

百日せきワクチン ファクトシート
平成29（2017）年2月10日

国立感染症研究所

百日せきワクチン ファクトシートの要約

背景

百日咳はワクチンで予防可能な疾患（Vaccine Preventable Diseases, VPD）の一つである。現在多くの先進国で百日咳の再興が認められているが、日本でも 2000 年以降、青年・成人患者の報告数が増加しており、また、局地的で散発的な発生も確認されている。現在多くの先進国では百日咳対策として青年・成人層への百日せきワクチンの追加接種が行われており、妊婦への接種が実施されている国もある。

2016 年 2 月に一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、阪大微研）が製造する「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」(DTaP) の製造販売承認書の変更が行われ、乳幼児期に 3 回又は 4 回接種された 11～13 歳未満の小児、さらに青年・成人層における追加接種が可能となった。

疾患の特性

百日咳の主な原因菌は百日咳菌であり、乾性咳嗽や発作性の咳を引き起こす。百日咳は特にワクチン未接種の乳幼児が罹患すると重篤化し易く、0 歳で発症すると半数以上が呼吸管理のため入院加療となっているとの報告がある。また、百日咳は家族内感染により、小児から母親、同胞に容易に感染する。国内では特異性の高い検査法として百日咳菌 LAMP 法（loop-mediated isothermal amplification）が開発された。早期診断に有用とされ、2016 年 11 月から健康保険適用となった。

国内の疫学情報

百日咳は感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点把握疾患であり、全国約 3,000 箇所の小児科定点から毎週、年齢別・性別に患者数が報告されている。国内では 1981 年に DTaP が導入されたが、1982～83 年には 4～5 月と 8～9 月に患者報告数が増加した。その後減少し、2001 年以降は流行を示す季節性のピークは不明瞭になった。2007 年前半には毎週の定点当たり報告数が 0.03 未満となり、1982～1983 年の約 10 分の 1 に減少した。報告患者の年齢分布は、2000 年代の初期は 0 歳が約 45% で、5 歳以下が全体の約 85% を占めた。その後、乳幼児の報告割合は減少し、2010 年には 20 歳以上が 48.2% と最も多くなり、その後減少して 2015 年の 20 歳以上の割合は 25% となった。2005～2015 年の 0 歳の患者報告数は年平均 530 人（335～810 人）であった。現行の感染症発生動向調査の届出は小児科定点からであり、成人の患者数は正確に把握できていない。また、臨床診断による届出のため、百日咳菌以外の病原体による患者が含まれている可能性がある。

2009～2013 年に実施された 15 歳未満の百日咳入院例についての後方視的調査では、0 歳が 86% で、死亡例の報告はなかった。また、入院率は 5 歳未満で 11.8/10 万人年であり、全国の年間入院患者数は 618 人と推定された。推定感染源は、同胞（21.9%）、母

親（12.0%）、父親（12.0%）の順であった。

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（以下、PT、FHA）に対する血清中のELISA抗体保有状況を調査している。2013年度調査では、百日咳の発症防御レベルである抗PT抗体10 EU/mL以上の保有率は、0歳後半で最も高く90%以上であった。その後、5歳頃まで漸減し、その後徐々に上昇した。

海外の疫学情報

世界保健機関（WHO）によると、過去20年間の患者数の推移は2005年頃からやや増加傾向にある。米国では、6歳までに百日せき含有ワクチンを5回接種することが推奨されてきたが、2004年頃から百日咳患者の年齢分布が10代以降へとシフトし、青年、成人層における百日咳患者が増加した。百日咳に対する免疫増強効果を目的として、米国では、2005年にTdapの使用を認可し、同年に米国予防接種諮問委員会（ACIP）が11～18歳への接種を推奨したが、接種2～3年後には患者数の増加が認められた。ACIPは、ハイリスクである乳児を守るために、妊婦、乳児の世話をしている機会がある成人、医療従事者へのTdapを推奨した。

予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性等

（免疫原性）

阪大微研製のDTaP 0.5 mLを11歳以上13歳未満の健康小児233人に接種した臨床試験では、ブースター反応率はPT、FHAに対してそれぞれ91%（86.5～94.4%）、91.5%（87.0～94.8%）であった。国産のDTaPは米国のTdapと比べ、含まれるジフテリア抗原量が多いため、小児接種量0.5 mLを成人に接種すると、局所反応が強く出現する可能性があることから、成人にDTaP 0.2 mLを皮下接種し、接種前及び接種約4週後に抗PT、FHA抗体価を測定したところ、ともに有意な上昇が認められた。また、11歳以上13歳未満の小児に国産のDT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5 mLを接種したところ、DTaP 0.2 mLとDTaP 0.5 mLの接種4週間後において、百日咳抗体価の上昇が認められた。111人の若年成人（平均年齢19.4歳）を対象としてDTaPを0.2 mLと0.5 mLの2群に分けて接種した結果、接種4週間後の抗体上昇は0.5 mL接種群が有意に高かったが、追加効果率はともに100%であった。接種後長期間経過した場合の抗体価の減衰の有無や、減衰しはじめる時期などについては評価できていないことから、11～12歳及び青年・成人層でDTaPを接種した場合、次の追加免疫の必要性については現時点では評価できない。

（期待される効果）

年長児・青年・成人に百日せき含有ワクチンを接種することで、被接種者の発症予防が期待されるとともに、集団免疫効果（herd immunity）により致死率の高い生後3か

月未満児への感染抑制が期待できる。日本では近年、百日せき含有ワクチンの接種開始月齢が早く、かつ接種率が高いことから、0歳で初回免疫3回、1~2歳で追加接種を1回受ける小児が多くなっている。そのため3歳以上で百日せき含有ワクチンの接種を受ける機会がなく、百日咳発症予防に必要とされる10 EU/mL以上の抗PT抗体保有率は5歳になると20%台まで低下する。年長児・青年・成人の百日咳は、周囲の乳幼児への感染源となることから、年長児から成人における百日せき含有ワクチンの必要性が指摘されてきた。近年海外では、妊婦にTdapを接種することで乳児百日咳の予防効果が報告されているが、日本にはTdapが導入されていないことから、第2期(11歳以上13歳未満)のDTトキソイドの代わりにDTaPを用いることで、年長児から青年の百日咳予防に繋がることが期待される。また、DTaPの追加接種には年齢制限が設けられていないことから、定期接種対象年齢以外での接種が可能である。

(安全性)

第1期として3~4回のDTaP接種歴がある11~12歳児445人をDTaP 0.5 mL接種群とDT 0.1 mL接種群にランダムに割り付け、接種から28日後あるいは42日後までに発生した副反応・有害事象の頻度を比較した(阪大微研:CTD5.3.5.1-1:BKD1A試験)。接種部位の局所反応の発現頻度は、DTaP 0.5 mL接種群でやや高かったが、両群で大きな差は認められなかった。重症度別にみると、両群とも軽度か中等度が多かったが、DTaP 0.5 mL接種群では高度な紅斑、腫脹、硬結がDT 0.1 mL接種群より多く認められた。全身反応に関しては、DTaP 0.5 mL接種群で39.0度以上の発熱が1人(0.4%)に認められたが、それ以外は両群とも軽度あるいは中等度であり、自然軽快した。死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

国内外で実施されたDTaP 0.5 mL接種後の検討では、局所反応と発熱が中心であり、いずれも自然軽快していた。

諸外国の導入状況

2014年に発行されたWHOの百日せき含有ワクチン専門家会議資料によると、調査された国では、10代および成人でのDTaP接種は行われておらず、すべてTdapが使用されていた。

目次

1. 百日咳の基本的知見	
(1) はじめに	1
(2) 疾患の特性	1
臨床症状	3
鑑別を要する他の疾患	5
検査法	5
治療法	7
予防法	8
その他	9
(3) 国内の疫学状況	9
患者数	9
重症者数、死亡者数	14
(4) 海外の疫学情報	16
米国	16
オーストラリア	18
英国	19
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性等	
(1) 接種の目的	19
(2) 使用できる製剤（研究開発中の製剤や、海外既承認薬等も含む）	21
日本における百日せき含有ワクチンの歴史	21
使用できる製剤	21
(3) 有効性の観点（疾病抑制効果、免疫原性、持続性、接種スケジュール等）	22
(4) 安全性の観点（副反応の頻度、重篤な副反応等）	24
国内での検討	24
海外での検討	28
(5) 医療経済学的な観点	29
(6) 諸外国の導入状況	30
3. 引用文献	31
4. 執筆担当者	42

1. 百日咳の基本的知見

(1) はじめに

百日咳はワクチンで予防可能な疾患 (Vaccine Preventable Diseases, VPD) の一つであるが、現在多くの先進国で百日咳の再興が認められている。この原因として、百日せきワクチンの免疫効果が4~12年で減衰すること^{1, 2)}、また環境中の百日咳菌が減少しブースター効果が得られなくなったことが挙げられている。日本では2000年以降、青年・成人患者の報告数が増加し、これらの年齢層が重篤化し易い乳児の感染源となっている。現在多くの先進国では新たな百日咳対策として青年・成人層への百日せきワクチンの追加接種や妊婦への接種が行われている。

2010年7月に国立感染症研究所は百日せきワクチンに関するファクトシートを作成した。その後、百日咳に関し新たな科学的知見が集積したことから、現行ファクトシートの更新・追加が必要となった。また、2016年2月に一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、阪大微研)が製造する「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(トリビック®)」(DTaP)の製造販売承認書の変更が行われ、乳幼児期に3回又は4回接種された11歳~13歳未満の小児、さらに青年・成人層における追加接種が可能となった。今回のファクトシート改訂では、日本の百日咳対策の基本資料とすることを目的に、これまでに得られた科学的知見について整理を行った。

(2) 疾患の特性

百日咳は、主にワクチン接種が始まる前の乳児またはワクチン未接種の小児が発症していたが、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³⁻⁵⁾。日本では1948年に百日せきワクチンが導入され、1950年から予防接種法に基づく定期接種になった。その後のワクチンの普及とともに百日咳患者は激減した。しかし、現行の精製百日せきワクチンの免疫持続期間は4~12年とされ^{1, 2)}、多くの先進国で青年・成人患者の増加が認められている⁶⁻¹⁰⁾(図1)。日本では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、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¹¹⁻¹³⁾。2008~2010年には全国的な百日咳流行が発生し、報告患者数のうち青年・成人患者は全体の40.7~52.9%を占めた⁹⁾。また、保育所、小・中学校などでも集団感染事例が認められ、近年では低年齢層を中心とした地域的な流行が散発している¹⁴⁻¹⁹⁾。

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。

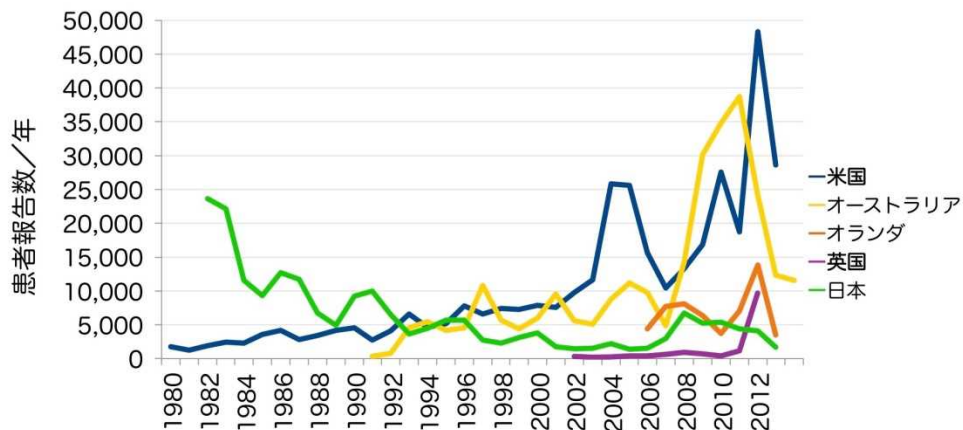


図1．百日咳患者報告数の年次推移．

米国、オーストラリア、オランダ、英国（イングランドおよびウェールズ）および日本の年間報告数を示した。ただし、届出基準やサーベイランスシステムは各国で異なる。日本は全国約 3,000 か所の小児科定点からの報告数。各国保健省等のホームページから作図²⁰⁾。

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百日咳類縁菌^{注)}としてパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) と *Bordetella holmesii* が挙げられる^{21,22)}。ただし、日本の感染症法に基づく医師の届出では、百日咳は「*Bordetella pertussis* によって起こる急性の気道感染症」と定義されている。百日咳菌に比較して、パラ百日咳菌および *B. holmesii* の国内感染例は少ない。米国では百日咳患者のうち 14% がパラ百日咳菌感染とする報告²³⁾があるが、日本での感染割合は 2% 以下である^{24,25)}。一方、*B. holmesii* は国内の百日咳地域流行 (2010~2011 年に宮崎県で発生) で百日咳菌とともに複数の菌株が分離されたが、その後は散発的な発生が認められるだけである^{26,27)}。2013~2014 年の百日咳疑い患者 355 人を対象とした国内病原体調査では、*B. holmesii* 感染者は確認されていない²⁵⁾。百日咳菌と百日咳類縁菌の大きな違いは百日咳毒素 (PT) の産生能にあり、パラ百日咳菌は百日咳毒素遺伝子のプロモーターが機能していないため PT を産生することができない。そのため、パラ百日咳菌は百日咳菌に比較して感染時の症状が軽いとされている。

注) 百日咳類縁菌であるパラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* も百日咳様症状を引き起こすが、患者の臨床症状から百日咳菌と百日咳類縁菌の感染を区別することは困難である。

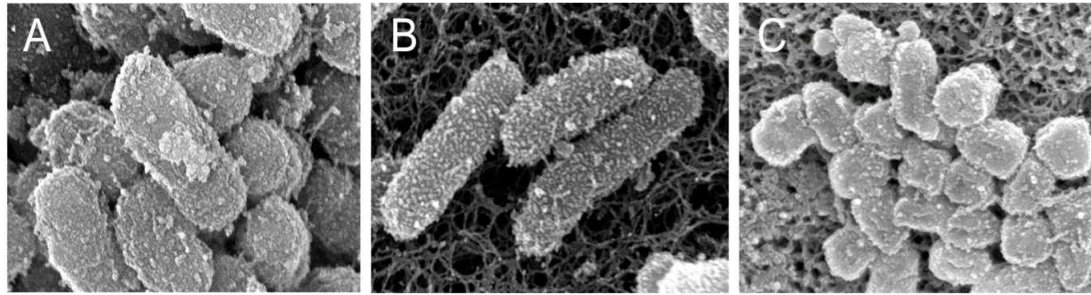


図2 . 百日咳菌と百日咳類縁菌の電子顕微鏡像 . 百日咳菌 (A) , パラ百日咳菌 (B) , *Bordetella holmesii* (C) .

臨床症状

百日咳の潜伏期間は6~20日(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。

ワクチン未接種の乳幼児では、2週間以上の咳以外に連続性の咳(staccato:スタッカート)や特徴的な吸気性笛声(whoop:ウープ)、これら咳嗽発作の繰り返し(レプリゼ)、咳込みによる嘔吐(vomiting)、相対的リンパ球増多が特徴的である。発熱はないかあっても微熱である。咳嗽は夜間に多く、何らかの刺激で咳嗽発作が誘発される。息を詰めて咳込むことから顔面浮腫や眼球結膜出血、点状出血がみられることもある。0歳早期では、無呼吸発作やチアノーゼ、けいれん、呼吸停止から突然死に至る場合もある。合併症として肺炎や脳症が報告されている。

一方、青年・成人の臨床症状は非典型的であり、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(研究代表者 岡部信彦、研究分担者 蒲地一成)の調査では、成人患者の1~5割に吸気性笛声、約5割に周囲の者に咳(家族歴など)が認められている^{28,29)}。

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	文献
長期の咳 (21日以上)	79~97	85	Postels-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 (whoop)	8 ~ 82	38	Trolfors & 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
咳込みによる 嘔吐(vomiting)	17 ~ 65	41	Trolfors & 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

百日咳は特にワクチン未接種の乳幼児が罹患すると重篤化し易く、0 歳で発症すると半数以上が呼吸管理のため入院加療となっているとの報告がある³⁰⁾。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³¹⁾。

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する。初期段階として菌はまず上気道に感染し、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の二次発病率は80%以上とされている³²⁾。百日咳の基本再生産数(R_0 、感受性者の集団において1人の患者が感染させる人数)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海外で数例報告されている³³⁻³⁵⁾。

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同胞は容易に感染する。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^{36,37)}。ワクチン既接種の小児では、有症者の菌量を 1 とすると不顕性感染者の菌量は 0.14 とされ、菌量が症状の強さに影響する可能性が指摘されている³⁸⁾。一方、健常成人における不顕性感染の割合は不明である。

鑑別を要する他の疾患

百日咳と同様の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*) とマイコプラズマ肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae*) が挙げられる^{39,40)}。2013～2014 年に厚生労働省研究班(研究代表者 松井珠乃、研究分担者 蒲地一成)で実施された百日咳病原体調査(リアルタイム PCR 法を用いた遺伝子検査)では、百日咳疑い患者 355 人のうち百日咳菌陽性者が 94 人(26.5%)、パラ百日咳菌陽性者が 4 人(1.1%)、*M. pneumoniae* 陽性者が 2 人(0.6%)、*B. holmesii* 陽性者が 0 人であった^{25,41)}。なお、パラ百日咳菌と *M. pneumoniae* の陽性者はすべて小児(1～9 歳)であった。成人百日咳と診断された症例の中にマイコプラズマ肺炎などが紛れ込んでいる可能性が指摘されるが、現在のところ他疾患の関与は不明である。

また百日咳と鑑別を要するウイルス性疾患としては、ヒトボカウイルス感染症やライノウイルス感染症、ヒトメタニューモウイルス感染症などが挙げられる。

検査法

百日咳の検査診断には菌培養検査、血清学的検査、遺伝子検査がある(表 2)。菌培養検査は特異性に優れるが、感染時に気道に存在する菌量が相対的に多いとされる乳児患者でも 60%以下と低く、ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はより困難である。血清学的検査は世界的に抗百日咳毒素抗体(抗 PT IgG)が測定されるが、世界保健機関 WHO では免疫系が十分に発達していない乳児およびワクチン接種後 1 年未満の患者には適用できないとしている²²⁾。なお、乳児では母親からの移行抗体についても考慮する必要があるとされている。また、2016 年 10 月には百日咳菌の IgA と IgM 抗体を測定する百日咳抗体測定キットが体外診断薬として承認された。一方、遺伝子検査は最も感度の高い検査法であり、世界的にリアルタイム PCR 法が採用されている^{42,43)}。日本では特異性の高い検査法として百日咳菌 LAMP 法(loop-mediated isothermal amplification)が開発され、リアルタイム PCR 法よりも簡便かつ迅速に診断することが可能となっている^{44,45)}。本法を用いた百日咳菌核酸検出用のキットは早期診断に有用とされ⁴⁶⁾、2016 年 11 月から健康保険適用となった。2016 年に、日本小児呼吸器学会・日

本小児感染症学会から百日咳の新しい診断基準と診断のフローチャートがガイドラインとして出された²¹⁾。

表 2 . 日本で実施可能な百日咳菌の検査診断 (2016 年 12 月現在)

検査法	項目 (販売名)	体外診 断薬	健康保 険収載	備考
菌培養検査	培養同定			ボルデジャング寒天培地 ボルデテラ CFDN 寒天培地
血清学的検査	百日咳菌抗体 EIA (百日せき抗体 EIA 「生研」)			抗 PT IgG、抗 FHA IgG
	百日咳抗体測定キット (ノバグノスト 百日咳/IgM、百日咳/IgA)		^a	抗百日咳菌 IgM 抗体 PT と FHA に対する総 IgA 抗体
遺伝子検査	百日咳菌 DNA (Loopamp® 百日咳菌検出試薬キット D)		^b	百日咳菌に特異的

^a検査項目：百日咳菌抗体半定量

^b対象患者は「関連学会が定めるガイドラインの百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者」

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: 以下、米国 CDC という) では、患者の病日により検査法の使い分けを提唱している⁴⁷⁾。菌培養検査の適用は咳嗽出現から 2 週間以内であり、既に抗菌薬投与がされた患者には適用できない (図 3)。一方、遺伝子検査は咳嗽出現から 3 週間以内、乳児やワクチン未接種者では 4 週間以内まで使用することが可能である⁴⁸⁾。血清学的検査は抗 PT IgG 抗体が誘導されるまでに時間がかかるため、急性期と回復期のペア血清で抗体陽転あるいは有意上昇を確認するか、単一血清での検査の場合は咳嗽出現後 2 週間以降からの適用となる。しかし、感染により誘導された抗 PT IgG 抗体は長期間維持されるため、血清学的検査は発症後 8 ~ 12 週まで使用することができる。

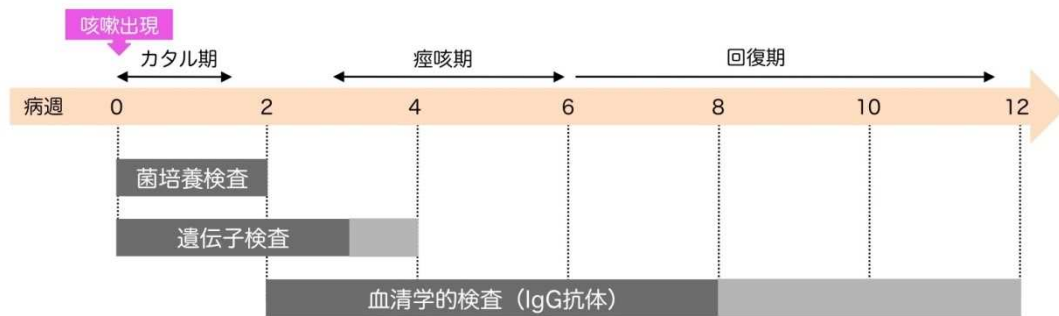


図3．米国 CDC が提唱する百日咳検査の適用タイミング．

国立感染症研究所では百日咳類縁菌（パラ百日咳菌、*B. holmesii*）の遺伝子検査としてマルチプレックスリアルタイム PCR 法と LAMP 法を開発し、地方衛生研究所を対象に検査キット（研究試薬）の供与を行っている^{25,49)}。マルチプレックスリアルタイム PCR 法は4種類の病原体（百日咳菌、パラ百日咳菌、*B. holmesii*、*M. pneumoniae*）を一度に検査することが可能であり、本法を用いた国内病原体調査では百日咳菌の陽性率は生後3か月未満の乳児が49%と最も高く、次いで10代が29%という高値を示した²⁵⁾（図4）。このことから青年層は百日咳菌の易感染者となることが再確認された。

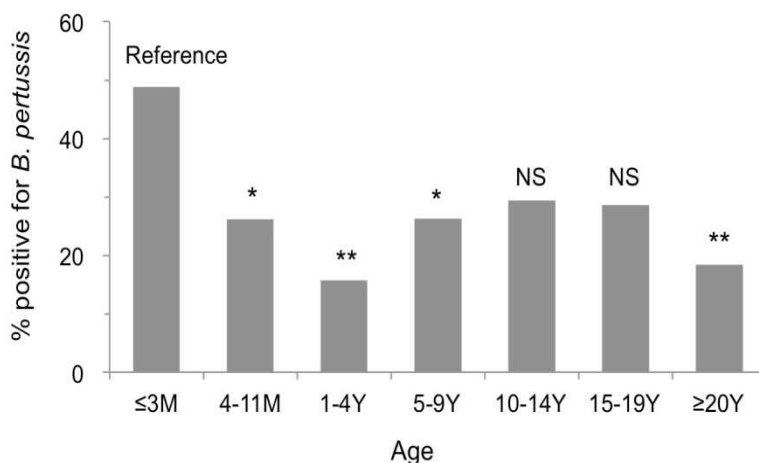


図4．百日咳菌の年齢別陽性率（2013～2014年の国内病原体調査）。百日咳疑い患者355人を対象に遺伝子検査を実施し、年齢別の陽性率を示した（陽性者計93人）²⁵⁾。厚生労働省研究班（研究代表者 松井珠乃、研究分担者 蒲地一成）。

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（発症後3～6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。百日咳治療の第一選択薬はマクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン、クラリスロマシ
ン、エリスロマイシン)とされるが、中国では北京を含む北部でマクロライド耐性百日
咳菌の増加が認められている^{50,51)}。2013~2014年の臨床分離株のうち9割以上がマク
ロライド系抗菌薬に高度耐性(*MIC>256 mg/L)を示し、1株を除き全株に蛋白合成を担
う23SリボソームRNAの遺伝子変異(A2047G)が認められた。日本ではマクロライド
高度耐性菌はいまのところ確認されていないが、今後マクロライド耐性菌については継
続した監視が必要となっている(厚生労働省研究班、研究代表者 宮崎義継、研究分担
者 蒲地一成)⁵²⁾。なお、日本では2000年代にキノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日
咳菌が複数分離されたが、その後キノロンに対する高度耐性菌は確認されていない⁵³⁾。
*MIC (Minimum Inhibitory Concentration : 最小発育阻止濃度)

予防法

百日咳は感染力の強い疾患であり、ワクチン接種による予防が最も効果的である。現
在、日本では生後3か月から沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワク
チン(DTaP-IPV)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(Acellular
pertussis vaccine : aP)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(トキシド)と繊維状赤血球凝集素である。百
日咳毒素は世界で接種されるすべての精製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。近年、マントヒヒを用いた百日咳菌感染モデルが新
たに開発され、精製百日せきワクチンの防御メカニズムが検証された⁵⁴⁾。精製百日せき
ワクチン接種後に百日咳菌に曝露したヒヒをワクチン未接種ヒヒと同じケージ内で飼
育すると、百日咳菌曝露ヒヒ(ワクチン接種ヒヒ)からワクチン未接種ヒヒに百日咳菌
が感染することが報告された⁵⁵⁾。ワクチンを接種した感染ヒヒにも感染が認められたが
症状を示さなかったことから、精製百日せきワクチンは百日咳の発症を予防できるが菌
の感染自体は防げないことが示された。このことから、現行の精製百日せきワクチンは
発症予防に優れるが、感染予防に劣ると考察されている。

沈降精製百日せきワクチンは終生免疫を付与できないため、小児期にワクチン接種を
受けた青年・成人も百日咳に対する感受性者となりえる。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・成人用の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混
合ワクチン(Tdap, 販売名 ADACEL™、BOOSTRIX®)の使用を認可し、その後推奨さ
れた。Tdapは従来の沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(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歳以上である^{56,57)}。米国予防接種諮問委員会(The Advisory Committee on
Immunization Practices: 以下、ACIPという)は、11~18歳の青年(11~12歳が望まし

いとされる)と成人(Tdap 未接種の 19 歳以上)に Tdap の単回接種を推奨している⁵⁷⁾。日本では Tdap の製造販売は承認されていないが、2016 年 2 月に阪大微研が製造する「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DTaP、販売名トリビック®)」の製造販売承認書の一部変更が行われ、成人を含む全年齢層への追加接種が可能となった。

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。海外では百日咳の院内感染予防にマクロライド系抗菌薬の予防投薬が積極的に行われ、感染予防に効果を発揮している⁵⁸⁻⁶⁰⁾。日本では 2007 年に大学等で発生した百日咳集団感染事例において、感染拡大防止を目的に大規模な予防投薬が行われた^{12,61,62)}。ただし、日本では予防投薬は健康保険適用となっていない。

その他

厚生労働省研究班(研究代表者 岡部信彦、研究分担者 蒲地一成)では遷延性咳嗽の成人患者を対象に百日咳菌保菌調査を実施し、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²⁸⁾。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。また、成人と小児における百日咳菌保菌量には有意差が認められ、成人患者の百日咳菌保菌量は小児患者の 250 分の 1 程度と見積もられている⁶³⁾。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。

また、百日咳菌の流行株には遺伝子的な変化が認められ、欧米では百日咳毒素産生量が増加した流行株(*ptxP3* 株)の関与も指摘されている^{64,65)}。日本では 2000 年代から *ptxP3* 株の増加が認められ、2008~2010 年の全国的な百日咳流行では新たな遺伝子型を持つ *ptxP3* 株(遺伝子型 MT27d)の増加が認められている⁹⁾。また、日本を含めた多くの先進国では定着因子パータクチン(Prn)を欠損する百日咳菌が出現している⁶⁶⁻⁶⁸⁾。欧米では 1990 年後半にこれまでの全菌体百日せきワクチンに代わり Prn 抗原を含む精製百日せきワクチンを導入した。新しいワクチンの導入後に Prn 欠損株が出現したことから、精製百日せきワクチンが Prn 欠損株の選択圧となった可能性が議論されている⁶⁹⁾。

(3) 国内の疫学状況

患者数

1999 年 4 月に「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(以下、感染症法という)」⁷⁰⁾が施行され、百日咳は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。感染症発生動向調査に基づく届出基準及び届出のために必要な臨床症状を示す。

<届出基準>

ア．患者（確定例）

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ、届出のために必要な臨床症状により、百日咳患者と診断した場合には、法第14条第2項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

イ．感染症死亡者の死体

指定届出機関の管理者は、当該指定届出機関の医師が、臨床的特徴を有する死体を検察した結果、症状や所見から、百日咳が疑われ、かつ、届出のために必要な臨床症状により、百日咳により死亡したと判断した場合には、法第14条第2項の規定による届出を週単位で、翌週の月曜日に届け出なければならない。

<届出のために必要な臨床症状（ア及びイを満たすもの）>

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

（ア）スタックカート及びウーブを伴う咳嗽発作

（イ）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

感染症法に基づく感染症発生動向調査が開始される以前は、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。百日咳様疾患として報告されていた時期を含む1982～2016年第48週までの患者発生状況を図5に示す。

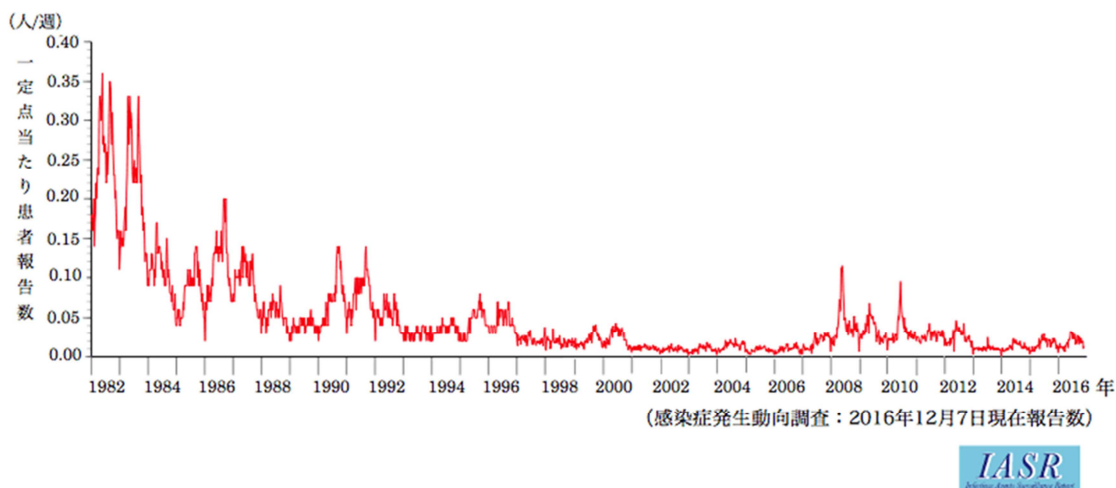


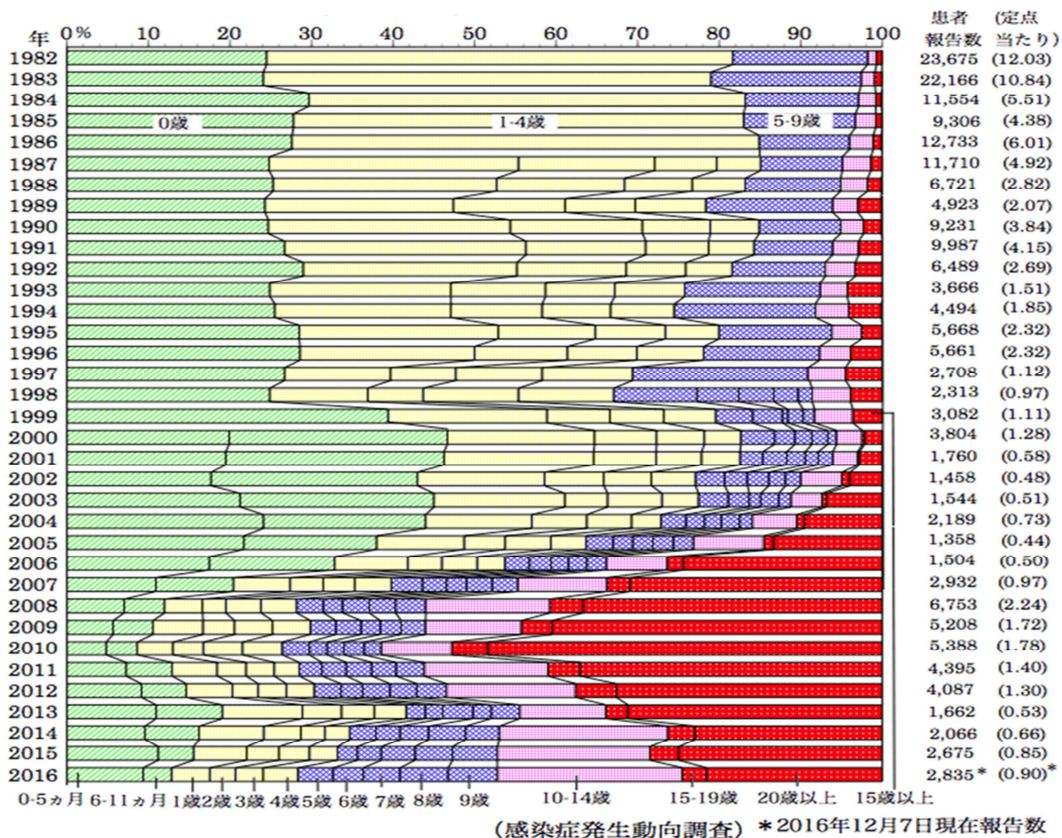
図5.小児科定点当たり百日咳患者報告数週別推移（1982年第1週～2016年第48週）
（2016年12月7日現在）

1981年に現行のDTaPが導入された。1982～83年には4～5月と8～9月にピークが見られたが、その後の患者報告数は着実に減少し、図5に示すように、2001年以降は流行を示す季節性のピークは不明瞭になった。その後、2007年前半までは毎週の定点

当たり報告数が 0.03 未満であり、1982～1983 年の約 10 分の 1 に減少した⁷¹⁾。2007 年には、大学などにおける集団感染事例が複数報告された⁷²⁾。事例によっては、患者数が 200 人を超え、予防投薬、休講などの措置がとられた^{12-13,73)}。2007 年後半から、患者報告数の増加が全国的に認められた結果、2008 年第 22 週に感染症法施行以降では最多の定点当たり報告数 (0.12) が観察され (図 5) 過去と同様に春季をピークとした季節性が 2008～2010 年に認められた。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、由来の異なる百日咳菌が各々の地域で流行した可能性が指摘された^{12-13,73)}。

2010 年第 31 週以降、定点当たり報告数が 0.05 を超える週は見られていないが (図 5) 全国の定点当たり報告数は低値であっても、地域においては百日咳の流行⁷⁴⁾ や集団発生の報告^{75,76)} が散見されている。2016 年は若干の季節性が観察されており、地域レベルでの集団発生の情報が複数認められている⁷⁷⁻⁷⁹⁾。

なお、感染症発生動向調査における報告患者の年齢分布について、1982 年第 1 週から 2016 年第 48 週 (2016 年 12 月 27 日現在) までの状況を示す (図 6) 。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。その後、0 歳児、1 歳児を中心とした乳幼児の報告割合は年々低下がみられた一方で、小児科定点からの報告であるにも関わらず、20 歳以上の割合が増大し、2010 年には 48.2% に達した。その後、20 歳以上の割合はやや減少し、2016 年には 25% となった。なお、年間の比較として 2005～2015 年で小児科定点からの 0 歳児の報告割合については増減があるものの、報告数については平均 530 人 (最小 335～最大 810) と大きな変化を認めていない。



IASR

Infectious Agents Surveillance Report

図6.小児科定点からの百日咳累積報告数年齢別割合年次推移(1982年第1週~2016年第48週(2016年12月7日現在))

感染症発生動向調査(小児科定点把握疾患)の情報をもとに、全国の医療機関を受診した百日咳患者数について、永井ら⁸⁰⁾の方法により推定した。推計数は毎年のNESIDシステム上および厚生労働省研究班報告書(研究代表者 谷口清州、研究分担者 永井正規)に掲載されてきた。2006~2015年の10年間における全国の推計受診患者数の推移を図7に示す。10年間に総計29.4万人の受診患者数が推定され、年当たりの報告数は2006年の1万人(95%信頼区間0.8~1.2万人)から2008年の5.6万人(95%信頼区間4.5~6.7万人)の範囲であった。直近の2015年の全国年間受診患者数は推計1.8万人(95%信頼区間1.3~2.3万人)と報告された。2006~2015年の10年間における推計受診患者の年齢分布を見ると、0~4歳(20.3%)、5~9歳(10.8%)、10~14歳(10.2%)、15歳以上(58.6%)となり、15歳以上の年齢層が多く推計されていたが、小児科定点における把握と推定であることから、成人においては正確に把握されていない。0~4歳の推計は2008年(9千人)、2010年(1万人)を筆頭に、平均6千人であり、大きな変化は認められなかった。直近の2015年(総推計1.8万人)においては0~4歳(27.8%)

5～9歳（16.7%）、10～14歳（16.7%）、15歳以上（38.9%）であった。

ただし、上述の情報において注意すべきは、感染症発生動向調査定点把握の5類感染症としての百日咳の報告は、原則的には、臨床診断による患者数であり、病原体診断に基づくものではない。

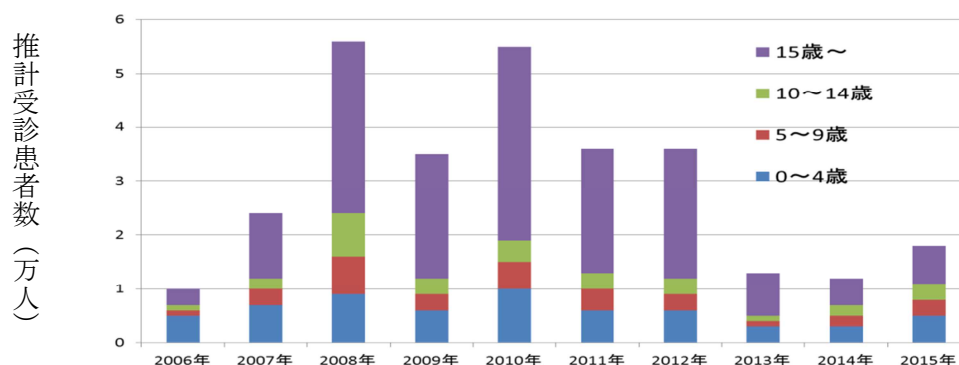
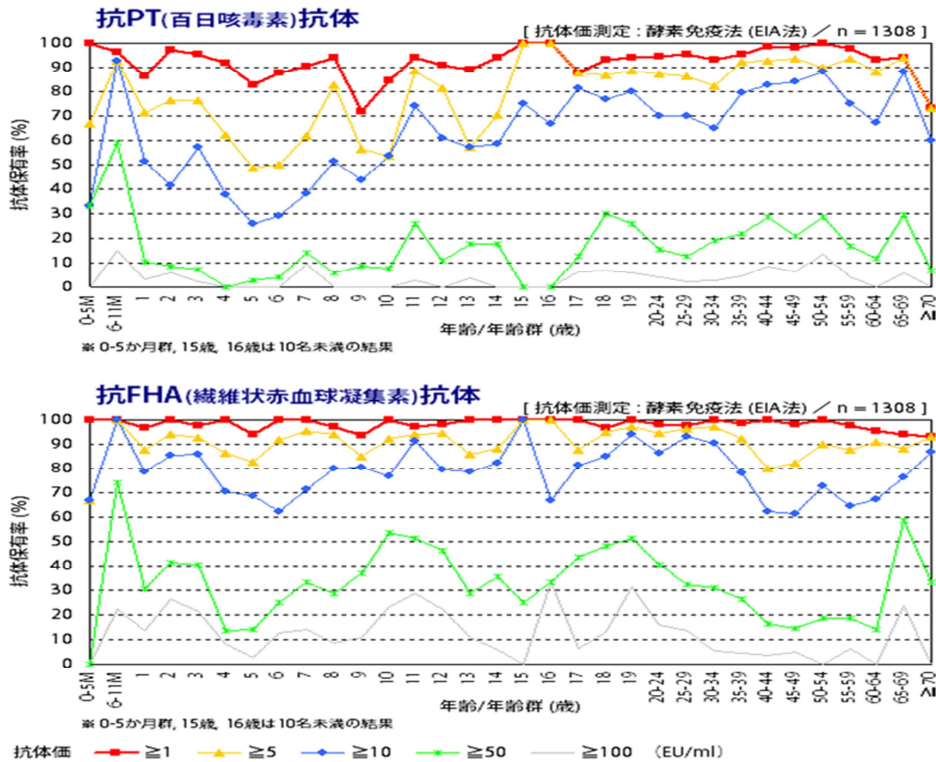


図7. 感染症発生動向調査に基づく全国の百日咳年代別推計受診患者数年次推移（2006～2015年）（単位：万人）

感染症流行予測調査では、5年ごとに百日せきワクチンの主要抗原であるPTおよびFHAに対する国民の血清中EIA抗体保有状況を調査している。特にPTは百日咳の重要な発症防御抗原と考えられている。直近の調査は、2013年度である⁸¹⁾。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）が乳児の発症防御レベルと推定されている。ここではPTとFHAの抗体価10単位（EU）/mL以上の保有率について考察を行う。2013年度調査で、抗PT抗体価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、生後6～11か月で最も高く90%超程度にまで上昇する。その後、5歳頃には20%台まで漸減し、その後徐々に上昇する。百日せき含有ワクチン接種は、国内では標準的には主に2歳代までであることから、この増加は自然感染の可能性が高いと考えられる（図8）。一方、抗FHA抗体は4～10歳までと10代後半、40～60歳の年齢層でやや低いが、他の年齢群では比較的高いレベルで抗体を保有していた。

※1 主に2013年7～9月に採取された血清の測定結果（2014年3月現在暫定値）



流行予測2013

【2013年度百日咳感受性調査実施都道府県】
北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、高知県、福岡県

図8 . 年齢/年齢群別の百日咳抗体保有状況、2013年（感染症流行予測調査より）

重症者数、死亡者数

かつて日本においては、百日咳による死亡者が多数報告されていた。1948年から百日せきワクチンの接種が始まり、1950年から百日せきワクチンが予防接種法に基づく定期接種に導入されたことで、百日咳届出患者数および死者数の着実な減少がみられていた（図9）。1958年の法改正によりジフテリアトキソイドと混合したDP二種混合ワクチンが使われるようになり、さらに1968年からは、破傷風を含めた全菌体型百日せきワクチン（wP）を含む百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DTwP）が定期接種として広く使われるようになった。1970年代から、DTwP接種後に脳症などの重篤な副反応発生が問題となり、死亡例も報告されたことから、当時の厚生省は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ワクチン接種率の低下によって、1976～1981年に全国的な百日咳の流行が発生し、死者数も増加したことが知られる（図9）⁸²⁾。その後、ワクチンの改良が行われ、それまで用いられていた全菌体ワクチン（wP）から無細胞ワクチン（acellular vaccine:aP）が開発された。1981年秋からこのaPを含むDPTワクチン（DTaP）が導入された。

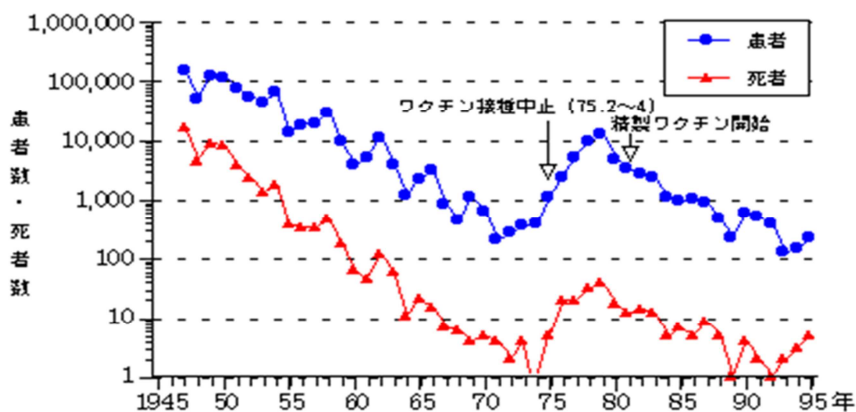


図9 . 百日咳の届出患者数及び死者数の推移、1947～1995年（厚生省伝染病統計・人口動態統計）

現在、感染症発生動向調査では、予防接種歴や重症化例・死亡例の把握が困難である。そこで、百日咳を原因とする死亡数の推移⁸³⁾を人口動態統計から抜粋した。その結果、2006～2015年の10年間については計10人の死亡例が報告され、年推移は図10の通りである。ただし、人口動態統計の情報は過小評価である可能性がある。また、人工呼吸管理を要した乳児重症例の報告が散見されることから⁸⁴⁻⁸⁶⁾、乳児における潜在的な重症者数は少なくない。菅らは⁸⁷⁾、2009～2013年の5年間を対象に6県において15歳未満の百日咳（疑いを含む）入院例について後方視的な調査を実施した（n=465）。うち0歳が86%で、死亡例の報告はなかったが、人工呼吸管理を要した症例は5.3%であった。入院率は5歳未満で11.80/10万人・年、全国の年間入院患者数を618人と推定した。主治医が推定した感染源としては、同胞（21.9%）、母親（12.0%）、父親（12.0%）の順に多かった。乳児の百日咳の重症度の高さから、まずは全体の百日咳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が重要である。

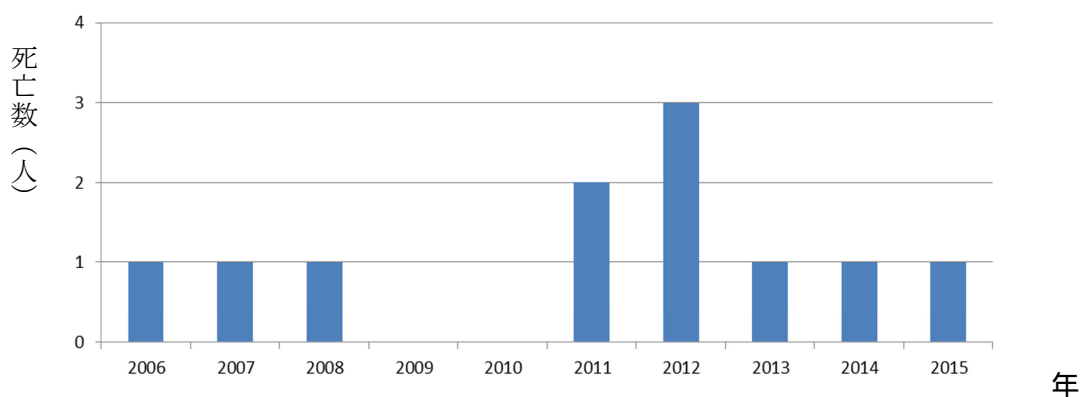


図10 . 百日咳を原因とする死亡数年推移（2006～2015年人口動態統計より作図）

(4) 海外の疫学情報

WHO によると、過去 20 年間の患者数の推移は 2005 年頃からやや増加傾向にある⁸⁸⁾。ただし、開発途上国は適切なサーベイランスシステムを持たないため、正確な百日咳患者数は明らかではない。また、先進国においても各国で診断基準やサーベイランス方法などが異なるため、他国とのデータ比較はできない⁸⁹⁾。米国を中心に複数の先進国における状況についてまとめる。

米国：米国では 1930 年代に製造された全菌体百日せきワクチンは 1940 年代から三種混合ワクチン(DTwP)の一部として使用され始め、3 回接種後の効果は 70～90% となり百日咳予防に大きく貢献した。しかし、ワクチン接種後に発熱や局所反応(接種部位の発赤、腫脹)が約半数の小児に見られたため、日本で開発された無菌体百日せきワクチンの技術が取り入れられ、1996 年より新たに沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DTaP)が使用されるようになった。DTaP は DTwP と同等の効果を保ち、かつ副反応が少なく抑えられていたことから、米国 CDC はこのワクチンを小児の定期接種として 5 回接種すること(初回：2、4、6 か月の 3 回、追加：15～18 か月、4～6 歳の 2 回)を推奨してきた⁹⁰⁾。5 回接種が推奨される前の主な百日咳患者は、ワクチン未接種の乳児や DTaP 5 回接種後数年経過した 7～10 歳の小児にピークを認めていたが、2004 年頃より米国における百日咳患者の年齢分布は 10 代以降へとシフトするとともに、2004 年には患者数が 1959 年以降で最多となった。10 代を含む青年・成人層における百日咳患者の増加の理由については、以下のように考えられている⁹¹⁻⁹³⁾。

- ・ 小児の百日咳と異なり、青年・成人層の百日咳は典型的な症状を認めず、遷延する咳だけが症状として現れることが多い。しかし、百日咳が青年・成人層でも認められるという意識の変化があったことから、百日咳が鑑別診断に挙げられ、百日咳の検査を実施する機会が増えて、患者を探知することに繋がった。
- ・ 検査診断技術(PCR 法等)精度の向上が百日咳患者数の増加に関与した。
- ・ 自然感染やワクチン接種により獲得された百日咳に対する免疫力が年月の経過に伴い減弱し、再び感受性者となることが最も重要であり、かつ問題視された。

以上により、米国では減衰した百日咳に対する免疫増強効果を目的として、2005 年に Tdap の使用が認可され、2006 年から Tdap の推奨がなされている⁹⁴⁾。このワクチンは DTaP と比較し破傷風成分については同量の抗原量が含まれているが、ジフテリア、百日咳成分は減量されている。しかし、効果、安全性に関しては DTaP と変わらないとの治験結果が報告され、米国で認可され、定期接種に導入された。米国 ACIP は Tdap を 11～18 歳の青年層に接種することを推奨した。11 歳時に米国では髄膜炎菌ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチンを接種する。これらのワクチンと同じ時期に推奨する

ことで対象者がワクチンを接種しやすい環境を整えた。また、Tdap の効果が 10 年間持続するとの想定から、将来的には 10 年ごとに接種している DT トキソイドを Tdap で置き換えることが計画された。その後、接種対象者を 19~64 歳、さらに 65 歳以上も含めた成人層に拡大し、小児期に DTaP 未接種であった 7~10 歳の小児にも推奨を拡大した^{56,95)}。

2010 年には米国全体で 27,550 人の百日咳患者報告があったが、カリフォルニア州からの報告が 9,159 人(人口 10 万人あたり 24.55 人)と約 3 割以上を占めた。患者年齢分布は乳児が最多であったが、次いで 7~10 歳、特に 10 歳の患者数が多かった。この年齢群(7~10 歳)では、ワクチン歴の判明している患者のうち 79%が 5 回の DTaP 接種を受けていた。10 歳児は DTaP の追加接種から 6 年程度が経過していることから、ワクチンによって獲得した免疫の減衰がこの年齢群での流行原因として考察されている^{96,97)}。

Tdap 導入直後は患者数の増加が減少した年も認められたが、2012 年には 48,277 人の患者報告があり、これは 62,786 人の報告があった 1955 年に次いで多い報告数となり、患者年齢層も引き続き青年・成人層に多かった。この年、米国西海岸ワシントン州では百日咳患者の報告数が急増し、州全土に非常事態宣言が出された。6 月の時点で患者数は 2,500 人(人口 10 万人あたり 37.5 人)を超え、前年の同時期と比べて 1,300%増というアウトブレイクであった⁹⁸⁾。このアウトブレイクの詳細な疫学調査から、米国の他の地域と同様に、0 歳と 10 歳の患者数が多いことが明らかとなった。さらに 13~14 歳の患者が増加していた点が特徴的であった。患者の年齢分布に DTaP と Tdap の接種時期を重ねると、それぞれのワクチンを接種した直後の年齢層の患者数は少ないが、ワクチン接種後 2~3 年後に患者の集積が認められた。このアウトブレイクでは、19~35 か月齢の患者群の DTaP 接種率は 93.2% (3 回以上)、青年層での Tdap の接種率は 70.6%であったことから、ワクチン接種率が高ければ接種後一定期間はワクチンによって百日咳の発症を予防できるが、Tdap は予想よりかなり早く免疫力が減衰することが示唆された。その後、同じ集団における Tdap のワクチン効果 (Vaccine Effectiveness : VE) に関する研究がなされた。接種後 1 年間の VE は 73% (95% CI: 60-82%)であったが、その後の 2~4 年間で 34% (95% CI: -0.03-58%)まで低下することが報告された⁹⁹⁾。なお、小児期に接種したワクチンの種類を比較すると、5 回全て wP を接種していた患者数は、aP を接種していた患者数よりも有意に少なかった。このことから、小児期に接種したワクチンの種類によりその後の Tdap の発症予防効果が大きく異なる可能性が指摘されている¹⁰⁰⁾。

Tdap には百日咳発症予防効果はあるが、持続期間が短いという特性が明らかになった。Tdap をさらに追加接種する方法が検討されたが、ワクチンによって予防される症例数は少なく、5 年後に追加接種を行っても数年後には再び感染のリスクにさらされる可能性が高く、医療経済的に有効ではなかった¹⁰¹⁾。この方法では患者数を減少させな

いだけでなく、罹患の年齢層を高くし、女性の妊娠出産年齢に患者数のピークを移動させる危険性がある。前述のとおり、百日咳に罹患して最も重症化する危険性が高い0歳児がDTaP接種可能となるのは生後2か月であり、効果が現れるには少なくとも2回接種が必要とされている。Bisgard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¹⁰²⁾。これらの点からACIPは、さらなるTdapの追加接種を実施するよりも、ハイリスク者である0歳児を守るために0歳児周辺の成人への対策を強化した。2011年にはTdap接種歴のない妊婦、0歳児の世話をする機会がある成人、医療従事者へのTdap接種の推奨を行い¹⁰³⁾、2012年にはTdap接種歴にかかわらず、妊娠27-36週で妊婦へのTdapの接種を推奨した¹⁰⁴⁾。妊婦への接種に関しては、諸外国でも推奨されており、イギリスやオーストラリア、ニュージーランドでは高い接種率の達成と、その効果が報告されている^{105,106)}。

カリフォルニア州では2014年に再び百日咳が流行し、10,831人(人口10万人あたり28.35人)の患者報告があった(2015年1月7日時点)¹⁰⁷⁾。0歳の患者数が最も多く、この年齢群では人口10万人あたり174.6人の発生頻度であった。2012年のワシントン州での百日咳流行と類似した患者年齢分布を示し、0歳の次に14~16歳、次いで10歳の順で患者が多く発生した¹⁰⁸⁾。

2010年の流行以降、百日咳罹患のリスクが最も高い新生児を感染から守るため「cocoon strategy」(cocoonは繭の意味)が対策として推奨されていた。これは、新生児に接触する可能性のある両親や祖父母などにTdapを接種し、新生児への家族内感染を予防するという考えに基づく。しかし、成人が任意でTdap接種を受けることは難しく、新生児は依然として百日咳感染の危険に晒されていると報告されている¹⁰⁸⁾。

オーストラリア：2008~2011年に近年で最大規模の百日咳流行が発生した(人口10万人あたり173.3人)¹⁰⁹⁾。2006~2007年は一時的に15歳以上の患者割合が高くなったが、流行期を含む2008~2012年は再び15歳未満の患者割合が高くなった^{110,111)}。ただし、流行期の患者年齢分布は各州によって大きく異なった。

サウスオーストラリア州、ニューサウスウェールズ州ではともに5~9歳、10~12歳の年齢群で患者発生率が高かったが、サウスオーストラリア州では2010年に患者発生のピークが認められたのに対し、ニューサウスウェールズ州では2011年に認められた。これは、サウスオーストラリア州では他州に比べて小児期におけるDTaPワクチン導入が他州よりも2年早かったことが影響していると考えられている。

オーストラリアでは2,4,6か月齢に初回免疫、18か月齢、4歳に追加接種を行っていたが、2003年、2004年にワクチン接種プログラムを変更した。これにより、10~15歳でのTdap接種を追加する代わりに18か月齢での追加免疫を取りやめた。2008~2011年の流行では、1995~2005年の10年間と比較すると、2~4歳および6~9歳で患者の

増加が見られた。このことから、全体的な患者報告数の増加および患者年齢分布の変化にワクチン接種プログラムの変更が影響したと考えられている¹¹⁰⁾。

英国(イングランドおよびウェールズ): 英国では2002年に百日咳症例の届け出基準を見直し、実験室診断による確定症例(laboratory-confirmed cases)のみを百日咳患者数とするようにした。2011~2012年には、同国で前回2008年に発生した流行を上回る百日咳の流行が発生した。流行初期は15歳以上の青年・成人層が中心であったが、その後2012年には3か月未満の乳児の患者数増加にまで拡大した。患者発生率も特に3か月未満の乳児で高く、2008年には10万人あたり101人であったのが、2012年の流行時には258人と増加した¹¹²⁾。2012年10月に予防接種に関する合同委員会(Joint Committee on Vaccination and Immunization, JCVI)は、妊婦へのTdap接種を緊急決定し、その後2013年は全年齢層で患者数がベースラインまで減少した¹¹³⁾。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性等

(1) 接種の目的

日本で世界に先駆け開発されたDTaPの乳幼児への接種効果は確認されており、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とともに、近年海外では、妊婦にTdapを接種することで乳児百日咳の予防効果が報告されている。

DTaPによる高い予防効果が示される一方で、前述したように、ワクチン接種から4年を超えると急速にその効果が減じられることも報告されている。日本では、四種混合ワクチン(DTaP-IPV)の定期接種対象年齢は生後3~90か月未満であるが、近年、接種開始が早くかつ接種率は極めて高い。そのため、0歳で初回免疫3回、1~2歳で追加接種を1回受ける小児が多くなっており(図11)、3歳以上で百日せき含有ワクチンの接種を受ける機会がない。

年齢/年齢群別の百日咳予防接種状況, 2015年^{※1}

～ 2015年度感染症流行予測調査より ～

※1 2016年3月現在暫定値

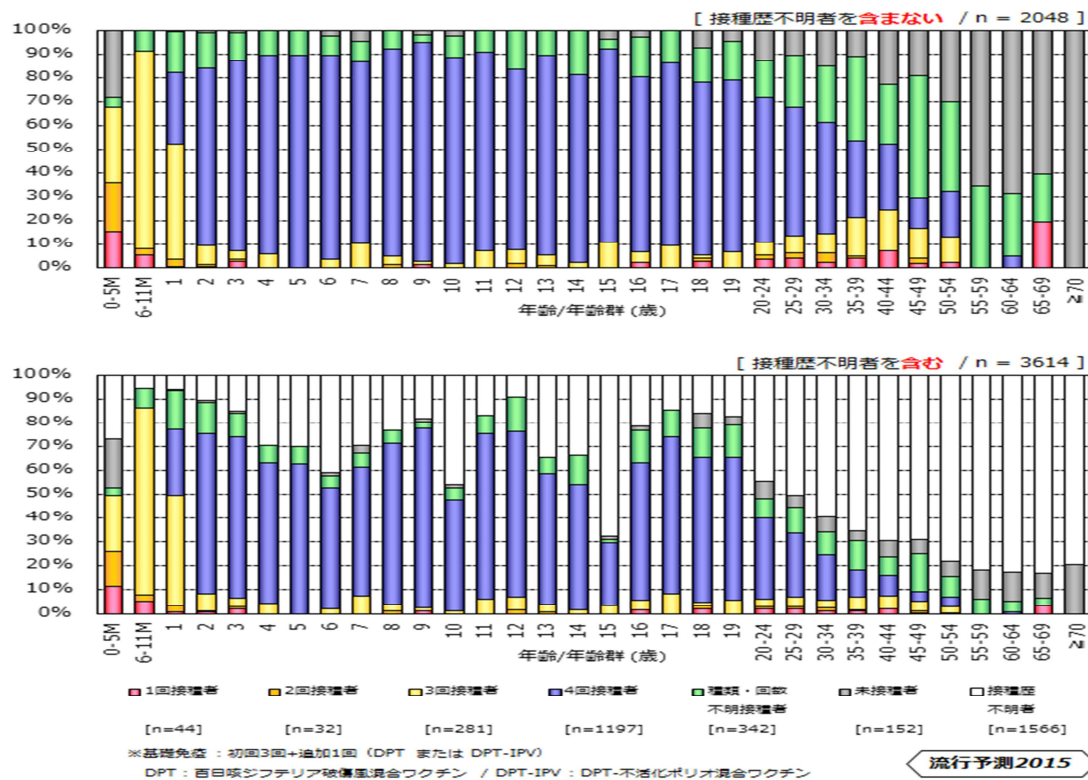


図 1 1 . 年齢/年齢群別の百日咳予防接種状況, 2015 年（感染症流行予測調査より）

百日咳発症予防に必要とされる 10 EU/mL 以上の抗 PT 抗体保有率は 5 歳になると 20% 台まで低下する（図 8）。その後年齢とともに抗体保有率は高くなるが、この時期に百日咳含有ワクチンの接種機会がないことから、自然感染による抗体上昇と考えられている。年長児・青年・成人の百日咳は、周囲の乳幼児への感染源となっていることが指摘されており、年長児から成人における百日咳含有ワクチンの必要性が指摘されてきた。

0 歳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 0 歳児への感染拡大予防対策が必要である^{103,104,108}。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 か月未満児への感染を抑制するとともに、集団免疫効果（herd immunity）も期待できる。

日本には Tdap が導入されていないことから、第 2 期（11 歳以上 13 歳未満）の DT トキソイドの代わりに 2016 年に承認された DTaP を用いることで、年長児から青年の百日咳予防に繋がるのが期待される。また、DTaP ワクチンの追加接種には年齢制限が設けられていないことから、小学生を含む青年から成人層を含めた年齢での百日咳予防が期待される。

(2) 使用できる製剤(研究開発中の製剤や、海外既承認薬等も含む)

日本における百日せき含有ワクチンの歴史

百日せき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。1974~75年に全菌体型百日せきワクチン(wP)を含むDTwP接種後死亡事故があったことから、当時の厚生省は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生し、死者数も増加した。

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aPを含むDTaPの接種が、DTwPに代わって開始された。百日咳届出患者数が再び減少していった要因としては、次のようなことが考えられる。ワクチン接種率が向上したこと、1975年当時、DTwP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か月から接種開始ができることを通知したこと、1994年に予防接種法が改正され、DTaPの予防接種は集団義務接種から個別勧奨(努力義務)接種に大きく変更され、DTaP初期免疫の標準的な接種年齢は生後3~12か月となったこと、である。(図9)。なお、2012年11月から百日せき含有ワクチンとしてDTaP-IPVの使用が可能になったが、2016年7月に国内で使用可能なDTaPの使用期限が切れて、2016年12月現在、国内で使用可能な百日せき含有ワクチンはDTaP-IPVのみである。

使用できる製剤

2016年2月に阪大微研が製造する「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(トリビック®)」(DTaP)の製造販売承認書の変更が行われ、青年層を含めた追加接種が可能となった。

トリビック®0.5mLを11歳以上13歳未満の健康小児223人に接種した臨床試験では、百日咳PTに対するブースター反応率*は91%(86.5~94.4%)、百日咳FHAに対するブースター反応率は91.5%(87.0~94.8%)であった¹¹⁴⁾。なお、ブースター反応率とは接種前抗体価が20EU(ELISA単位)/mL未満の場合は接種後に20EU/mL以上かつ4倍以上上昇、接種前抗体価が20EU/mL以上の場合は接種後に2倍以上上昇した被験者の割合を指す。この結果に基づき、以下の用法・用量で医薬品製造販売承認事項一部変更承認が行われた。

【用法・用量】

初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも3~8週間の間隔で皮下に注射する。
追加免疫：第1回の追加免疫には、通常、初回免疫後6か月以上の間隔を置いて、0.5mLを1回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通常、0.5mLを1回皮下に注射する。

一方欧米を中心に世界各国で接種されている青年・成人用の 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 歳までの青年・成人に接種できる。BOOSTRIX® は GlaxoSmithKline Biologicals 社から提供され、10 歳以上の青年・成人に接種できる。これら Tdap の抗原組成は国内の DTaP と異なり、抗原量にも大きな違いが認められる（表 3）。

表 3. 国産 DTaP と海外製 Tdap の抗原組成の違い

	商品名	PT(μg)	FHA	69KD	Fimbriae	D(Lf)	T(Lf)
国産 DTaP	トリビック®	23.5	23.5	-	-	15	2.5
海外製 Tdap	ADACEL™	2.5	5	3	5	2	5
海外製 Tdap	BOOSTRIX®	8	8	2.5	-	2.5	5

(3) 有効性の観点（疾病抑制効果、免疫原性、持続性、接種スケジュール等）

高山らは健康成人 35 人に DTaP（販売名：DPT“化血研”シリンジ）0.5 mL を皮下接種し、接種前、接種 4 週間後の百日咳抗体価の変化を調査した¹¹⁵⁾。結果は、抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価は上昇を認めたが（表 4）凝集素価の上昇は認められなかった。これは、使用したワクチンに凝集原（fimbriae）が含まれていないためと考えられた。

表 4 . DTaP（販売名：DPT“化血研”シリンジ）0.5 mL 接種前後の抗 FHA、抗 PT 抗体価

抗FHA	接種前(名)	接種4週後(名)
< 1	1	0
1～10	23	0
11～100	8	1
101～1,000	3	33
1,001～	0	1
合計	35	35
範囲	< 1～129	41～1,238
幾何平均	0.79±0.66	2.48±0.34

抗PT	接種前(名)	接種4週後(名)
< 1	19	1
1～10	12	1
11～100	2	13
101～1,000	2	20
合計	35	35
範囲	< 1～243	< 1～455
幾何平均	0.62±0.74	1.95±0.48

一方で、国産の DTaP は米国の Tdap と比べ、含まれるジフテリア抗原量が多いため、小児接種量 0.5 mL をそのまま成人に接種すると、接種局所の副反応が強く出現する可能性が想定されることから、Tdap と成分が類似する DTaP 0.2 mL を用いた報告がある。柳澤らは、健康成人 30 人に北里研究所製 DTaP（販売名：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「S 北研」）を使用し、その 0.2 mL を皮下接種し、本ワクチン接種前及び接種約 4 週後に採血し血中の百日咳抗体価を測定した¹¹⁶⁾。結果は抗 PT 抗体

価、抗 FHA 抗体価ともに有意な上昇が認められており、副反応を考慮してワクチン接種量を減量しても百日咳抗体価の上昇が認められることが明らかとなった（表 5）。

表 5 . 北里研究所製 DTaP 0.2 mL 接種前と接種後 4 週間後の抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価（成人）

Anti-FHA antibody titer (EU/mL)	Before vaccination*	4 weeks after vaccination*	Anti-PT antibody titer (EU/mL)	Before vaccination*	4 weeks after vaccination*
< 1	0	0	< 1	4	1
1 ~ 10	4	0	1 ~ 10	13	1
11 ~ 30	13	0	11 ~ 30	8	4
31 ~ 100	11	12	31 ~ 100	5	21
101 ~ 300	2	13	101 ~ 300	0	2
301 ~ 1,000	0	5	301 ~ 1,000	0	1
Total	30	30	Total	30	30
Range	5 ~ 190	37 ~ 610	Range	< 1 ~ 95	< 1 ~ 310
Geometric mean titer	10 ^{1.44±0.53}	10 ^{2.13±0.34}	Geometric mean titer	10 ^{0.07±0.53}	10 ^{1.78±0.30}

* Number of subjects

*Number of subjects

また、岡田らは 11 ~ 12 歳児への DTaP 接種における免疫原性と安全性を検討している。国産の DTaP を 11 ~ 12 歳児（555 人）に接種し、免疫原性について解析が行われた。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た（表 6）¹¹⁷⁾。

表 6 . DT 0.1 mL, DTaP 0.2 mL DTaP 0.5mL 接種前後の各種幾何平均抗体価 (GMT) (文献 117 より引用抜粋)

	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)

また、原らは 111 人の若年成人（平均年齢 19.4 歳）を対象として DTaP 接種の安全性と免疫原性について、接種量を 0.2 mL と 0.5 mL の 2 群に分けて接種し調査した。免疫原性について、接種後の抗体上昇は 0.5 mL 接種群が有意に高かったが、追加効果率とともに 100% であり、差はなかった。副反応の出現率に両群で差はなかった¹¹⁸⁾。

ただし、これらの研究結果はワクチン接種後 4 週間後のものであり、接種後長期間経過した場合の抗体価の減衰の有無や、減衰しはじめる時期などについては評価できない。

従って、11～12歳及び青年・成人層でDTaPを接種した場合、次の追加免疫の必要性については現時点では評価できない。

(4) 安全性の観点(副反応の頻度、重篤な副反応等)

国内での検討

DTaP追加接種の安全性を検討するために、第1期として3～4回のDTaP接種歴がある11～12歳児445人を対象として国内第相臨床試験が実施された(阪大微研:CTD5.3.5.1-1:BKD1A試験)¹¹⁹⁾。参加者をDTaP 0.5 mL接種群(223人)とDT 0.1 mL接種群(222人)にランダムに割り付け、接種から28日後あるいは42日後までに発現した副反応・有害事象の頻度を比較した。

接種部位の局所反応の発現頻度は、DTaP 0.5 mL接種群でやや高かったが、両群で大きな差は認められなかった(表7)。重症度別にみると、両群とも軽度か中等度が多かったが、DTaP 0.5 mL接種群では高度な紅斑、腫脹、硬結がDT 0.1 mL接種群より多く認められた(表8)。

全身反応に関しては、DTaP 0.5 mL接種群で39.0度以上の発熱が1人(0.4%)に認められたが、それ以外は両群とも軽度あるいは中等度であり、自然軽快した。死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

表7. いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副反応の割合(BKD1A試験審査報告書より引用抜粋)

		DTaP 0.5mL接種群 (N=223)				DT 0.1mL接種群 (N=222)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
接種部位	注射部位紅斑	167	74.9	167	74.9	160	72.1	160	72.1
	注射部位腫脹	162	72.6	162	72.6	148	66.7	148	66.7
	注射部位そう痒感	132	59.2	132	59.2	113	50.9	113	50.9
	注射部位疼痛	125	56.1	125	56.1	85	38.3	85	38.3
	注射部位熱感	115	51.6	115	51.6	87	39.2	87	39.2
	注射部位硬結	95	42.6	95	42.6	84	37.8	84	37.8
接種部位以外	頭痛	17	7.6	10	4.5	13	5.9	5	2.3
	鼻咽頭炎	12	5.4	0	0	15	6.8	1	0.5
	発熱 ^{a)}	15	6.7	13	5.8	3	1.4	1	0.5
	上気道の炎症	10	4.5	0	0	7	3.2	0	0
	挫傷	6	2.7	0	0	0	0	0	0
	咳嗽	2	0.9	0	0	5	2.3	1	0.5

N: 解析対象例数、n: 発現例数
a) 37.5°C以上

表8. 重症度別の接種部位及び接種部位以外の有害事象(BKD1A試験審査報告書より引用抜粋)

		DTaP 0.5mL接種群 (N=223)			DT 0.1mL接種群 (N=222)		
		軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
接種部位	注射部位紅斑 ^{a)}	13 (5.8)	77 (34.5)	77 (34.5)	36 (16.2)	87 (39.2)	37 (16.7)
	注射部位腫脹 ^{a)}	32 (14.3)	71 (31.8)	59 (26.5)	38 (17.1)	77 (34.7)	33 (14.9)
	注射部位そう痒感 ^{b)}	130 (58.3)	2 (0.9)	0	111 (50.0)	2 (0.9)	0
	注射部位疼痛 ^{b)}	121 (54.3)	4 (1.8)	0	84 (37.8)	1 (0.5)	0
	注射部位熱感 ^{b)}	113 (50.7)	2 (0.9)	0	86 (38.7)	1 (0.5)	0
	注射部位硬結 ^{a)}	33 (14.8)	47 (21.1)	15 (6.7)	38 (17.1)	40 (18.0)	6 (2.7)
接種部位以外	頭痛 ^{c)}	12 (5.4)	5 (2.2)	0	8 (3.6)	5 (2.3)	0
	鼻咽頭炎 ^{c)}	6 (2.7)	6 (2.7)	0	5 (2.3)	10 (4.5)	0
	発熱 ^{d)}	7 (3.1)	7 (3.1)	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0
	上気道の炎症 ^{c)}	5 (2.2)	5 (2.2)	0	3 (1.4)	4 (1.8)	0
	挫傷 ^{c)}	4 (1.8)	2 (0.9)	0	0	0	0
	咳嗽 ^{c)}	2 (0.9)	0	0	4 (1.8)	1 (0.5)	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 軽度：長径2cm未満、中等度：長径2cm以上5cm以下、高度：長径5cm超

b) 軽度：軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・日常生活ができない

c) 軽度：症状がない又は軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・入院又は入院期間の延長を要する・日常生活ができない

d) 軽度：37.5℃以上38.0℃未満、中等度：38.0℃以上39.0℃未満、高度：39.0℃以上

また、20歳以上65歳未満の健康成人20人を対象としたDTaP 0.5 mL皮下接種群の有害事象の割合が報告された(BKD2試験)。接種後28～30日後の有害事象は、高度の紅斑が15%、高度の腫脹が5%で認められたが、その他は軽度あるいは中等度であり、いずれも自然軽快した。

表9. DTaP 0.5 mL接種後の接種部位及び接種部位以外の有害事象(健康成人20人、BKD2試験)

		発現割合 N=20 n (%)	重症度別		
			軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
接種部位	注射部位紅斑 ^{a)}	10 (50.0)	2 (10.0)	5 (25.0)	3 (15.0)
	注射部位腫脹 ^{a)}	9 (45.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	1 (5.0)
	注射部位そう痒感 ^{b)}	10 (50.0)	10 (50.0)	0	0
	注射部位疼痛 ^{b)}	8 (40.0)	8 (40.0)	0	0
	注射部位熱感 ^{b)}	6 (30.0)	6 (30.0)	0	0
	注射部位硬結 ^{a)}	9 (45.0)	3 (15.0)	6 (30.0)	0
接種部位以外	鼻咽頭炎 ^{c)}	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0
	頭痛 ^{c)}	1 (5.0)	0	1 (5.0)	0
	腹痛 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	そう痒症 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	発疹 ^{d)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	月経困難症 ^{c)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0
	発熱 ^{e)}	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 軽度：長径2cm未満、中等度：長径2cm以上5cm以下、高度：長径5cm超

b) 軽度：軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・日常生活ができない

c) 軽度：症状がない又は軽度の症状がある・治療を要さない・日常生活に支障がない、中等度：最低限/局所的/非侵襲的治療を要する・日常生活に支障をきたす、高度：重症又は医学的に重大である・入院又は入院期間の延長を要する・日常生活ができない

d) 軽度：治療を要さない、中等度：治療を要する、高度：疼痛/潰瘍/落屑を伴う

e) 軽度：37.5℃以上38.0℃未満、中等度：38.0℃以上39.0℃未満、高度：39.0℃以上

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、国産5種類のDTaPを用

いて、11～12 歳児を対象に、ワクチン接種後の副反応に関する検討が行われた¹¹⁷⁾。555 人の参加者のうち、第 1 期として 4 回の DTaP 接種歴がある 551 人を DT 0.1 mL 接種群、DTaP 0.2 mL 接種群、DTaP 0.5 mL 接種群の三群にランダムに割り付け、副反応の頻度が比較された（表 1 0、図 1 2 ）。

表 1 0. DT 0.1 mL 接種群、DTaP 0.2 mL 接種群、DTaP 0.5 mL 接種群の 3 群における、副反応頻度とリスク比 （文献 117 より引用抜粋翻訳）

副反応	DTaP 0.2mL (1) (N=178)	DTaP 0.5mL (2) (N=176)	DT 0.1mL (3) (N=197)	リスク比 (95% CI)		
				(2) vs. (1)	(1) vs. (3)	(2) vs. (3)
発熱	7(3.9%)	7(4.0%)	8(4.1%)	1.01 (0.36,2.82)	0.97 (0.36,2.62)	0.98 (0.36,2.65)
局所反応	123(69.1%)	145(82.4%)	121(61.4%)	1.19 (1.06,1.34)	1.13 (0.97,1.30)	1.34 (1.18,1.53)
発赤	95(53.4%)	109(61.9%)	92(46.7%)	1.16 (0.97,1.39)	1.14 (0.93,1.40)	1.33 (1.10,1.60)
腫脹	90(50.6%)	95(54.0%)	76(38.6%)	1.07 (0.87,1.30)	1.31 (1.04,1.65)	1.40 (1.12,1.75)
疼痛	83(46.6%)	116(65.9%)	80(40.6%)	1.41 (1.17,1.71)	1.15 (0.91,1.45)	1.62 (1.33,1.98)
熱感	50(28.1%)	74(42.0%)	52(26.4%)	1.50 (1.12,2.00)	1.06 (0.76,1.48)	1.59 (1.19,2.13)
搔痒感	81(45.5%)	83(47.2%)	75(38.1%)	1.02 (0.82,1.28)	1.21 (0.95,1.54)	1.24 (0.98,1.57)

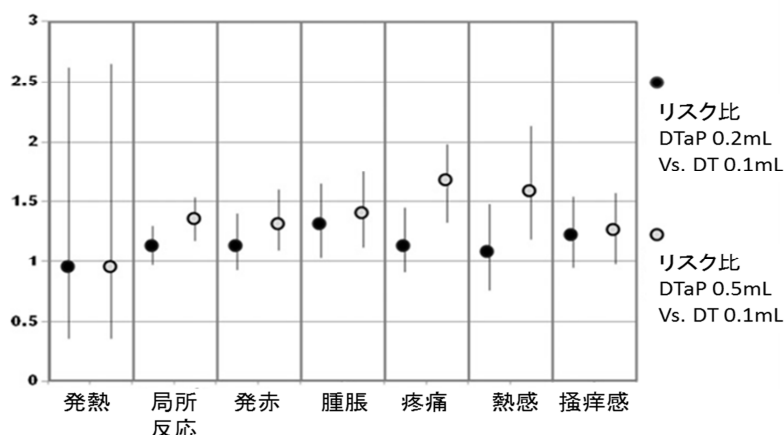


図 1 2. DT 0.1 mL 接種群、DTaP 0.2 mL 接種群、DTaP 0.5 mL 接種群の 3 群における、副反応頻度に関するリスク比の比較（文献 117 より引用抜粋翻訳）

DT 0.1 mL 群と DTaP 0.2 mL 接種群で局所反応全体の頻度に差はなかったが、DTaP 0.2 mL 接種群では腫脹の頻度が高かった（リスク比（RR）1.31 95% CI1.04-1.65）。

DT 0.1 mL 群と比較して DTaP 0.5 mL 接種群では発赤 (RR 1.33 95% CI:1.10-1.60)、腫脹 (RR 1.40 95% CI:1.12-1.75)、疼痛 (RR 1.62 95% CI:1.33-1.98)、熱感 (RR 1.59 95% CI:1.19-2.13) いずれの頻度も高く、局所反応全体の頻度も高かった。

DT 0.1 mL 群、DTaP 0.2 mL 接種群と比較して、DTaP 0.5 mL 接種群では、発赤、腫脹ともに 5 cm を越える割合が高かった(図 1 3)。発赤、腫脹がみられる時期に関しては、三群とも接種後 1~2 日に多かった。全身反応として、発熱に関しては三群ともに違いはなかった。発熱以外の主な全身症状としては、頭痛が 4.5%、全身倦怠感が 2.0%、鼻汁が 1.8% に認められたが、三群間に差はみられなかった。局所と全身の副反応から、DTaP 0.2 mL 接種は DT 0.1 mL 接種と同等の安全性があると結論された¹¹⁷⁾。

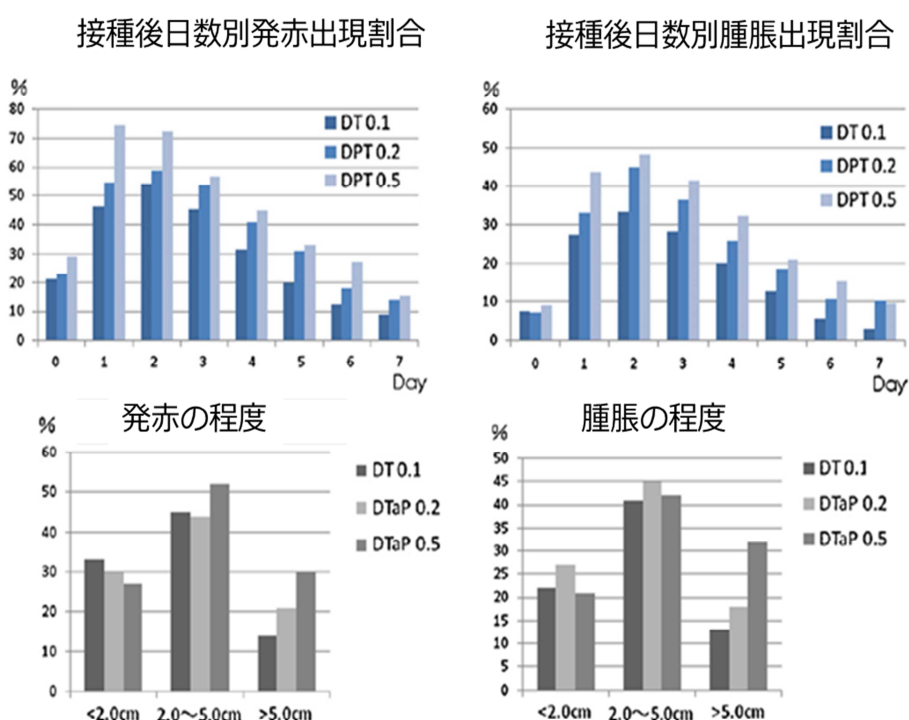


図 1 3. DT 0.1 mL 接種群、DTaP 0.2 mL 接種群、DTaP 0.5 mL 接種群における、接種後の日数別発赤・腫脹出現割合と程度の比較 (文献 117 より引用抜粋)

高山らは、健康成人 35 人を対象に、DTaP 0.5 mL (化学及血清療法研究所製) を皮下接種後、副反応の出現頻度に関して報告している。局所反応として、圧痛が 86%、発赤が 66%、硬結が 74% に認められ、全身反応として、発熱が 23%、頭痛が 6%、倦怠感が 6% に認められた¹¹⁵⁾。全身反応の発現率は低かったが、小児に比較して成人では局所反応の発現頻度は高かった。

また、柳澤らは、健康成人 30 人を対象に、DTaP 0.2 mL (北里研究所製) を皮下接種

後、副反応の出現頻度に関して報告した。局所反応として、圧痛が 82%、発赤が 63%、硬結が 59%に認められ、全身反応として、37.0 以上の発熱が 15%、倦怠感が 15%、頭痛が 11%に認められた¹¹⁶⁾。なお、高山らや柳澤らの研究では、被験者成人の DTaP 接種歴は記載されていない。

海外での検討

海外では、11～12 歳児への百日せき含有ワクチンの接種としては、ジフテリアと百日咳の抗原量を減らした Tdap が主に使用されており^{120,121)}、DTaP 接種時の安全性に関する検討は少ない。DTaP 接種後の副反応報告頻度に関する論文についてまとめた(表 11)。

表 11. DTaP 接種後の主な副反応の報告頻度まとめ(論文レビュー)

発表者	対象者	ワクチン接種量、接種方法	副反応	頻度	対象者の百日咳含有ワクチン接種歴
Okada K, et al. 113)	11歳～12歳、176名	DTaP 0.5 mL、皮下接種	発熱 発赤 腫脹 疼痛 熱感	4.0% 61.9% 54.0% 65.9% 42.0%	DTaP 4回接種歴あり
	11歳～12歳、178名	DTaP 0.2 mL、皮下接種	発熱 発赤 腫脹 疼痛 熱感	3.9% 53.4% 50.6% 46.6% 28.1%	DTaP 4回接種歴あり
高山ら 111)	健康成人、35名	DTaP 0.5 mL、皮下接種	発熱 発赤 硬結 圧痛	23% 66% 74% 86%	接種歴記載なし
柳澤ら 112)	健康成人、30名	DTaP 0.2 mL、皮下接種	発熱(37.0℃以上) 発赤 硬結 圧痛	15% 63% 59% 86%	接種歴記載なし
Liese JG, et al. 118)	4歳～6歳、580名	DTaP 0.5 mL、筋肉内接種	発熱 発赤 腫脹 疼痛	3.8% 59.8% 61.4% 58.8%	DTaP 4回接種歴あり
Schmitt HJ, et al. 119)	健康成人、103名(PPV群)	DTaP 0.5 mL、筋肉内接種	発赤(>20 mm) 腫脹(>20 mm) 圧痛	1.0% 1.0% 38.6%	DTwP 4回接種歴あり
	健康成人、104名(N-PPV群)	DTaP 0.5 mL、筋肉内接種	発赤(>20 mm) 腫脹(>20 mm) 圧痛	2.9% 6.8% 55.8%	接種歴なし
Pichichero ME, et al. 120)	4歳～6歳、120名	DTaP 0.5 mL(国外製造販売業者製)	発熱(≥37.8℃) 発赤 腫脹 疼痛	2.5% 47.5% 40.8% 53.3%	DTaP 4回接種歴あり
Keitel WA, et al. 121)	健康成人、481名	DTaP 0.5 mL(国外製造販売業者製)	疼痛/圧痛 疼痛/圧痛(中等度以上) 紅斑(≥10mm ²)	69～90% 7～14% 3～23%	接種歴なし

Liese らは、DTaP(阪大微研製)の接種歴が 4 回ある 4～6 歳児 580 人を対象として、5 回目の DTaP 接種後の副反応頻度に関して報告した。局所反応として、発赤が 59.8%、腫脹が 61.4%、疼痛が 58.8%で認められた。また、5 cm を越える発赤は 31.0%、5 cm を越える腫脹は 25.0%で認められた。局所反応は、ほとんどが接種後 3 日以内に認められていた。また、全身反応は、38 以上の発熱が 3.8%、落ち着きのなさが 19.7%、食

欲低下が 7.3%で認められた。DTaP の 4 回接種後の副反応報告頻度と比較し、5 回接種後では全身反応の頻度は変わらないが、接種部位の局所反応の頻度は増加すると報告された¹²²⁾。

Schmitt らは、青年・成人 (18 歳 ~ 35 歳) 207 人を対象とした、DTaP (阪大微研製) 接種後の副反応に関して報告した。過去に全菌体百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTwP) の接種歴が 4 回以上ある群 103 人 (previously pertussis vaccinated group: PPV 群) と接種歴がない群 104 人 (not previously pertussis vaccinated group: N-PPV 群) を比較したところ、20 mm を越える発赤は PPV 群では 1.0%、N-PPV 群では 2.9%、20 mm を越える腫脹は PPV 群では 1.0%、N-PPV 群では 6.8%、圧痛に関しては PPV 群では 38.6%、N-PPV 群では 55.8% であり、PPV 群に比べて N-PPV 群の方が局所反応の頻度が高かった¹²³⁾。

海外製の DTaP 接種後の副反応の頻度に関していくつかの報告がある。Pichichero らは、DTaP の接種歴が 4 回ある 4~6 歳の小児 120 人を対象に、5 回目の DTaP 接種後の副反応の頻度を報告している¹²⁴⁾。局所反応として、発赤が 47.5%、腫脹が 40.8%、疼痛が 53.3%で認められ、全身反応としては、37.8% 以上の発熱が 2.5%、不機嫌が 23.3% で認められた。DTaP 4 回接種後と比較すると、局所反応の出現頻度が高かった。

Keitel らは¹²⁵⁾、百日せき含有ワクチンの接種歴がなく、過去 10 年間で百日咳の確定診断を受けていない健康成人 481 人を対象に、接種量を変えて接種し、副反応出現状況を比較した (多施設共同無作為化二重盲検試験)。5 種類の DTaP に関して、小児で接種する量 (0.5 mL) と同量を接種した群、小児量の 3 分の 1 量で接種した群、10 分の 1 量で接種した群、プラセボ群で副反応の頻度を比較した。疼痛/圧痛、10 mm² 以上の紅斑などの局所反応の頻度に関しては、量反応関係に有意差はなく、0.5 mL 接種群では 69~90%の局所反応が認められた。また、接種後しばらくしてから (4 日目以降) みられる遅発性局所反応 (late-onset injection site reaction) に関しては、すべての製剤で認められ、その頻度は 3~28%で製剤間の差が大きかった。遅発性局所反応は量反応関係が認められた製剤もあり、百日咳抗体の上昇と関連があることが示唆された。

(5) 医療経済学的な観点

百日せき含有ワクチンを青年・成人に追加接種することの費用対効果に関する分析結果は海外において相次いで報告されており、Miller ら (2012) は 13 件の文献を対象としたシステマティックレビューを行っている¹²⁶⁾。

青年への追加接種について検討した研究は 9 件あり、すべてが費用対効果良好との結果であった。成人への追加接種について検討した研究は 6 件あり、予防効果の想定によって費用対効果の結果も大きく異なっていた。Cocoon Strategy (繭戦略) に関する研究は 6 件あり、他の接種法に比べて費用対効果が悪いという研究が多かった。

ただし、これらの研究では、罹患率、死亡率、ワクチンの効果、herd effect などのパ

ラメータ設定や各種前提条件が一定ではなく、これらの設定は国や時代によって異なるものと考えられることから、日本の現状を踏まえた費用対効果に関する検討が必要と考えられる。

(6) 諸外国の導入状況

2014年に発行されたWHOの百日せき含有ワクチン専門家会議資料¹²⁶⁾によると、調査された国では、青年・成人に対する百日咳成分を含むワクチンについては、多くの国で行われており、その全てでTdapが使用されていた。諸外国における百日せき含有ワクチンの接種スケジュール、接種回数、使用するワクチンの種類を示す(表12)。米国での接種状況の詳細は、海外での疫学情報の項を参照のこと(15-17頁)。

表12. 諸外国における百日せき含有ワクチンの接種スケジュール、回数とワクチンの種類(文献127より引用抜粋・翻訳)

国名	初回接種 (月齢)	小児/青年・成人 追加接種 (年齢)
オーストラリア	2,4,6 か月	4 歳 (DTaP) + 11 ~ 17 歳 (Tdap)
カナダ	2,4,6 か月 + 18 か月	4 歳 (DTaP) + 12 ~ 16 歳 (Tdap)
デンマーク	3,5,12 か月	5 歳 (単価 aP)
フランス	2,4,11 か月	6 歳 (2 価 あるいは 3 価 aP)
ドイツ	2,3,4 か月 + 11 ~ 14 か月	5 ~ 6 歳 (aP) + 成人 (Tdap)
メキシコ	2,4,6 か月 + 18 か月(aPを含む 5 価混合ワクチン)	4 歳 (DTaP)
ノルウェー	3,5,12 か月 (Infanrix-ポリオ)	7 ~ 8 歳 + 15 歳 (Tdap)
シンガポール	3,4,5 か月 + 18 か月 (DTaP-IPV-Hib)	10 ~ 11 歳 (Tdap)
英国	2,3,4 か月 (DTaP)	就学前 (Tdap)
米国	2,4,6 か月 + 15 ~ 18 か月 (DTaP)	4 ~ 6 歳 (DTaP) + 11 ~ 12 歳 (Tdap)

妊婦への接種に関しては、英国ですでに高い接種率が達成され、高い効果 (vaccine effectiveness : VE (ワクチン効果) =90%) が報告されている^{106,128)}。また、ニュージーランドでは妊娠28~38週にTdapを接種した妊婦から生まれた新生児約400人を1年間追跡したが、観察期間中地域で百日咳が流行していたにも関わらず、百日咳に罹患した乳児はおらず、また、出生時、健診時に異常は認められなかった、と報告された¹⁰⁶⁾。

3 . 引用文献

1. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005. 24: S58–61.
2. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, Zell E, Martin S, Messonnier NE, Clark TA, Skoff TH. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics* 2013. 131: e1047–52.
3. Birkebaek NH. *Bordetella pertussis* in the aetiology of chronic cough in adults. Diagnostic methods and clinic. *Dan Med Bull*. 2001. 48:77-80.
4. von Konig CH, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002. 2:744-50.
5. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med*. 2005. 352:1215-22.
6. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child*. 2013. 98:552-5.
7. van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, Lee BY, Zadorozhny V, Brown S, Cummings D, Burke DS. Contagious diseases in the United States from 1888 to the present. *N Engl J Med*. 2013. 369:2152-8.
8. Notice to readers: final 2012 reports of nationally notifiable infectious diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013. 62:669-82.
9. Miyaji Y, Otsuka N, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Genetic analysis of *Bordetella pertussis* isolates from the 2008-2010 pertussis epidemic in Japan. *PLoS One*. 2013. 8:e77165.
10. Dey A, Knox S, Wang H, Beard FH, McIntyre PB. Summary of National Surveillance Data on Vaccine Preventable Diseases in Australia, 2008-2011. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016. 40 Suppl:S1-70.
11. Kamano H, Mori T, Maeta H, Taminato T, Ishida T, Kishimoto N, Katami T, Sato M, Kamachi K, Mochida Y. Analysis of *Bordetella pertussis* agglutinin titers during an outbreak of pertussis at a university in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2010. 63:108-12.
12. 有瀬和美、竹内啓晃、武内世生.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. 病原微生物検出情報 IASR. 2008. 29:70-1.
13. 鎌野 寛、森 知美、前田 肇、岸本伸人、形見智彦、佐藤 誠、蒲地一成 荒川 宜親. 香川大学における百日咳集団感染事例. 病原微生物検出情報 IASR. 2008. 29:68-9.
14. 右田雄二、石原雅行、吾郷昌信、蒲地一成. 長崎県内中学校における百日咳集団発生. 病原微生物検出情報 IASR. 2012. 33:325-6.
15. 秋山由美、榎本美貴、齋藤悦子、近平雅嗣、吉田昌史、長尾尚子 森田千尋 八木

- 千鶴子 大橋秀隆、岡本泰子. 兵庫県の保育所における百日咳集団感染事例. 病原微生物検出情報 IASR. 2012. 33:326-7.
16. 伊東宏明、黒木春郎. 千葉県いすみ市近郊で確認された百日咳の流行. 病原微生物検出情報 IASR. 2012. 33:327-8.
 17. 安藤由香、大平文人、神谷 元、砂川富正、谷口清州. 宮崎県における百日咳菌と *Bordetella holmesii* の同時流行. 病原微生物検出情報 IASR. 2012. 33(12):329-30.
 18. 宮野孝一、久保田眞由美、鱒坂裕美、大塚菜緒、蒲地一成. 小・中学生を中心とした百日咳地域流行、2010 年—東京都江戸川区. 病原微生物検出情報 IASR. 2011. 32:340-1.
 19. 坂本直美、羽鳥麗子 荒川浩一、後藤英夫、古田雄一、鈴木智之、塩原正枝、長井綾子、森田幸雄、加藤政彦、小澤邦寿、木村博一. 群馬県内の中学校における百日咳の集団発生と対策について. 病原微生物検出情報 IASR. 2008. 29:201-2.
 20. 大塚菜緒、蒲地一成. 百日咳の国際動向と検査法・ワクチンの問題点. 感染・炎症・免疫. 2015. 45:132-42.
 21. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 .小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 . 監修 尾内一信、岡田賢司、黒崎知道 . 株式会社協和企画. 2016:236-40.
 22. WHO. Immunization VaB, WHO. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis* - Update 2014. WHO/IVB/14.03.
 23. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008-2010. Clin Infect Dis. 2012. 54:534-7.
 24. 国立感染症研究所細菌第二部第五室. 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. 病原微生物検出情報 IASR. 2009. 30:100-1.
 25. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, Otsuka N, Hiramatsu Y, Shibayama K. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in preteens and teens. New Microbes New Infect. 2015. 8:70-4.
 26. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, Takahashi H, Nishida T, Hidaka Y, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K, Sunagawa T, Taniguchi K, Okabe N. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. Emerg Infect Dis. 2012. 18:1166-9.
 27. Katsukawa C, Kushibiki C, Nishito A, Nishida R, Kuwabara N, Kawahara R, Otsuka N, Miyaji Y, Toyozumi-Ajisaka H, Kamachi K. Bronchitis caused by *Bordetella holmesii* in a child with asthma misdiagnosed as mycoplasmal infection. J Infect Chemother. 2013. 19:534-7.
 28. 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(研究代表者 岡部信彦、研究分担者 蒲地一成). 2009.
29. 岡田賢司、蒲地一成、野上裕子、師岡津代子. 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. 病原微生物検出情報 IASR. 2008. 29:73-7.
 30. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. Clin Microbiol Rev. 2016. 29: 449-86.
 31. 岡田賢司、野上裕子、師岡津代子、堀川和美. 成人の百日咳: 乳幼児との違い. 病原微生物検出情報 IASR. 2005. 26:66-7.
 32. Center for Disease Control and Prevention. Chapter 16: Pertussis. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pert.html>.
 33. Janda WM, Santos E, Stevens J, Celig D, Terrile L, Schreckenberger PC. Unexpected isolation of *Bordetella pertussis* from a blood culture. J Clin Microbiol. 1994. 32:2851-3.
 34. Troseid M, Jonassen TO, Steinbakk M. Isolation of *Bordetella pertussis* in blood culture from a patient with multiple myeloma. J Infect. 2006. 52:e11-3.
 35. Center for Disease Control and Prevention. Fatal case of unsuspected pertussis diagnosed from a blood culture--Minnesota, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004. 53:131-2.
 36. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, Notermans DW, Elvers LH, Schellekens JF, de Melker HE. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. Clin Infect Dis. 2010. 50:1339-45.
 37. Raymond J, Armengaud JB, Cosnes-Lambe C, Chalumeau M, Bosdure E, Reglier-Poupet H, El Hajje MJ, Iniguez JL, Moulin F, Poyart C, Gendrel D. Pertussis in young infants: apnoea and intra-familial infection. Clin Microbiol Infect. 2007. 13:172-5.
 38. He Q, Arvilommi H, Viljanen MK, Mertsola J. Outcomes of *Bordetella* infections in vaccinated children: effects of bacterial number in the nasopharynx and patient age. Clin Diagn Lab Immunol. 1999. 6:534-6.
 39. Geertsen 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. 39:769-74.
 40. Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, Azuma M, Kobayashi K. An epidemic of a pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J. 1999. 18:271-5.
 41. 平成 26 年度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「自然災害時を含めた感染症サーベイランスの強化・向上に関する研究」: 百日咳病原体サーベイランスの精度向上に関する研究(研究代表者 松井珠乃、研究分担者 蒲地一成). 2016.
 42. Dragsted DM, Dohn B, Madsen J, Jensen JS. Comparison of culture and PCR for detection

- of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* under routine laboratory conditions. J Med Microbiol. 2004. 53:749-54.
43. Fry NK, Duncan J, Wagner K, Tzivra O, Doshi N, Litt DJ, Crowcroft N, Miller E, George RC, Harrison TG. Role of PCR in the diagnosis of pertussis infection in infants: 5 years' experience of provision of a same-day real-time PCR service in England and Wales from 2002 to 2007. J Med Microbiol. 2009. 58:1023-9.
 44. Kamachi K, Toyozumi-Ajisaka H, Toda K, Soeung SC, Sarath S, Nareth Y, Horiuchi Y, Kojima K, Takahashi M, Arakawa Y. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. J Clin Microbiol. 2006. 44:1899-902.
 45. Fujino M, Suzuki E, Watanabe M, Nakayama T. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Aids the Clinical Diagnosis of Pertussis. Jpn J Infect Dis. 2015. 68:532-3.
 46. 岡藤輝夫, 黒木春郎, 西村直子, 野上裕子, 藤野元子, 宮田章子, 中山哲夫. Loopamp 百日咳菌検出試薬キット D の臨床的評価. 診療と新薬. 2015. 52:1133-40.
 47. Center for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough), Diagnosis Confirmation.
<http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.
 48. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, Caro V, Lorrot M, Carol A, Faye A, Guiso N, Bingen E, Bonacorsi S. Real-time PCR measurement of persistence of *Bordetella pertussis* DNA in nasopharyngeal secretions during antibiotic treatment of young children with pertussis. J Clin Microbiol. 2008. 46:3636-8.
 49. Otsuka N, Yoshino S, Kawano K, Toyozumi-Ajisaka H, Shibayama K, Kamachi K. Simple and specific detection of *Bordetella holmesii* by using a loop-mediated isothermal amplification assay. Microbiol Immunol. 2012. 56:486-9.
 50. Yang Y, Yao K, Ma X, Shi W, Yuan L, Yang Y. Variation in *Bordetella pertussis* Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014). PLoS One. 2015. 10:e0138941.
 51. Wang Z, Cui Z, Li Y, Hou T, Liu X, Xi Y, Liu Y, Li H, He Q. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China. Clin Microbiol Infect. 2014. 20:O825-30.
 52. 平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「国内の病原体サーベイランスに資する機能的なラボネットワークの強化に関する研究」: 百日咳レファレンスセンター(研究代表者 宮崎義継、研究分担者 蒲地一成). 2016.
 53. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shimizu K, Takahashi N, Ono Y, Sasaki T, Hiramatsu K. Emergence of quinolone-resistant *Bordetella pertussis* in Japan. Antimicrob Agents

- Chemother. 2009. 53:3147-9.
54. Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of pertussis. *Infect Immun*. 2012. 80:1530-6.
 55. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. 111:787-92.
 56. Center for Disease Control and Prevention. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011. 60:1279-80.
 57. Center for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012. 61:468-70.
 58. 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. 25:995-7.
 59. 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. 42:981-8.
 60. Center for Disease Control and Prevention. Outbreaks of pertussis associated with hospitals--Kentucky, Pennsylvania, and Oregon, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005. 54:67-71.
 61. Tanaka H, Kaji M, Higuchi K, Shinohara N, Norimatsu M, Kawazoe H, Ninomiya M, Fukuoka N, Ishii N, Fujita J, Okabe A, Houchi H. Problems associated with prophylactic use of erythromycin in 1566 staff to prevent hospital infection during the outbreak of pertussis. *J Clin Pharm Ther*. 2009. 34:719-22.
 62. 三嶋廣繁, 山岸由佳. 日本における成人百日咳の現状. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2012. 65:163-71.
 63. 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 between adults and children in *Bordetella pertussis* DNA load in nasopharyngeal swabs. *Clin Microbiol Infect*. 2011. 17:365-70.
 64. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, de Greeff SC, Diavatopoulos D, Teunis P, Nagelkerke N, Mertsola J. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg Infect Dis*. 2009. 15:1206-13.

65. Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, Cassidy PK, Chiang CS, Dalby T, Fry NK, Gaillard ME, van Gent M, Guiso N, Hallander HO, Harvill ET, He Q, van der Heide HG, Heuvelman K, Hozbor DF, Kamachi K, Karataev GI, Lan R, Lutyńska A, Maharjan RP, Mertsola J, Miyamura T, Octavia S, Preston A, Quail MA, Sintchenko V, Stefanelli P, Tondella ML, Tsang RS, Xu Y, Yao SM, Zhang S, Parkhill J, Mooi FR. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio*. 2014. 5:e01074.
66. Otsuka N, Han HJ, Toyozumi-Ajisaka H, Nakamura Y, Arakawa Y, Shibayama K, Kamachi K. Prevalence and genetic characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in Japan. *PLoS One*. 2012. 7:e31985.
67. Pawloski LC, Queenan AM, Cassidy PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, Williams MM, Bowden KE, Burgos-Rivera B, Qin X, Messonnier N, Tondella ML. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2014. 21:119-25.
68. Zeddeman A, van Gent M, Heuvelman CJ, van der Heide HG, Bart MJ, Advani A, Hallander HO, Wirsing von Konig CH, Riffelman M, Storsaeter J, Vestrheim DF, Dalby T, Krogfelt KA, Fry NK, Barkoff AM, Mertsola J, He Q, Mooi F. Investigations into the emergence of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates in six European countries, 1996 to 2012. *Euro Surveill*. 2014. 19. pii: 20881.
69. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, Reynolds L, Kenyon C, Giambrone G, Kudish K, Miller L, Selvage D, Lee A, Skoff TH, Kamiya H, Cassidy PK, Tondella ML, Clark TA. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis*. 2015. 60:223-7.
70. 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(平成十年十月二日法律第百十四号). <http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H10/H10HO114.html>
71. 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課. 百日咳 1997～2004：病原微生物検出情報 (IASR). 2005. 26:61-2.
72. 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課. 百日咳 2008～2011：病原微生物検出情報 (IASR). 2012. 33:321-2.
73. 長谷川範幸、柳町 幸、小川吉司、須田俊宏、中村光男. 青森県の消防署における百日咳集団感染事例について. 病原微生物検出情報 IASR. 2008. 29:71-3.
74. 沖縄県感染症情報センター 2015 年定点把握データ . <http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/eiken/kikaku/kansenjouhou/documents/syuuho2753.pdf>.
75. 北海道根室振興局報道発表資料 2017 年 5 月 26 日 . http://www.nemuro.pref.hokkaido.lg.jp/ts/tss/pressH2705/270526_nemuroHC_hyakunitise

[ki.pdf](#).

76. 額賀俊介、小川直子. 新潟県の中学校における百日咳集団発生事例. 病原微生物検出情報 IASR. 2015. 36:142-3
77. 新橋玲子、渡邊愛可、奥野英雄、神谷 元、島田智恵、松井珠乃、多屋馨子、大石和徳、平松征洋、蒲地一成、小谷野恵美、石川久美子、藤田弘美、鳥羽真理子、伊藤静香、中島由香里、佐久間英一、長岡慶、渡瀬博俊、石原 浩. 東京都文京区における百日咳の発生状況調査－2016年－. 病原微生物検出情報 IASR. 2017. in press
78. 西垣明子、反目洋一、町田幸一、北平志江、錦 信吾、金井瑞恵、神谷 元、砂川富正、松井珠乃、大石和徳. 長野県木曾郡内での百日咳集団発生事例に関する報告. 病原微生物検出情報 IASR. 2017. in press
79. 沖縄県保健医療部健康長寿課. 北大東村における百日咳の流行について (平成 28 年 12 月 2 日).
<http://www.pref.okinawa.jp/site/hoken/eiken/kikaku/kansenjouhou/documents/161202.pdf>
80. 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 11 年間罹患数の推計—その 9—.
81. 佐藤 弘、多屋馨子、大塚菜緒、蒲地一成、2013 年度百日咳感受性調査実施都道府県: 北海道、東京都、福井県、愛知県、愛媛県、高知県、福岡県. 百日咳の抗体保有状況および乳幼児の百日咳予防接種状況の推移 感染症流行予測調査より. 病原微生物検出情報 IASR. 2017. in press
82. 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課. 百日咳 1982～1996: 病原微生物検出情報 (IASR). 1997.18:No.207
83. e-Stat. 政府統計の総合窓口ホームページより。
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02010101.do>
84. 奥野英雄、井上岳司、石川順一、天羽清子、外川正生、塩見正司. 呼吸器感染を契機に反復性無呼吸を呈した乳児例における原因病原体の検討. 2012. 小児感染免疫 24: 285-9
85. 天羽清子、比良洸太、石川順一、外川正生、嶋田咲季、加藤 勝、藤川康則、玉川信吉. DPT ワクチン 4 回接種から約 4 年後の兄が感染源と考えられた百日咳乳児例. 病原微生物検出情報 IASR. 2017. in press.
86. 越智史博、林 正俊. 人工呼吸管理後に離脱症候群をきたした乳児百日咳の 1 例. 小児感染免疫. 2011. 23(2): 149-54.
87. 平成 26 年度厚生労働科学研究委託費 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「百日咳の発生実態の解明及び新たな百日咳ワクチンの開発に資

- する研究」: 百日咳小児入院例の後方視的調査 (研究代表者 岡田賢司、研究分担者 菅 秀). 2016.
88. 世界保健機関 (WHO). Disease incidence (Update of 2014/December/02). http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
 89. MacNeil A, Dietz V and Cherian T. Vaccine preventable diseases: time to re-examine global surveillance data? *Vaccine* 2014. 32: 2315-20.
 90. Center for Disease Control and Prevention. Chapter 15: Pertussis. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition* .2012. 215-32.
 91. Center for Disease Control and Prevention. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule-United States, 2006. *MMWR*. 2006.54:Q1-4
 92. Cherry JD. The Epidemiology of Pertussis: A Comparison of the Epidemiology of the disease Pertussis with the Epidemiology of *Bordetella pertussis* Infection. *Pediatrics*. 2005. 115; 1422-7.
 93. Wirsing von König CH, Halperin, S, Riffelmann, M, and Guiso, N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. 2002. 2:744-50.
 94. Center for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adolescents: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccines. 2006. 55(RR03): 1-34.
 95. Center for Disease Control and Prevention. Updated Tdap Vaccine Recommendations from the ACIP, 2010. *MMWR*. 2011. 60: #01
 96. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, Chavez G. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012. 161: 1091-6.
 97. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis*. 2014. 209: 978-81.
 98. Chas DeBolt, Azadeh Tasslimi, Janna Bardi, Brandon Troy Leader, Brian Hiatt, Xuan Qin, Manisha Patel, Stacey Martin, Maria Lucia Tondella, Pam Cassiday, Amanda Faulkner, Nancy E. Messonnier, Thomas A. Clark, Sarah Meyer. Pertussis Epidemic — Washington, 2012. *MMWR Weekly*. 2012. 61:517-22.
 99. Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK, Misegades LK, Messonnier NE, Clark TA, Martin SW, Patel M. Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*. 2015. 135 :981-9.
 100. Center for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic--Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012. 61: 517-22.
 101. Kamiya H, Cho BH, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Impact and cost-effectiveness of a second tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine

- dose to prevent pertussis in the United States. *Vaccine*.2016. 34:1832-8.
102. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, Rebmann CA, Gabel J, Schauer SL, Lett SM. Infant pertussis; who was the source ? *Pediatric Infectious Disease J*. 2000.23:985-9.
103. Center for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged Less than 12 Months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011. 60:1424–6.
104. Center for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Pregnant Women -- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR*. 2013.62:131–5.
105. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, Fry NK, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014. 384:1521-8.
106. Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, Hill L, Austin N. Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. *BMJ Open*. 2016. 6: e009536. doi:10.1136/bmjopen-2015-009536
107. カリフォルニア州公衆衛生局(CDPH). Pertussis report 2015-1-7. 2015.
108. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic--California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014. 63: 1129-32.
109. オーストラリア保健省. Notifications of a selected disease by month and year, 1991 to present: Pertussis. http://www9.health.gov.au/cda/source/rpt_3_sel.cfm.
110. Pillsbury A, Quinn HE and McIntyre PB. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis, 2006-2012. *Commun Dis Intell Q Rep* 2014. 38: E179-94.
111. オーストラリア保健省. Australia’s notifiable disease status, 2012: Annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System - Part 3. <http://www.mbsonline.gov.au>
112. Amirthalingam G. Strategies to control pertussis in infants. *Arch Dis Child*. 2013. 98: 552-5.
113. Amirthalingam G, Gupta S and Campbell H. Pertussis immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: a historical review. *Euro Surveill* 2013. 18. pii: 20587.
114. 一般財団法人阪大微生物病研究会. 「沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン」トリビック®に関する資料

115. 高山直秀, 菅沼明彦. 成人へのジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合ワクチン接種調査. *Progress in Medicine*. 2007. 27: 1699-702.
116. 柳澤如樹、高山直秀、菅沼明彦. 成人におけるジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) 3 種混合ワクチン 0.2mL 接種の百日咳抗体への効果. *日本感染症学雑誌*. 2009. 83 : 7-11.
117. Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakano T, Nagai T, Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Safe and effective booster immunization using DTaP in teenagers. *Vaccine*. 2010. 28:7626-33.
118. Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimanoe C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K. Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: an open randomized controlled trial in Japan. *Clin Vaccine Immunol*. 2013. 20:1799-804.
119. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : 審査結果報告書. 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン「トリビック®」平成 28 年 2 月 24 日 http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20160307001/630144000_21800AMZ10361_A100_1.pdf
120. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, Mijalski CM, Tiwari T, Weston EJ, Cohn AC, Srivastava PU, Moran JS, Schwartz B, Murphy TV, Advisory Committee on Immunization P. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2006. 55:1-34.
121. Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. *Drugs*. 2005. 65:1367-89.
122. Liese JG, Stojanov S, Zink TH, Froeschle J. Safety and immunogenicity of Biken acellular pertussis vaccine in combination with diphtheria and tetanus toxoid as a fifth dose at four to six years of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2001. 10:981-8.
123. Schmitt HJ, Mohnike K, Zepp F, Herden P, Hosbach P. Immunogenicity and reactogenicity of the Biken acellular pertussis vaccine in young adults. *Vaccine*. 2000. 19:403-8.
124. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, Rennels MB, Englund JA, Yerg DE, Blackwelder WC, Jansen DL, Meade BD. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics*. 2000. 105:e11.
125. Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, Englund JA, Mink CM, Blumberg DA, Edwards KM. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis*. 1999.

180:397-403.

126. Millier A, Aballea S, Annemans L, Toumi M, Quilici S. A critical literature review of health economic evaluations in pertussis booster vaccination. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012. 12: 71-94.
127. WHO SAGE pertussis working group. Background paper, SAGE April 2014.
128. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Fry NK, Ramsay M. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis.* 2015. 60:333-7.

4 . 執筆担当者

国立感染症研究所	細菌第二部	部長	柴山恵吾
同		室長	蒲地一成
同		主任研究官	大塚菜緒
国立感染症研究所	感染症疫学センター	センター長	大石和徳
同		室長	多屋馨子
同		室長	砂川富正
同		主任研究官	神谷 元
同		研究員	奥野英雄
国際医療福祉大学	薬学部薬学科	教授	池田俊也