

**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)**

国立感染症研究所

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. 対象疾患の基本的知見

(1) 疾患の特性

百日咳はワクチン予防可能疾患（Vaccine Preventable Diseases, VPD）の一つであり、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、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¹⁻³⁾。わが国では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、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⁾。わが国でも2002年以降小児科定点から報告される成人患者数^{注)}が急増しており、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⁾。

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数報告されているものと推察されている。

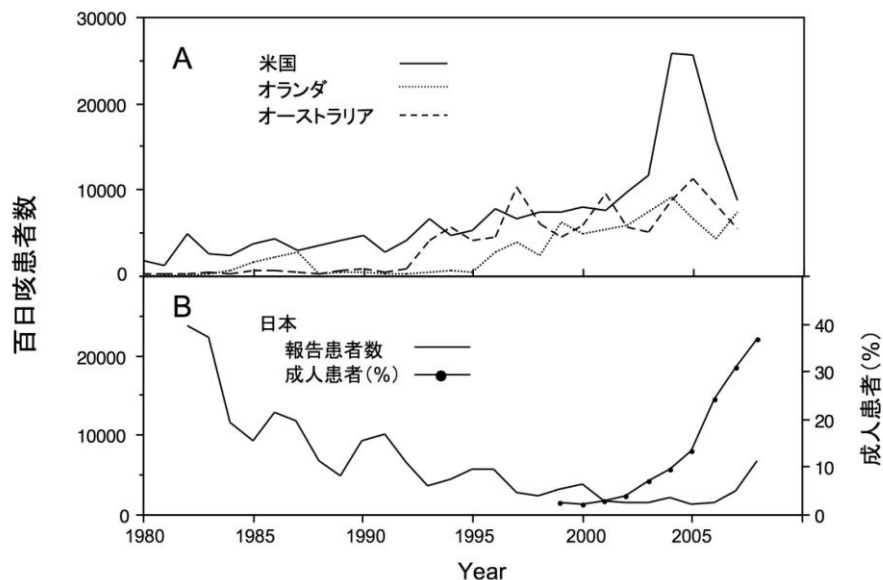


図1. 世界における百日咳患者の発生動向
(A) 米国、オランダ、オーストラリア. WHOのサーベイランスデータによる.
(B) 日本. 厚生労働省感染症発生動向調査事業.

百日咳の主な原因菌は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) であり、ヒトの気道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）。百日咳菌以外にヒトに感染する *Bordetella* 属細菌には、パラ百日咳菌 (*B. parapertussis*)、*B. holmesii* などがある。百日咳疑い患者に占めるパラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* の感染割合は2%以下とされ¹²⁻¹⁴⁾、パラ百日咳菌についてはわが国でも同様な調査結果が得られている¹⁵⁾。百日咳菌とパラ百日咳菌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パラ百日咳菌は感染時の症状が軽いとされている。

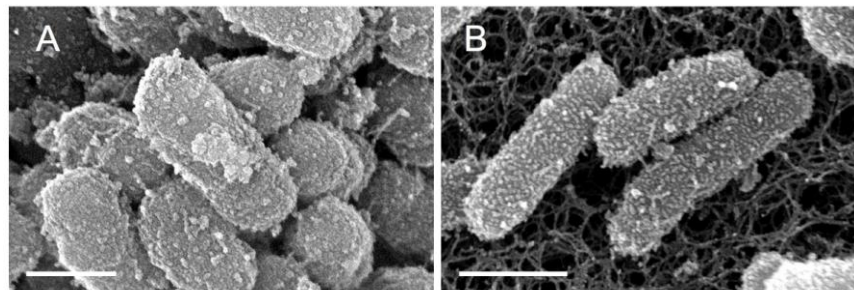


図2. 百日咳菌(A)とパラ百日咳菌(B)の電子顕微鏡像
(A)百日咳菌東浜株. (B)パラ百日咳臨床分離株. Bar=0.5μm

① 臨床症状等

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（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% ^a	平均有症率% ^b	報告者
長期の咳(21日以上)	79~97	85	Postel-Multani et al, 1995 de Serres et al, 2000 Gilberg 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 Gilberg et al, 2002
夜間の咳	65~87	77	Postels-Multani et al, 1995 Sentilet et al, 2001 Gilberg et al, 2002
吸気性笛声(whooping)	8~82	38	Trolfors and Rabo, 1981 Postels-Multani et al, 1995 Schmidt-Grohe et al, 1995 de Serres et al, 2000 Strebel et al, 2001 Gilberg et al, 2002
咳による嘔吐(vomiting)	17~65	41	Trolfors 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 Gilberg et al, 2002

^a 文献の有症率について上限と下限値を示した

^b 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易く、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。感染は呼吸器系に局限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、健常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（*Chlamydomphila 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。

1

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	○	○ ^a	
小児	○	○ ^b	○ ^c
成人			○ ^c

^a 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

^b ワクチン未接種の小児

^c ワクチン接種後3年を経過した患者

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

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週間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
パラボ百日咳菌	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

20

21

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（トキシノイド）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。

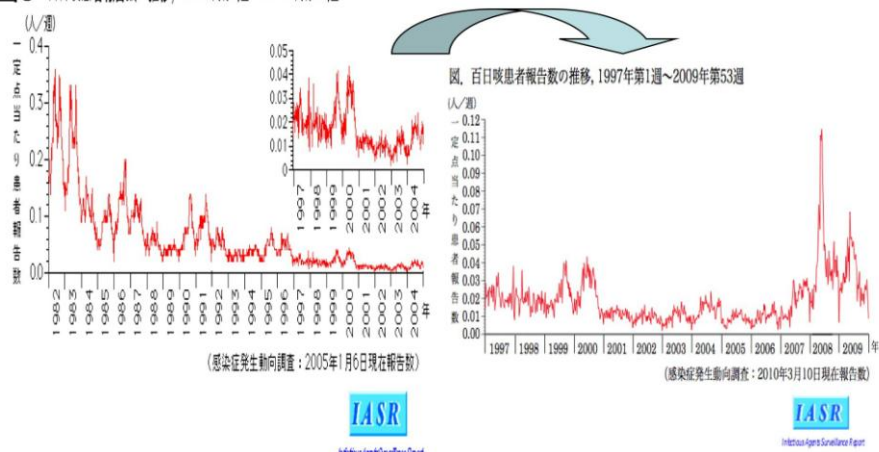
米国では1980年代後半から青年・成人層の罹患者が徐々に増加し、その原因として、1) ワクチンによる免疫効果の減弱、2) 環境中の百日咳菌が減り自然感染によるブースター効果が減少、3) PCRなどの高感度な検査法の導入により成人患者が検出され易くなった、などが考察されている^{2,3)}。わが国では成人患者の増加は2002年以降に認められており、米国とは増加開始時期が異なる。そのため、他の要因についても考察する必要がある、特にわが国では1970年代後半に百日咳ワクチンの接種率が一時低下し、ワクチン未接種の世代が存在することも考慮しなくてはならない。なお、成人患者の増加に菌側の要因、例えば抗原性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。

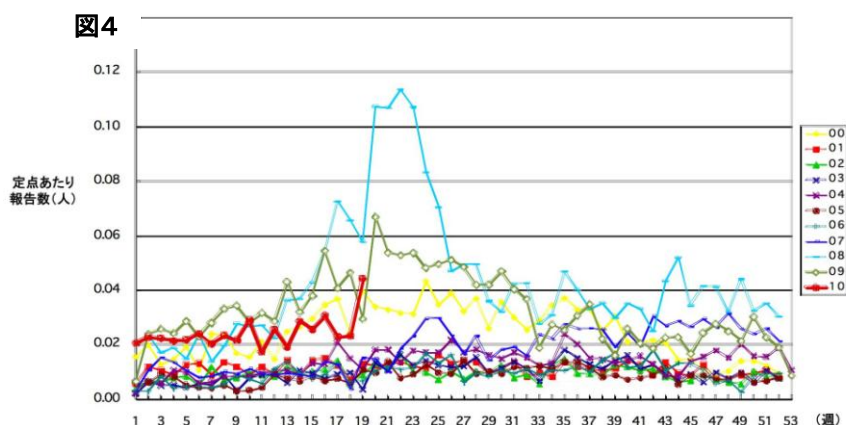
図3 百日咳患者報告数の推移、1982年第1週～2004年第53週



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）。

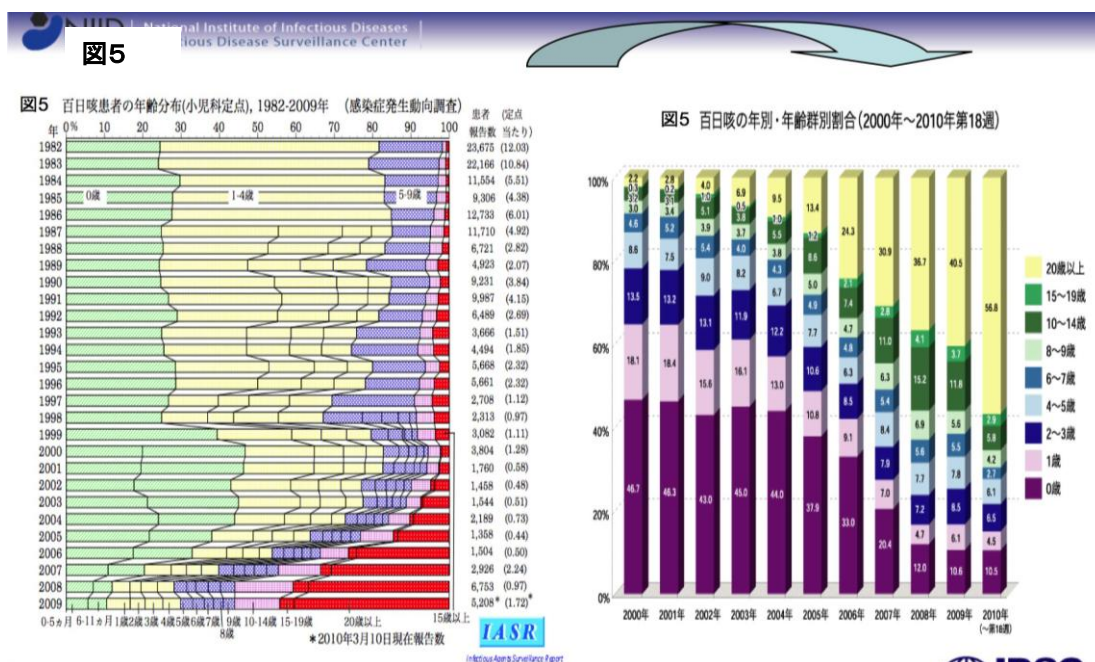
感染症サーベイランス情報をもとに全国で発生する百日咳患者数を推定すると、1990年後半の患者数は年間数万例と算出されている。また、平成21年度厚生労働科学研究費補助金（新興再興感染症研究事業）による「効果的な感染症サーベイランスの評価並びに改良に関する研究（主任研究者：谷口清州）：疫学的・統計学的なサーベイランスの評価と改善グループ研究報告書 感染症発生動向調査に基づく流行の警報・注意報および全国年間罹患数の推計—その9—（グループ長：永井正規）」によると、2002～2006年の全国年間罹患数は、最も多かった2003年が推計1.4万人（95%信頼区間1.2～1.5万人）、最も少なかった2006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



（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より）

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）。



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、

1 報告されない成人患者はかなりの数に上るものと考えられる。累積報告数
 2 を男女別でみると、男性が約 40%、女性約 60%と女性の割合が高く、0 歳
 3 児では男性の報告割合が高いものの、20 歳以上では女性の報告割合が 60%
 4 以上を占めている（図 6）。

図 6 百日咳累積報告数の年齢群別男女別割合（2010 年第 1～18 週）

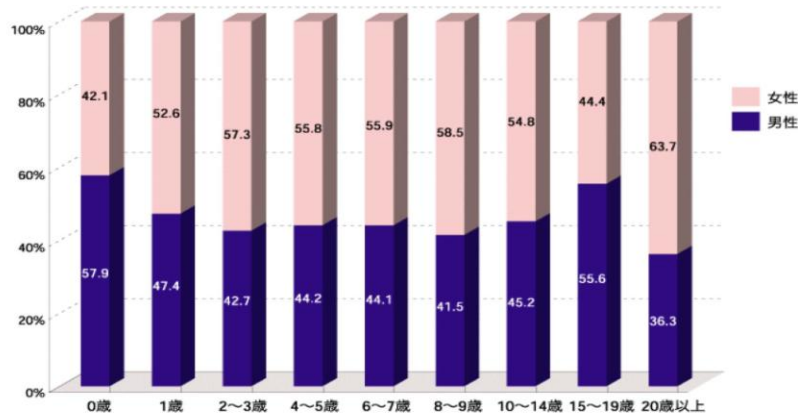


図 7 米国の推奨予防接種スケジュール：7-18 歳、2010 年

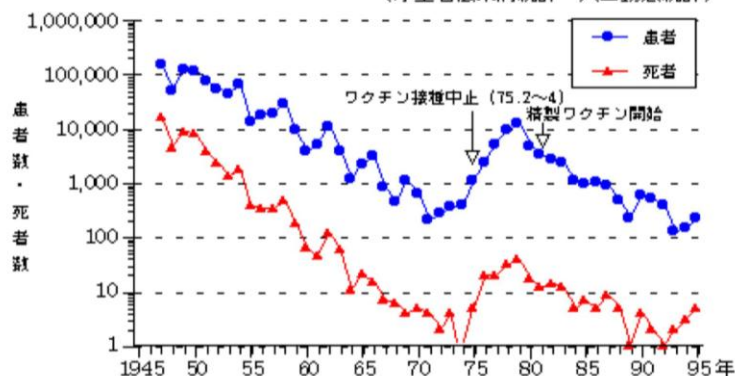
Vaccine ▼	Age ►	7-10 years	11-12 years	13-18 years
Tetanus, Diphtheria, Pertussis ¹			Tdap	Tdap
Human Papillomavirus ²		see footnote 2	HPV (3 doses)	HPV series
Meningococcal ³		MCV	MCV	MCV
Influenza ⁴		Influenza (Yearly)		
Pneumococcal ⁵		PPSV		
Hepatitis A ⁶		HepA Series		
Hepatitis B ⁷		Hep B Series		
Inactivated Poliovirus ⁸		IPV Series		
Measles, Mumps, Rubella ⁹		MMR Series		
Varicella ¹⁰		Varicella Series		

Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years — United States, 2010
 MMWR January 8, 2010 / 58(51&52);1-4 より

7
 8 米国では、既に思春期に接種していた DT トキソイドの追加接種を Tdap
 9 ワクチンに変更し、思春期から成人層への百日咳対策を講じている（図 7）。
 10 わが国においても、研究班あるいは学会などを中心に予防接種法に基づく
 11 第 2 期の DT トキソイドの接種を DPT ワクチンに変更する検討が進行中で
 12 ある（「2. 予防接種の目的と導入により期待される効果」を参照）。

13 百日咳含有ワクチンの重要性を示す事例として、以下が挙げられる。1974、
 14 75 年の全菌体型百日せきワクチン（wP）を含むジフテリア・破傷風・百日
 15 せき混合（DTwP）ワクチン接種後死亡事故があったことから、当時の厚生
 16 省は 1975 年 2～4 月のワクチン接種を一時中止した。一時中止とその後の
 17 ワクチン接種率の低下によって、1976～81 年に全国的な百日咳の流行が発
 18 生し、死者数も増加した（図 8）。

図8．百日咳届出患者数及び死者数の推移，1947～1995年
(厚生省伝染病統計・人口動態統計)

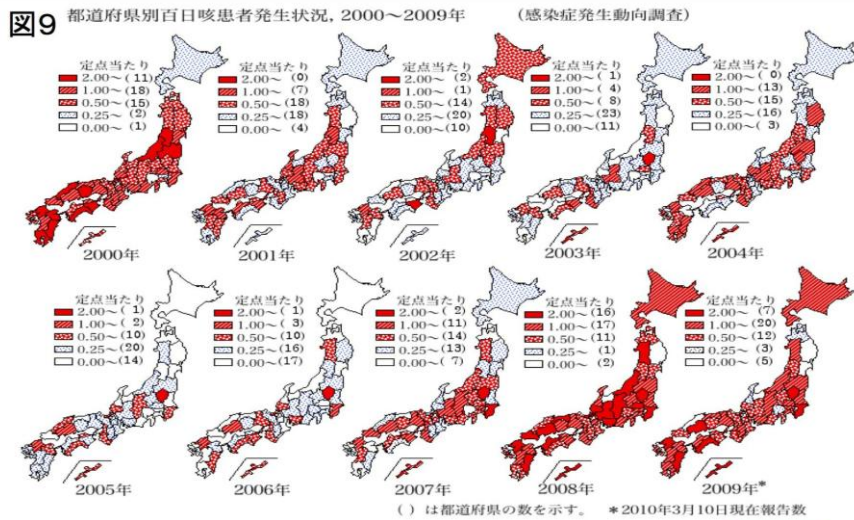


1981年に、無毒化したPT（百日咳毒素）とFHA（繊維状赤血球凝集素）抗原が主成分で副反応を軽減した改良百日せきワクチン〔沈降精製百日せきワクチン、Acellular pertussis vaccine (aP)〕を含むDTaPワクチンの接種が、DTwPワクチンに変わって開始され、ワクチン接種率が向上したこと⁴⁴⁾、1975年当時、DTwPワクチンの接種は集団接種で実施されており、接種開始年齢は現在より遅く2歳以上であったが、1988年12月に当時の厚生省は、百日咳の予防接種は個別接種を基本とし、集団接種においても生後3カ月から接種開始ができることを通知したこと、さらに1994年に予防接種法が改正され、DTaPワクチンの予防接種は集団義務接種から個別勧奨義務接種に大きく変更され、DTaPワクチンの標準的な接種年齢は生後3～12カ月となったことによって、百日咳届出患者数は再び減少していった（図8）。なお、2010年現在国内で使用されているDTPワクチンはDTaPワクチンである。

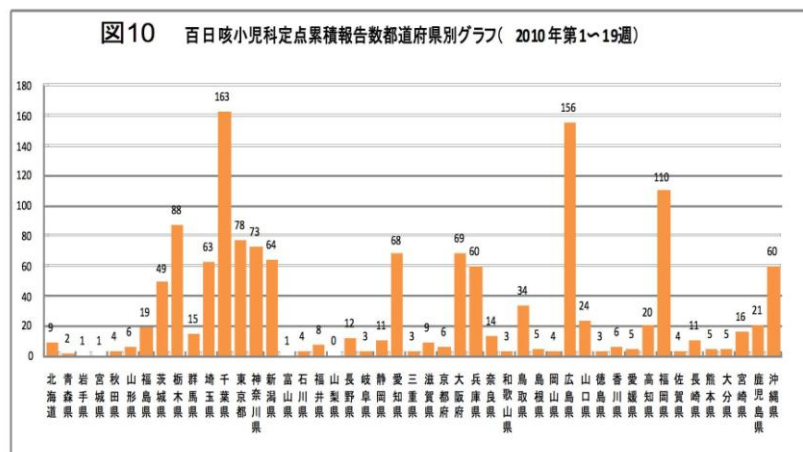
また、2002年以降、僅かながら0歳児の患者数は増加しているものの、0～3歳児における患者報告数に著しい増加は認められていないことは、生後3か月から開始されているDTaPワクチン接種による免疫効果と考えられる。

しかし、今後は小児科定点のみで百日咳を把握するのではなく、成人を含む患者発生動向を正確に知るためには、全数把握疾患への移行が必要である。なお、法律に基づいたサーベイランスに導入されるまでの間、麻疹で実績を積んできたように、臨床医の任意報告による「百日咳発生データベース」を構築し、国立感染症研究所感染症情報センターHP上で運用を開始している。これにより、感染症発生動向調査では得られない予防接種歴や成人層の把握、重症化例の把握も可能となってきた（次項に記載）。

次に、2000～09年の患者発生状況を都道府県別にみると、2007年頃から全国的に患者報告数が多くなり、2008～2009年は再び2000年と同様に、定点あたり報告数が1.0人を越える都道府県が20以上となった（図9）。2010年の状況を見ると、第1～19週までの累積報告数は1,395例であり、2000年以降の同時期までの累積報告数と比較しても、これまで最も多かった2008年の累積報告数を上回っており、都道府県別には図10に示すとおり関東地方からの報告が多い。

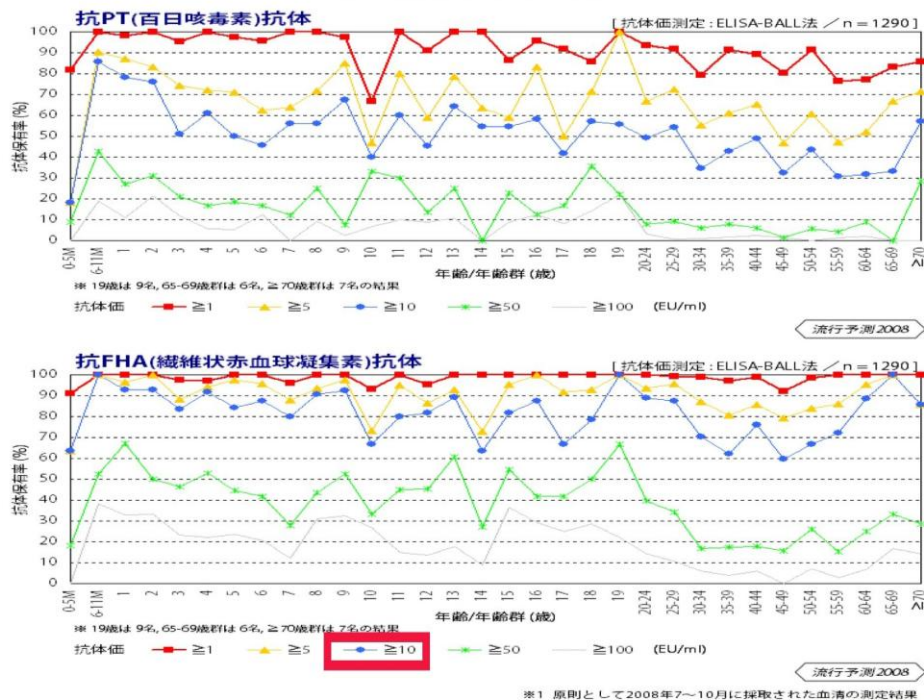


IASR
Infectious Agents Surveillance Report



また、感染症流行予測調査では、5年ごとに国民の百日咳の防御抗原 (PT および FHA) に対する血清中の ELISA 抗体保有状況を調査している。前回 2003 年度の調査から小児のみならず成人を含む全年令層での調査となっているが、直近の調査は、2008 年度である。ワクチンの主成分であり抗原性の異なる PT と FHA に対する抗体が発症および感染防御に働くと考えられている。また、百日咳患児の回復期血清の抗体価下限値から抗体価 10 単位 (EU/ml) が感染防御レベルと推定されていることから、ここでは PT と FHA の抗体価 10 単位以上の保有率について考察を行う。2008 年度調査で、抗 PT 抗体 10EU/ml 以上の保有率は、定期接種が生後 3 か月から開始されることから、乳児期後期で最も高く 90%程度にまで上昇する。しかし、その後年数と共に漸減し、思春期から若年成人層で約 50~60%、それ以上の成人では約 30~50%に低下していた (図 11)。一方、抗 FHA 抗体では 10 代と 30~50 代の年齢層でやや低い、他の年齢群では高いレベルで抗体を保有していた。なお、30 代後半~40 代の年齢層は DTwP ワクチンの接種時期に相当する。

図11 年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況, 2008年^{※1}
～ 2008年度感染症流行予測調査より ～



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

感染症発生動向調査では成人層の実態が把握困難であること、予防接種歴や重症化例・死亡例の把握が困難であることから、国立感染症研究所感染症情報センターでは、これらの実態をより明らかにすることを目的として、2008年5月から「百日咳DB：全国の百日咳発生状況」(<http://idsc.nih.go.jp/disease/pertussis/pertu-db.html>)を立ち上げ、2008年5月8日から、感染症発生動向調査とは別に解析を行っている。本報告は、百日咳を診断した医師による自発的な登録とし、登録の基準は、臨床的特徴、症状・所見から百日咳が疑われ、かつ下記のア及びイを満たすものとした。

ア. 2週間以上持続する咳嗽、イ. 以下のいずれかの要件のうち少なくとも1つを満たすもの

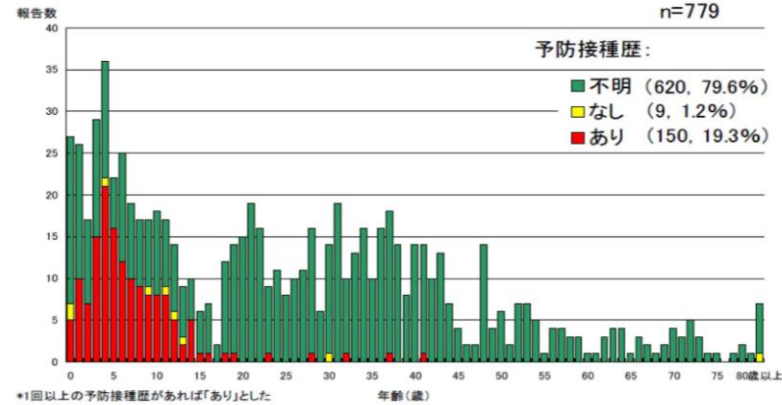
- ① スタッカート及びウープを伴う咳嗽発作
- ② 新生児や乳児で、他に明らかな原因がない咳嗽後の嘔吐又は無呼吸発作
- ③ ア及びイの基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ病原体診断や血清学的診断などによって当該疾患と診断されたものとした

データベースへの登録内容は、診断日、発症日（カタル症状あるいは咳の出現日）、症例の性別と年齢、検査依頼の有無、検査方法と結果、ワクチン接種歴、報告基準、転帰等とした。

その結果、2008年5月8日から2010年3月12日までに781例（2008年以前8例、2008年665例、2009年100例、2010年8例）が発症したと登録

され、その後 2 例は百日咳を否定された。男性 327 例、女性 452 例で年齢は 0 歳 1 か月～92 歳（年齢中央値 22 歳）であった（図 1 2）。感染症発生動向調査より 20 代の割合が高く、把握できていない患者の動向や予防接種歴が明らかとなった。予防接種歴は、79.6%が不明、1 回以上の予防接種歴があった者が 19.3%、接種歴無しが 1.2%であった。検査診断は 68.4%で実施されており、そのほとんどが菌凝集素価による単一血清での抗体測定であった（表 4）。この現状は、他項にも述べられるが、今後改善していく必要がある。また、転帰については、追跡調査ではなく医師の自発的な登録によるものであるが、成人層の報告が大半を占めることから、全体の転帰は軽症者が多い。外来で回復が 83.6%、入院で回復が 3.3%、合併症が 0.5%、後遺症を残したり死亡した者は報告されなかった。しかし、乳児で発症した場合の重症度の高さから、まずは患者数を減少させる対策が必要であり、そのためには、検査診断体制の充実と成人層を含めたサーベイランスの強化と、成人の患者数を減少させるための予防接種施策が必要である。

図12 年齢別予防接種歴別報告数分布：2008年5月8日～2010年3月12日報告



「百日咳DB:全国の百日咳発生状況」より

表4 検査診断の有無とその内容：2008年5月8日～2010年3月12日報告

検査依頼あり：あり533(68.4%) なし246(31.6%)

		実施件数	陽性/検出件数
菌分離		121	6
菌凝集素価	ペア血清	34	27
	シングル血清	390	355
抗PT抗体・ 抗FHA抗体	ペア血清	2	2
	シングル血清	111	98
遺伝子検査(PCR, LAMP)		101	82
その他(詳細不明)		6	6

「百日咳DB:全国の百日咳発生状況」より

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

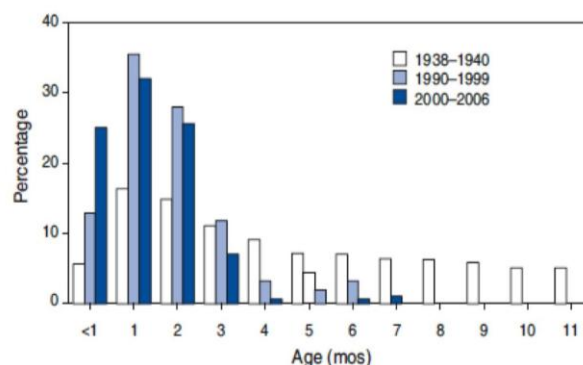
わが国で世界に先駆け開発された DTaP ワクチンの乳幼児への接種効果⁴⁵⁾は確認されており、年長児や成人への接種により青年・成人層の感染防御が期待できる。年長児・成人の百日咳は、周囲の乳幼児への感染源となることが指摘されてきた⁴⁶⁾。表5にこれまでわが国で報告された重症百日咳を示した。多くは生後3か月未満の発症で、感染源は家族内が多い。わが国の DTaP ワクチン接種は生後3か月から開始される。このような乳児期早期の重症化や死亡を防ぐには、周囲の同胞や両親、医療従事者などへのワクチン接種による感染防止対策が必要である。年長児・成人への接種が、致死率の高い生後3か月未満児への感染が抑制でき、集団効果 (herd immunity) も期待できる。図13には Tdap 導入前と導入後の米国での乳児死亡数の推移を示した⁴⁷⁾。

表5 国内の劇症型百日咳報告例

症例	月齢	入院時 WBC数	MOF	肺高血圧	体外循環	在院日数	感染経路	ワクチン	予後
1	1	85,700	+	+	+	26	家族	未	死亡
2	1	132,000	+	+	+	35		未	死亡
3	1	106,000	+	+	+	18		未	死亡
4	1	110,000	-	+	+	16		未	死亡
5	3	110,000	+	+	+	52		未	死亡
6	<2	95,300	+	+	-	168	家族	未	死亡
7	<2	89,000	+	+	-	9	家族	未	死亡
8	<2	63,000	-	+	-	10	家族	未	死亡
9	1	95,000	+	+	+	19	家族	未	生存
10	6	139,000	+	+	+	70	家族	未	生存(後遺症)
11	3	143,200	+	-	-	180以上	家族	未	生存(後遺症)

(空欄は記載なし)

図13 Proportion of reported infant pertussis deaths, by age—United States, 1938–1940,* 1990–1999,† and 2000–2006§



* Source: Sako W, Treuting WL, Witt DB, Nichamin SJ. Early immunization against pertussis with alum precipitated vaccine. JAMA 1945;127:379–84. N = 7,123 reported infant pertussis deaths.

† Source: Vitek GR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. Pediatr Infect Dis J 2003; 22:628–34. N = 93 reported infant pertussis deaths.

§ Source: CDC, unpublished data, 2007. N = 145 reported infant pertussis deaths.

（２）医療経済学的な観点

乳児期に加えての 10 歳以上での百日せきワクチン予防接種に関する費用対効果分析は、日本では行われていないものの諸外国では行われている。アメリカでは接種対象者を 10～19 歳、20 歳以上、1 歳未満の子供のいる保護者、20 歳以上の医療従事者等の 7 グループで検討し、10～19 歳での接種が最も費用対効果的で、便益費用比^{注)}はワクチン代を 15 ドルとすると 2.46 と推定される^{48,49)}。また別の研究では 11 歳での接種が費用対効果的であり便益費用比で 2.06 と推定される⁴⁸⁾。他方で 11～18 歳での接種の費用対効果は乳幼児への集団免疫の効果に強く依存するとする報告もある⁵⁰⁾。つまり、乳幼児への集団免疫効果によって 20%乳幼児罹患を抑制できれば費用対効果的で便益費用比は 1.81、35%抑制できれば便益費用比は 4.67 と非常に高い。反面 5%しか抑制できなければ乳幼児の感染、治療への医療費の削減額は、11～18 歳での接種にかかる費用を下回る。イギリスでもほぼ同様に 15 歳での接種による乳幼児への集団免疫の効果が 40%以上（つまり、乳幼児の罹患が 4 割以上削減される）であれば、費用対効果的であるとされているが、逆に集団免疫効果が 40%以下であれば費用対効果的ではないとしている。また 4 歳での接種の方が 15 歳での接種より費用対効果的とされている⁵¹⁾。乳幼児への集団免疫効果がどの程度であるかについてはまだ明らかにされていない。

これらの諸外国の結果をもって日本においても費用対効果が優れているという結論は短絡的であり、ワクチン代や罹患率等、日本での状況に応じて行う必要がある。特に百日咳の場合には乳幼児への集団免疫効果がどの程度であるかが非常に重要なパラメーターになるが、これは兄弟の人数や接触頻度といった文化や習慣に強く依存すると予想される。アメリカやイギリスにおいてもその推定すらなされていないのが現状であるが、日本においても検討する必要がある。

ちなみに他の定期接種が検討されているワクチンでの便益費用比は、日本では水痘が 4 以上、ムンプスが 5.2、Hib が 0.25～2.08、HPV が 1.94、PCV7 が 1.08 とされている⁵²⁻⁵⁵⁾。したがって米国での 10 歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比は、日本での水痘、ムンプスよりは劣り、Hib や HPV とほぼ同等、PCV7 より優れている、という関係になる。日本のワクチンは欧米のワクチンとは異なるため単純な比較はできないが、日本においても 10 歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比が米国と同程度と仮定すれば、この順番で定期接種化が費用対効果的に推奨される。日本のワクチンでの有効性、安全性、疫学、特に乳幼児への集団免疫効果を検討し、日本における 10 歳以上での百日せきワクチン予防接種の便益費用比を検討する必要がある。

注：便益費用比とは、費用対効果分析における評価指標で、政策（今の場合予防接種の定期接種化）実施にかかる費用に対する効果、つまり政策の収益率である。便益費用比が 1 以上であればその政策にかかる費用以上に社会が豊かになっていることを意味し、政策的に推奨される。一般に政策が複数ある場合には、一定の予算内で、便益費用比が高い政策から実施することによって社会を最も豊かにすることができるので、便益費用比の高い政策から順に実施が推奨される。

(3) 諸外国等の状況

欧米では、乳幼児用の DTaP ワクチンからジフテリア、百日咳抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン (Tdap) が開発され、欧米を中心に導入されている。各国の接種プログラムを表 6 に示した。オーストラリアでは、高校生の予防接種プログラムに組み込まれ、10 歳代の百日咳罹患率は減少し、有効率は 78%と報告されている (図 14)。米国での年齢別患者数を図 15 に示した。米国では、わが国と同じく 11~12 歳児に百日咳抗原を含まない DT 二種混合ワクチンを接種していた。2005 年から DT に替わり、百日咳抗原を含んだ Tdap が導入された。接種率が上昇しはじめ、10 歳代および 20 歳以上の患者数減少 (直接効果) だけでなく、1 歳未満の患者数減少 (間接効果) が認められはじめている⁵⁶⁾。

表6 各国における乳児期の初回接種および
幼児期以降の追加接種スケジュール

	Primary series (age month)	Childhood/adolescent boosters (age years)
Australia	2, 4, 6 か月 DTaP	4歳:DTaP, 15-17歳:dTap
Austria	2, 4, 6 か月 DTaP	1-2歳:DTaP, 13-16歳:dTap
Canada	2, 3, 4か月 DTaP	1.5歳, 4-6歳: DTaP, 前思春期/思春期:dTap†
France	2, 4, 6 か月 DTaP	16-18か月:DTaP, 11-13歳:DTaP, 16-18歳: dT
Germany	2, 4, 6 か月 DTaP	11-14か月:DTaP, 5-6歳:pa, 9-17歳: dTap-IPV
Switzerland	2, 4, 6 か月 DTaP	15-24か月 および 4-7歳:DTaP, 11-15歳:dTap‡
USA	2, 4, 6 か月 DTaP	15-18か月 および 4-6歳:DTaP, 11-12歳: dTap §

†provided subjects have not previously received pa; ‡If 4th and/or 5th DTaP dose missed;

§ dTap is also recommended for adolescents 13-18 years of age who have completed the recommended childhood DTaP vaccination series, but who have missed the scheduled dTap booster dose at 11-12 years of age;

¶ Provisional recommendation

1. Frampton & Keating. *BioDrugs* 2006;20:371-89

図14 思春期・成人用Tdap の有効性: Australia

- 2004年 15-17歳を対象にdTpa (*Boostrix™*) を導入
- New South Wales (NSW) and Western Australia (WA):
高校生への予防接種プログラムに
Boostrix™ (11-18-year-olds)
- 百日咳 (罹患率/100,000) の変化

State (age-group)	Pre- <i>Boostrix™</i> (1999-2003)	Post- <i>Boostrix™</i> (2005)
NSW + WA (10-19 years) ¹	85.7	37.2
NSW (12-17 years) ²	124	40.4

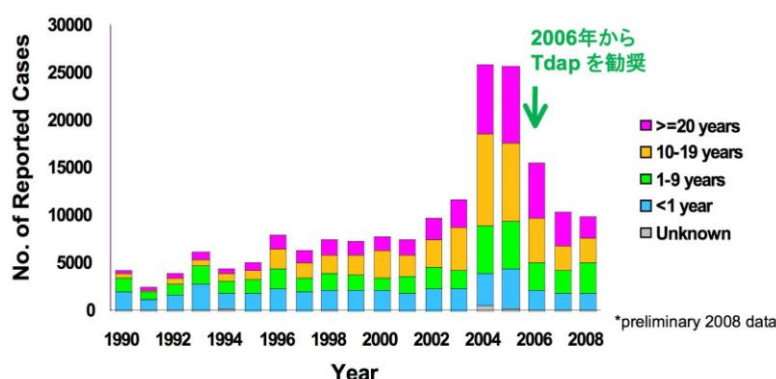
- dTpa の有効率 (NSW): 78.0% (95% CI: 60.7-87.6)³
- Preliminary evidence that pertussis boosters can effectively control pertussis in adolescents³

1. Quinn et al. *Commun Dis Intell* 2007;31:205-15

2. Viney et al. *NSW Public Health Bulletin* 2007;18:55-61

3. Rankin et al. *J Infect Dis Med Microbiol* 2006;17:373

図15 米国における年齢別百日咳報告数 1990-2008*



Skoff T.H. et al. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis Trends from 1990-2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. National Immunization Conference Dallas, TX April 1, 2009

3. ワクチン製剤の現状と安全性

(1) ワクチンの種類等

欧米を中心に世界各国で接種されている Tdap には、適応年齢が異なる 2 種類のワクチンがある。Adacel は Sanofi pasteur 社から提供され、11～64 歳までの思春期・成人に接種できる。Boostrix は GlaxoSmithKline 社から提供され、10～64 歳までの思春期・成人へ接種できる。これら Tdap の抗原組成 (PT、FHA、69 蛋白、Fimbriae) は異なり、特に PT 抗原量に大きな違いが認められる (表 7)。同様に、国内で製造されている DTaP ワクチンの抗原組成も製造所間で差が認められる (11～12 歳児への接種を想定し、接種量 0.2 mL に換算)。

表7 国内DTaP 0.2 ml および海外のTdapの抗原量比較

	DPT/DT(製造所)	PT (μg)	FHA (μg)	69KD	Fimbriae	D(Lf)	T(Lf)
国内(小児用)	DPT0.2mL (K)	3.2	12.8			6.6	1
	DPT0.2mL (B)	9.4	9.4			≤ 6	≤ 1.0
	DPT0.2mL (T)	1.2	13.8	0.6	0.4	6	1
	DPT0.2mL (D)	3.6	12.8	1.2	0.4	6	1
	DPT0.2mL (K)	2.4	20.6	0.4	0.4	6	1
	DT0.1mL					3.2	0.7
海外(成人用)	Adacel	2.5	5	3		2	5
	Boostrix	8	8	2.5		2.5	5

現在、わが国では厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会の主導のもとに 11～12 歳児への DTaP ワクチン接種における免疫原性と安全性が検討されている。2008 年に実施された臨床研究では、国内で製造された DTaP を 11～12 歳児 (555 名) に接種し、免疫原性と安全性について解析が行われた⁵⁷⁾。臨床研究では、接種量として DT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5 mL の 3 群が検討され、DTaP 0.2 mL と DTaP 0.5 mL で十分な百日咳抗体価の上昇が認めら

れている（表8）。表7で示したようにわが国の各製造メーカーで百日咳の抗原成分に差が認められ、接種後の平均抗体価は各抗原成分の差を反映して製造所毎に差は認められるが、どの製造所のワクチンでも感染防御レベル以上の抗体の陽転率には差が認められなかった。

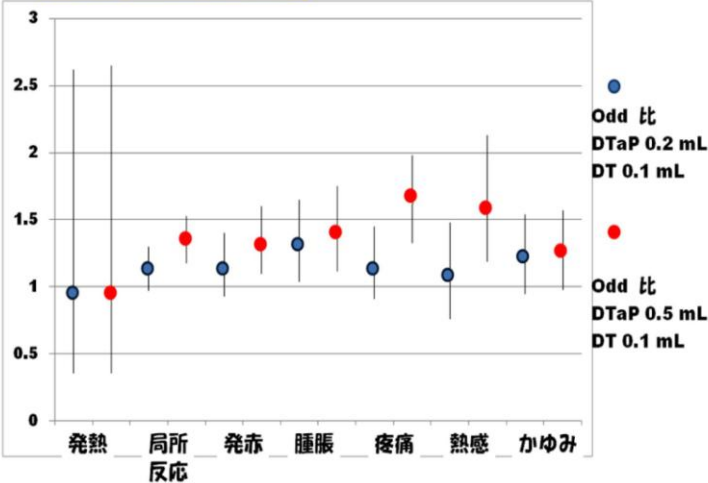
一方、安全性に関しては、発熱などの全身反応の出現率に接種量との相関は認められていない。ただし、疼痛、熱感などといった局所反応は0.5 mL接種で出現頻度が高くなる傾向（1.6 倍）が認められている（図16）。臨床試験の総括として、現行の2期定期接種（DT 0.1 mL接種）をDTaP（0.2 mL接種）に変更しても、これまでと同等の安全性と百日咳に対する有効な免疫原性が得られるものと結論付けられている。

表8 接種前後の平均抗体価

	DT 0.1ml		DPT 0.2ml		DPT 0.5ml	
	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)	接種前GMT (95% CI)	接種後GMT (95% CI)
抗PT抗体	10.8 (6.38-18.29)	13.93 (8.98-21.61)	12.11 (9.21-15.94)	89.05 (70.54-112.41)	10.88 (8.27-14.32)	102.74 (82.91-127.32)
抗FHA抗体	24.92 (16.34-38.00)	31.2 (22.43-43.42)	33.73 (27.32-41.64)	252.82 (214.29-298.27)	25.83 (20.67-32.28)	302.06 (254.2-358.93)
凝集素(東浜)	31.5 (17.90-55.41)	38.13 (21.80-66.69)	44.16 (32.88-59.32)	179.95 (131.33-246.55)	33.93 (25.22-45.66)	188.01 (136.16-259.61)
凝集素(山口)	10 (7.13-14.02)	10.49 (7.49-14.70)	12.48 (10.05-15.49)	17.89 (14.12-22.66)	11.18 (9.30-13.45)	16.13 (12.98-20.05)
抗D抗体	0.23 (0.11-0.47)	40.14 (28.28-56.96)	0.22 (0.17-0.30)	45.17 (35.59-57.32)	0.16 (0.12-0.24)	46.78 (35.73-61.24)
抗T抗体	0.47 (0.28-0.81)	20.96 (13.37-32.84)	0.87 (0.70-1.09)	18.02 (14.90-21.80)	0.59 (0.44-0.79)	27.12 (22.79-32.27)

岡田賢司、中山哲夫、神谷齊他、沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験— (DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷班、岡部班); 2009.

図16 有害事象の出現頻度の比



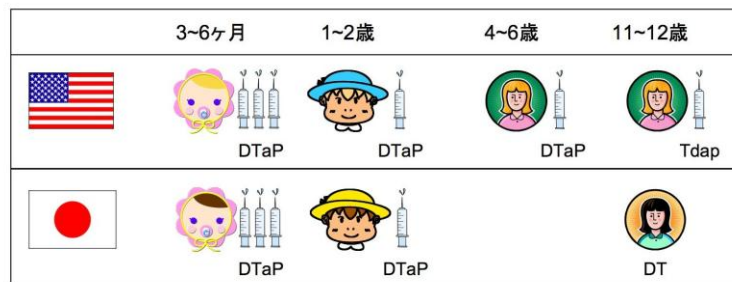
岡田賢司、中山哲夫、神谷齊他、沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験— (DT)接種時期におけるDTaP接種の安全性と免疫原性の検討(神谷班、岡部班); 2009.

(2) ワクチンの特性

現在、わが国で用いられている百日せきワクチンは副反応を引き起こす菌体成分（エンドトキシンなど）を除いた精製ワクチンであり、百日咳菌 I 相菌東浜株の培養上清から分離精製されている⁵⁸⁾。精製百日せきワクチンは全菌体ワクチンに比較して高い安全性が確認されており、ワクチン接種後の副反応、特に発赤・発熱が著しく軽減された^{59,60)}。過去に実施された野外臨床試験では、全菌体ワクチンによる発熱（ $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ）が接種者の 41% に認められたのに対し、精製ワクチンでは 4.3～7.2% にまで減少した。なお、わが国で開発された精製百日せきワクチンは 1990 年代後半から海外でも導入され、現在多くの先進国でその接種が行われている。

米国では「大人から子ども」への感染防止を目的に、2005 年に青年・成人用ジフテリア・百日せき・破傷風三種混合ワクチン（Tdap）の使用を認可した。Tdap の導入により、米国では 12 歳までに DTaP が 5 回、Tdap が 1 回接種されることになった（図 17）。一方、わが国では 3 歳までに DTaP が 4 回接種されるのみであり、現在ワクチン接種プログラムの見直し、すなわち 11～12 歳児への DTaP 追加接種が検討されている。

図 17 米国と日本における百日せきワクチンの接種スケジュールの違い



(3) 需要と供給の見込み

多くの先進国で百日せきワクチンは成人までに 5～6 回接種されるのに対し、日本では 2 歳までに 4 回接種されるのみである。そのため、わが国では 11～12 歳児への DTaP ワクチンの 2 期追加接種が検討されている。現在 11～12 歳児には定期接種として DT ワクチンが接種されており、DT ワクチンを DTaP ワクチンに置き換えるならば現行の DT ワクチンと等しい需要と供給が見込まれる。

参考文献

1. Birkebaek NH. *Bordetella pertussis* in the aetiology of chronic cough in adults. Diagnostic methods and clinic. Dan Med Bull 2001;48:77-80.
2. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. N Engl J Med 2005;352:1215-1222.
3. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. Lancet Infect Dis 2002;2:744-750.
4. Andrews R, Herceg A, Roberts C. Pertussis notifications in Australia, 1991 to 1997. Commun Dis Intell 1997;21:145-148.
5. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. Emerg Infect Dis 2000;6:348-357.
6. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. BMC Infect Dis 2009;9:22.
7. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. JAMA 2003;290:2968-2975.
8. 病原微生物検出情報 IASR. 香川大学における百日咳集団感染事例. 2008;29(3):68-69.
9. 病原微生物検出情報 IASR. 高知大学医学部および附属病院における百日咳集団発生事例. 2008;29(3):70-71.
10. 病原微生物検出情報 IASR. 青森県の消防署における百日咳集団感染事例について. 2008;29(3):71-73.
11. Han HJ, Kamachi K, Okada K, Toyoizumi-Ajisaka H, Sasaki Y, Arakawa Y. Antigenic variation in *Bordetella pertussis* isolates recovered from adults and children in Japan. Vaccine 2008;26:1530-1534.
12. Antila M, He Q, de Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. J Med Microbiol 2006;55:1043-1051.
13. Geertsens R, Kaeppli F, Sterk-Kuzmanovic N, Andrasevic S, Anic-Milic T, Dobec M. A multiplex PCR assay for the detection of respiratory bacteria in nasopharyngeal smears from children with acute respiratory disease. Scand J Infect Dis 2007;39:769-774.
14. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, Jamieson F, Drews SJ. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with Pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. J Clin Microbiol 2010;48:1435-1437.
15. 病原微生物検出情報 IASR. 2008 年の百日咳流行におけるパラ百日咳菌と百日咳菌の検出状況. 2009;30(4):100-101.
16. 岡部信彦. 平成 20 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「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」：わが国の咳嗽成人患者を対象とした百日咳保菌率調査; 2009.
17. 病原微生物検出情報 IASR. 成人持続咳嗽（2 週間以上）患者における LAMP 法による百日咳菌抗原遺伝子陽性率と臨床像. 2008;29(3):75-77.

- 1 18. 病原微生物検出情報 IASR. 成人の百日咳 : 乳幼児との違い. 2005;26(3):66-67.
- 2 19. National Center for Immunization and Respiratory Diseases DoBD. Infectious
- 3 Disease information: Pertussis
- 4 (http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/pertussis_thtm).
- 5 20. CDC. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood
- 6 culture--Minnesota, 2003. In: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004/02/26 ed;
- 7 2004;131-132.
- 8 21. Janda WM, Santos E, Stevens J, Celig D, Terrile L, Schreckenberger PC.
- 9 Unexpected isolation of *Bordetella pertussis* from a blood culture. J Clin Microbiol
- 10 1994;32:2851-2853.
- 11 22. Troseid M, Jonassen TO, Steinbakk M. Isolation of *Bordetella pertussis* in blood
- 12 culture from a patient with multiple myeloma. J Infect 2006;52:e11-13.
- 13 23. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the
- 14 household: how to protect young infants. Clin Infect Dis 2010;50:1339-1345.
- 15 24. Raymond J, Armengaud JB, Cosnes-Lambe C, et al. Pertussis in young infants:
- 16 apnoea and intra-familial infection. Clin Microbiol Infect 2007;13:172-175.
- 17 25. He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella* infections in
- 18 vaccinated children: effects of bacterial number in the nasopharynx and patient age.
- 19 Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:534-536.
- 20 26. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, Azuma M, Kobayashi K. An epidemic of a
- 21 pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J
- 22 1999;18:271-275.
- 23 27. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals, WHO: Laboratory manual for the
- 24 diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis/Bordetella*
- 25 *parapertussis* (http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_0414_engpdf) 2004.
- 26 28. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for
- 27 detection of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine
- 28 laboratory conditions. J Med Microbiol 2004;53:749-754.
- 29 29. Fry NK, Duncan J, Wagner K, et al. Role of PCR in the diagnosis of pertussis
- 30 infection in infants: 5 years' experience of provision of a same-day real-time PCR
- 31 service in England and Wales from 2002 to 2007. J Med Microbiol
- 32 2009;58:1023-1029.
- 33 30. Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Toda K, et al. Development and evaluation of a
- 34 loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella*
- 35 *pertussis* infection. J Clin Microbiol 2006;44:1899-1902.
- 36 31. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, et al. Real-time PCR measurement of
- 37 persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during
- 38 antibiotic treatment of young children with pertussis. J Clin Microbiol
- 39 2008;46:3636-3638.
- 40 32. Wilson KE, Cassiday PK, Popovic T, Sanden GN. *Bordetella pertussis* isolates with
- 41 a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. J Clin Microbiol
- 42 2002;40:2942-2944.
- 43 33. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shimizu K, et al. Emergence of quinolone-resistant
- 44 *Bordetella pertussis* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:3147-3149.
- 45 34. CDC. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced
- 46 diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep
- 47 2009;58.

35. Bassinet L, Matrat M, Njamkepo E, Aberrane S, Housset B, Guiso N. Nosocomial pertussis outbreak among adult patients and healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:995-997.
36. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis* 2006;42:981-988.
37. CDC. Outbreaks of pertussis associated with hospitals—Kentucky, Pennsylvania, and Oregon, 2003. . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54.
38. 病原微生物検出情報 IASR. 2008;29(3):68-73.
39. Nakamura Y, Kamachi, K., Toyozumi-Ajisaka, H., Otsuka, N., Saito, R., Tsuruoka, J., Katsuta, T., Nakajima, N., Okada, K., Kato, T., Arakawa, Y. Marked difference in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs between adults and children. . *Clin Microbiol Infect*;in press.
40. 病原微生物検出情報 IASR. 百日咳集団発生事例. 2005;26(3):64-66.
41. 病原微生物検出情報 IASR. 2005;26(3):69-70.
42. 病原微生物検出情報 IASR. 日本における百日咳抗原変異株の出現状況. 2005;26(3):63-64.
43. 病原微生物検出情報 IASR. 各種抗菌薬に対する百日咳菌の感受性. 2005;26(3):68-69.
44. Kimura M. Japanese clinical experiences with acellular pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 1991;73:5-9.
45. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiol Infect* 2009;137:124-130.
46. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-989.
47. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-51.
48. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005;115:1675-1684.
49. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:20-28.
50. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S75-82.
51. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2002;20:1316-1330.
52. 菅原民枝、大日康史他. 「ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析」. *感染症学雑誌* 2007;81:555-561.
53. 菅原民枝、大日康史他. 「水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析」. *感染症学雑誌* 2006;80:212-219.
54. 大日康史、菅原民枝. 平成 19 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「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」(研究代表者：岡部信彦)：Hib ワクチン予防接種の費用対効果分析; 2008.
55. 大日康史. 「予防接種の費用対効果分析」. 臨床検査 2010;近刊.
56. Skoff TH, Brown K, Cohn A, al e. Where Has All the Pertussis Gone? Pertussis Trends from 1990-2008 and the Potential Early Impact of Tdap Vaccination. . National Immunization Conference, Dallas, TX, April 1 2009.
57. 岡田賢司、中山哲夫、神谷齊他. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験— (DT)接種時期における DTaP 接種の安全性と免疫原性の検討: 厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 「ワクチン戦略による麻疹および先天性風疹症候群の排除、およびワクチンで予防可能疾患の疫学並びにワクチンの有用性に関する基礎的臨床的研究」(研究代表者 岡部信彦)：沈降精製百日せきジフテリア破傷風ワクチン(DTaP)の追加接種臨床試験— (DT)接種時期における DTaP 接種の安全性と免疫原性の検討; 2009.
58. Kamachi K, Fukuda T, Han HJ, et al. Genetic verification of *Bordetella pertussis* seed strains used for production of Japanese acellular pertussis vaccines. Biologicals 2010;38:290-293.
59. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. N Engl J Med 1996;334:341-348.
60. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. N Engl J Med 1996;334:349-355.

- 1 <作 成>
2 国立感染症研究所 細菌第二部
3 蒲地一成 室長
4 荒川宜親 部長
5
6 国立感染症研究所 感染症情報センター
7 多屋馨子 室長
8 大日康史 主任研究官
9 岡部信彦 センター長
10
11 国立病院機構福岡病院
12 岡田賢司 統括診療部長
13
14 <協 力>
15 国立感染症研究所 感染症情報センター
16 山下和予 主任研究官
17 安井良則 主任研究官
18 菅原民枝 研究員
19 佐藤 弘 研究員
20
21 予防接種推進専門協議会