じる百日咳特有の症状が2~4週間続く。第3期は回復期で、普通の咳が1~2週間続きながらしだいに回復していく。ただし、個々の症状は年齢、ワクチン接種歴や回数、及び抗菌薬の種類、その開始時期、その期間など多くの要因があり多彩となる。

一方、成人の場合には、平均5週間ほど続く長期の咳または発作時の咳以外に特徴的症狀がみられないことが多い。

## 5 百日咳の疫学

感染症発生動向調査において五類感染症として、全国約3,000の小児科定点から毎週患者数が報告されている。1950年には12万以上の患者届け出数があったが、三種混合ワクチンの導入により1980年代以降4年周期の流行を繰り返しながらも減少し続け、2000年には患者報告数は約3,800例となった。しかし、2000年には2.2%のみであった成人患者の割合が2002年から増加し2007年には全報告約2,900例の30%を占めるまでになった(図1、2)。さらにわが国の百日咳集団発生は従来主に産科や小児科病棟などで小規模な事例が散見されるのみであったが、2007年には大学や職場における成人集団事例が続発した。特に大学での集団事例では感染者が200名を超える大規模なものであった。2002年以降わが国で成人患者数が急増した原因は明らかでないが、1970年代後半に百日咳ワクチンの接種率が低下した結果、30代前後のワクチン未接種層の存在などが考えられる。なお、2008年度感染症流行予測調査には愛知県も参加し、1歳から68歳の県民計140名(男性71名、女性69名)で百日咳毒素(PT)、繊維状赤血球凝集素(FHA)

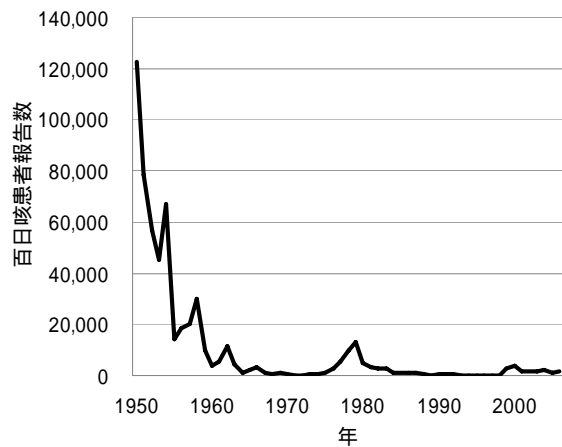


図1 我が国における百日咳患者報告数の推移  
(厚生省の指標 増刊「患者報告数の年次推移」  
特別編集号 Vol.56 No. 16 2009 財団法人  
厚生統計会)

に対する抗体価、及び流行株、ワクチン株に対する凝集素価の測定を行った。抗PT抗体価の場合、感染防御レベル(10 EU/ml以上)は年齢階層別に見ると、0~4歳から10~19歳までは60~65%であった。40~49歳では陽性率60%であったが、その他の年齢層では陽性率は低下し40%であった(表1)。一方、抗FHA抗体価は全ての年齢層で80%以上と抗体がよく保持されていた(表2)。流行株、ワクチン株に対する凝集素価は、「山口株(流行株)」と「東浜株(ワクチン株)」何れの場合も感染防御レベルの目安となる凝集素価は明らかでない。「山口株」の場合、各年齢層間で凝集素価の高低に明確な差は認められず、何れの年齢層でも中度の凝集素価(80~320)が最も多かった(表3)。「東浜株」の場合、0~4歳層から5~9歳群までは低度(<20~40)の割合が40~45%であったが、上の年齢層では中度~高度の割合が増加し低度の割合は15~25%と低かった(表4)。

## 6 診断

最も直接的な方法は臨床検体からの菌検出であるが菌分離率は低い。これは抗生物質の投与、病状の進行に伴う菌分離率の低下、また成人の場合排出菌量が少ないことなどが考えられる。現在は血清学的診断法が主流であるが、最近は感度の高い遺伝学的診断法も導入されてきている。

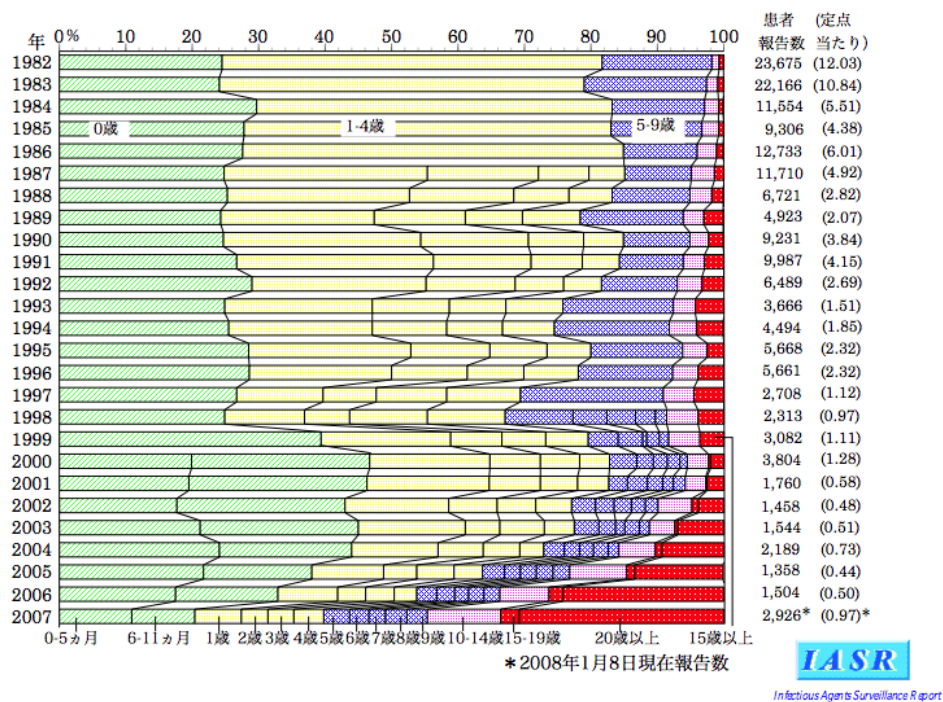


図2 百日咳患者の年齢分布(小児科定点), 1982-2007年(感染症発生動向調査) (「百日咳 2005~2007」病原微生物検出情報 Vol.29 p.65-66 2008 国立感染症研究所 感染症情報センター)

### 1) 分離同定法

スワブで採取した鼻咽頭分泌物を、百日咳選択分離培地であるボルデテラ CFDN 培地(日研生物医学研究所)等に塗抹し培養する。そして発育したコロニーを純培養し市販の百日咳同定用血清を用いて血清学的同定を行う。しかしその分離率は約 20%と低いため菌分離による確定診断は難しい。

### 2) 血清学的診断法

最も一般的に行われている方法である。東浜株(ワクチン株)及び山口株(流行株)の2種類の百日咳菌株に対する患者血清の凝集素価を測定する方法と、ワクチンの構成成分である PT 及び FHA に対する抗体価を測定する方法の2つがある。前者の場合、確実な診断を下すためには患者から異なった時期に採血したペア血清を用いることが必要である。診断はペア血清で4倍以上、シングル血清の場合でも40倍以上の凝集素価の上昇が認められれば診断価値が高いとされている。現在、デンカ生研から百日咳凝集反応用抗原「生研」として測定用キットが市販されている。後者も抗体価測定用キットが和光純薬工業(株)から百日咳抗体価測

定試薬ワコーとして市販されている。その原理は抗原をビーズに結合した固相を用いる Ball-ELISA 法である。但し後者では乳幼児の場合、ワクチン接種による抗体価上昇なのか、感染により上昇した抗体価なのかを区別できないので注意を要する。

### 3) 遺伝学的診断法

PCR 法は百日咳菌染色体上に存在する挿入配列 *IS481* または PT 遺伝子の近傍(上流もしくは下流域)を標的とする複数のプライマーセットが報告されている。LAMP 法は PT 遺伝子の上流域を標的としている。これら遺伝学的診断法はいずれも培養法より感度が高い。例えば、百日咳様患者検体 112 件中培養法では 5 件(4.5%)が陽性であったが、*IS481*-PCR 及び LAMP 法ではいずれも 112 件中 24 件(21.4%)が陽性であったとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 7 予防と治療

百日咳の予防にはジフテリア、破傷風、百日咳三種混合ワクチン(DTP)接種が大きな役割を果たしている。その有効性は広く認められているが、一例として我々が以前行った研究を紹介

介する<sup>6)</sup>。1989年から1992年の4年間に名古屋市5総合病院小児科を受診した百日咳様患者164名について菌分離を行った。その結果、43名(26.4%)から百日咳菌を分離した。菌が検出された43名は全てワクチン未接種者であった。また菌陽性者の同胞29名中発症者は5名あり、うち3名はワクチン未接種者であった。残り2名は兄弟で何れも完全接種者であり、その症状は軽く咳のみであった。発症なしは24名のうち13名はワクチン完全接種者、3名はI期3回の不完全接種者、2名は未接種者、6名は不明であった。

わが国では現在、合計4回の接種を行う。具体的には生後3~12か月の乳幼児に3~8週間間隔で3回接種する。3回目の接種の12~18か月後に追加免疫として1回接種する。なお、ワクチンの免疫付与期間は終生免疫ではなく5~10年程度であると考えられている。

ワクチンには1949年から1974年までI相菌の死菌が使用されていたが、菌体成分の副作用(軽い副作用:注射箇所の痛み、腫れ。重い副作用:40度以上の発熱、けいれん)が問題となり一時予防接種が中止された。その後1981年からは菌の感染予防に有効な成分のみ(百日咳毒素と線維状血球凝集素)を取り出して調製された成分ワクチンが利用されるようになり重い副作用の報告は激減した。

百日咳の治療にはクラリスロマイシン、エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質が用いられる。また、百日咳の症状は菌が産生する百日咳毒素が主な原因であることから感染初期には抗生物質が有効であるが、百日咳毒素が既に産生されて典型的な症状が認められる痙咳期にはその効果が期待できないと言われている。

## 8 参考文献

- 1)山崎修道ら編 百日咳 276-279 感染症予防必携 日本公衆衛生協会 1999.
- 2)岡田健司 7.百日咳とボルデテラ属 百日咳 510-512 吉田真一、柳 雄介、吉開恭信編 戸田新細菌学 南山堂 2007.
- 3)Kamachi K, *et al.*, Development and Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Method for Rapid Diagnosis of *Bordetella pertussis* Infection J Clin Microbiol 44 (5): 1899-1902, 2006.
- 4)特集 百日咳 2005-2007 病原微生物検出情報 29 (3): 65-77, 2008.
- 5)特集 百日咳 1997-2004 病原微生物検出情報 26 (3): 61-70, 2005.
- 6)松本昌門ら 百日咳様患者からの百日咳菌の検出とワクチンの有効性の評価 感染症誌 68 (12): 1447-1450, 1994.

(文責:生物学部 松本昌門)

愛知衛研技術情報 第34巻第1号 平成22(2010)年2月28日

照会・連絡先 愛知県衛生研究所

〒462-8576 名古屋市北区辻町字流7番6号

愛知県衛生研究所のホームページ【<http://www.pref.aichi.jp/eiseiken>】

所 長 室 :	052-910-5604	衛生化学部長 :	052-910-5638
次 長 :	052-910-5683	医薬食品研究室・生活安全化学担当 :	052-910-5638
研 究 監 :	052-910-5684	医薬食品研究室・食品安全化学担当 :	052-910-5639
総 務 課 :	052-910-5618	医薬食品研究室・医薬品化学担当 :	052-910-5629
企画情報部長 :	052-910-5619	生活科学研究室・水道水質担当 :	052-910-5643
健康科学情報室 :	052-910-5619	生活科学研究室・環境水質担当 :	052-910-5644
生物学部長 :	052-910-5654	生活科学研究室・環境保健担当 :	052-910-5664
ウイルス研究室 :	052-910-5674		
細菌研究室 :	052-910-5669	代表 FAX :	052-913-3641
医動物研究室 :	052-910-5654		