

〈総 説〉

日本における成人百日咳の現状

三鴨廣繁^{1,2)}・山岸由佳²⁾

¹⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

²⁾ 愛知医科大学病院感染制御部

(2012年4月2日受付)

百日咳はかつて乳幼児を中心に夏季に流行する疾患であったが、近年では成人においても増加傾向にあり、2010年時点では半数以上を成人が占めている。成人患者では咳嗽が長期にわたって持続するが、症状が典型的ではないために診断が見逃されやすく、感染源となって周囲へ感染を拡大してしまうこともあるため、アウトブレイク発生につながることもある。百日咳の治療は、マクロライド系抗菌薬の中で小児に適応を持っているエリスロマイシン (EM)、クラリスロマイシン (CAM) が中心となる。

成人百日咳の疫学

国立感染症研究所の感染症発生動向調査では、全国約3,000カ所の小児科定点からの報告に基づき、百日咳発生状況の分析を行っている。小児科の定点調査にもかかわらず、20歳以上の罹患者が年々増加し、2010年では成人が半数以上となっている (図1)。成人患者では、咳嗽が長期にわたって持続するが、乳幼児にみられるような重篤な痙攣性の咳嗽を示すことは稀であり、症状が典型的ではないために診断が見逃されやすい。このため成人患者が感染源となり、周囲へ感染を拡大させてしまうことも懸念される。

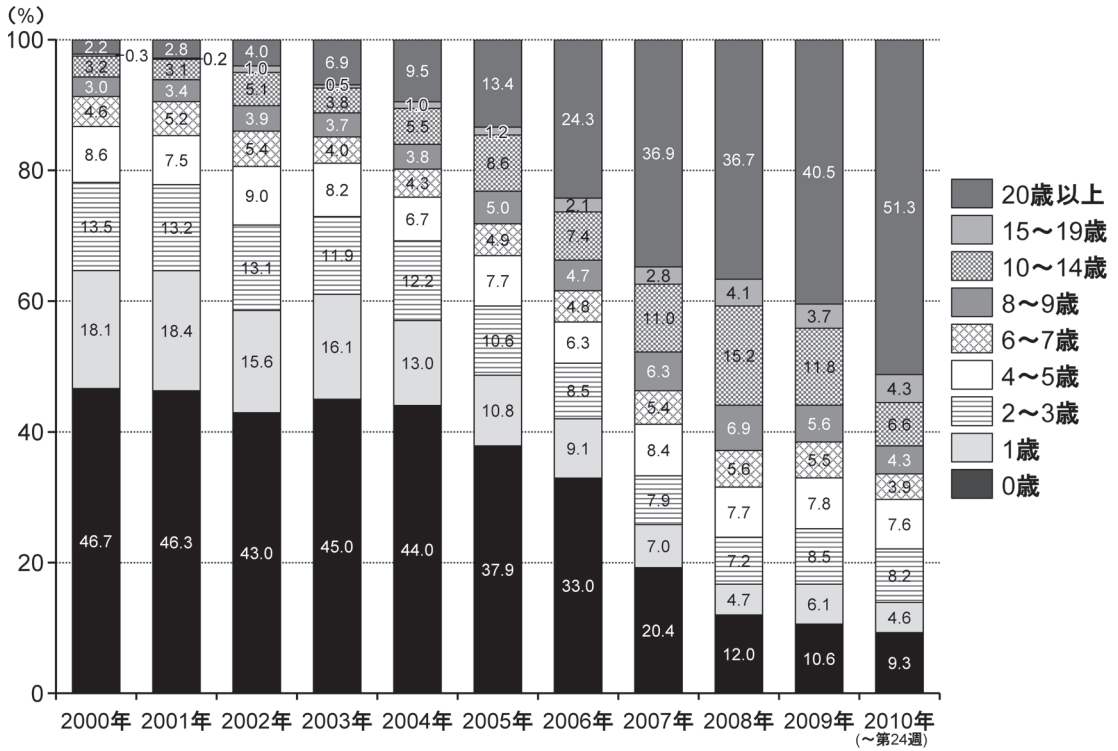
感染成立と臨床経過

百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) は、飛沫感染や

接触感染により上気道に侵入し、気管支および小気管支の粘膜上皮または線毛間で増殖する (図2)。 *B. pertussis* の潜伏期間は、通常7~10日である。症状の経過は、カタル期 (感冒症状、1~2週間)、痙攣期 (乾性咳嗽と発作性の咳嗽、3~6週間)、回復期 (6週間以降) に分けられる。感冒ウイルスや細菌感染症による咳嗽が発症から約2~3週間で治まる急性期咳嗽であるのに対して、 *B. pertussis* 感染ではその後も継続する遷延性の咳嗽がみられ、時に8週間以上にもわたる慢性咳嗽をきたすという特徴がある (図3)。マイコプラズマなどの非定型菌による感染症でも同様の経過をたどるため鑑別が必要である。

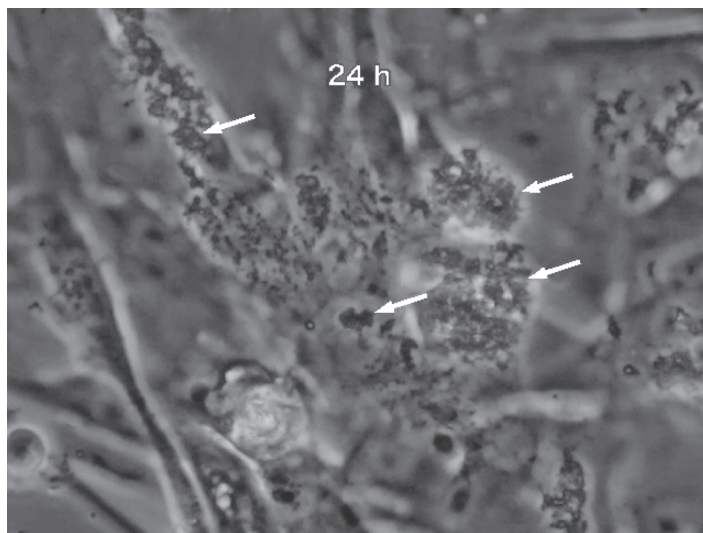
成人患者においてみられる臨床症状は、主に2週間以上の長引く咳嗽と発作性の咳嗽のみであることが多い。厚生労働省研究班の調査報告によると、成人患者の1~5割に吸気性笛声、約5割に周囲の咳嗽 (家族歴など) が認められている^{1,2)}。ま

図1. 百日咳の年別・年齢群別割合 (2000年～2010年第24週)



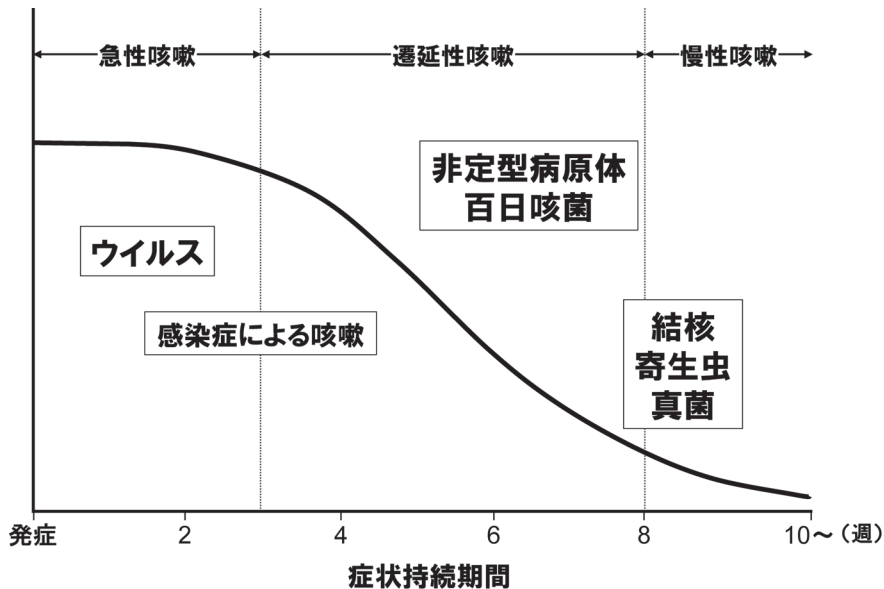
国立感染症研究所 感染症情報センターHPより

図2. 線毛間で増殖する *Bordetella pertussis*



ラット気道上皮細胞に *Bordetella pertussis* を接種し、24時間経過後に撮影。
 →培養気道上皮細胞の線毛上に形成された *Bordetella pertussis* ココロニ一像。

図3. 症状持続期間と感染症による咳嗽比率



日本呼吸器学会：咳嗽に関するガイドライン 第2版。2012 一部改変

た、夜間咳嗽と連続咳嗽発作の出現頻度が高いことも報告されている³⁾。呼吸器症状を訴えて来院する成人患者において、*B. pertussis*が関与する症例が少なからず存在するものと考えられる。

診断

百日咳の診断については、百日咳診断の目安2008(案)が示されている(表1)。その中で、診断の目安となる臨床症状として、「発作性の咳込み」、「吸気性笛声」、「咳込み後の嘔吐」の1つ以上を伴う場合としている。また、確定診断には発症から4週間以内では培養と遺伝子検査(polymerase chain reaction: PCR法, loop-mediated isothermal amplification: LAMP法)、4週間以降なら血清診断による確定が推奨されている。

World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC)の診断基準は、表2に示すとおりである。WHOでは菌培養検査をgold standardとしているが、ワクチン既接種

者や成人では菌分離ができないこともあり、成人には血清学的検査を推奨している。正確な診断には、対血清を用いた測定が必須であるが、百日咳の診断基準が明確にされていないこともあり、実際の臨床現場では単血清で診断されていることが多い。また、遺伝子検査は病原診断として最も高感度であるが、限られた施設あるいは研究機関でしか実施できないという問題点がある。

薬剤感受性

全国54カ所の医療施設が参加する成人百日咳研究会では、2009年3月から2009年12月までの10カ月間に急性呼吸器症状を呈した抗菌薬未投与の成人患者316例を対象に、*B. pertussis*の分離および感受性測定を行っている⁴⁾。316例より*B. pertussis* 7株が分離され、第1選択であるクラリスロマイシン(CAM)、エリスロマイシン(EM)に対するminimum inhibitory concentration: MIC₉₀は0.032 mg/Lと優れた抗菌活性が示されている。

表1. 百日咳診断の目安2008 (案)

臨床症状 14日以上のかげがあり、かつ下記症状を1つ以上を伴う

- 1 発作性の咳込み
- 2 吸気性笛声(whoop)
- 3 咳込み後の嘔吐 (CDC 1997 WHO 2000)

実験室診断

発症から4週間以内: 培養とPCR 4週間以降: 血清診断 (CDC, FDA, HEWLETT, E.L. 2005)

- 1 百日咳菌分離
- 2 遺伝子診断: PCR法またはLAMP法
- 3 血清診断(対血清での有意上昇を基本とする)
 - (1)凝集素価
 - 1)DTPワクチン未接種児・者: 流行株(山口株)、ワクチン株(東浜株)いずれか40倍以上
 - 2)DTPワクチン接種児・者または不明
 - A)対血清: 流行株、ワクチン株いずれか4倍以上の上昇
 - B)単血清
 - a) DTPワクチン最終接種から2年以上: 流行株、ワクチン株いずれか40倍以上
 - b) DTPワクチン最終接種から2年以内
 - i)凝集原を含まないワクチン接種児: ワクチン株、流行株いずれかが40倍以上
 - ii)凝集原を含むワクチン接種児: 対血清でいずれかの株の4倍以上の上昇
 - (2)EIA法 PT(百日咳毒素 pertussis toxin)-IgG
 - (A) DTPワクチン未接種児・者: 10EU/mL以上
 - (B) DTPワクチン接種児・者または不明
 - 1)対血清: 2倍以上を基本
 - 2)単血清(参考) 94EU/mL以上 (BAUGHMAN, A. L. 2004)
100EU/mL以上 (de MELKER, H. E. 2000)

臨床診断 臨床症状は該当するが、実験室診断はいずれも該当しない

確定診断

- 1)臨床症状は該当し、実験室診断の1~3のいずれかが該当する
- 2)臨床症状は該当し、実験室診断された患者との接触があったとき

岡田賢司 他: 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。IASR 29(3):75~77, 2008

表2. 百日咳の診断基準

WHOの診断基準

21日以上のかげ発作があり、かつ

- ①百日咳菌の分離
- ②有意な抗体価(PT抗体価または、FHA抗体価)の上昇
- ③百日咳確定例との家族内接触

のいずれか1つがあれば百日咳を診断できるとしている。

CDCの診断基準

Onsetから4週間以内

- 菌の培養とPCR

3~4週間

- PCRと血清抗体価

4週間以後

- 血清抗体価

国内における診断および治療の現状

日本臨床内科医会は成人百日咳の診療実態の把握を目的に、会員を対象とした「成人百日咳緊急アンケート調査」を行っている。データ解析可能であった集積患者は489例であり、これらの患者に対して医師の84%が百日咳抗体価の測定を実施していた⁵⁾。治療に関しては医師の95%が抗菌薬を処方し、このうちCAMの処方が65%を占めた。さらに処方薬の効果については、「よく効いた」、「効いた」をあわせると医師の86%が有効以上であった。国立感染症研究所の感染症情報センターでは、治療薬としてマクロライド系抗菌薬を第一選択として推奨しており、早期に抗菌薬を処方すれば、症状の軽減と菌排出期間（無治療の場合は3週間前後）の短縮が期待できるとしている。本調査結果から、日本では推奨されている治療がほぼ適切に行われているといえる。

診断基準および治療選択についての検討

百日咳の診断基準および治療選択については、いくつかの報告がなされている。ここでは、日本国内で実施された3つの検討について解説する。

1. 宮下らが報告した川崎大学研究所における百日咳の発生防止とコントロールを目的とした検討である⁶⁾。同研究所スタッフおよびその家族を対象に、百日咳の発生について分析を実施し、成人百日咳の臨床的特徴について調査が行われた。調査期間中、10名の研究所スタッフのうち4例と、16名の家族のうち5例が咳嗽症状を呈しており、このうち7例は血清学的検査およびPCR検査にて*B. pertussis*による感染症であると診断された。これらの症例は、非特異的な咳嗽を呈していたが、白血球数およびリンパ球数は正常値であった。発症後14日以内にCAM投与を受けた患者で

は、発症14日後以降に投与を受けた患者と比較して咳嗽の持続期間の短縮が認められた（CAM投与後の咳嗽の持続期間：17.8±6.48日 vs. 35.3±5.38日、発症後の咳嗽の総持続期間：24.8±6.65日 vs. 56.8±6.50日）。本検討の結果、宮下らは成人の百日咳の臨床所見は小児とは異なり、マクロライド系抗菌薬による治療の有効性はカタル期と瘵咳期で明らかに異なっていた。このことから、早期からの抗菌薬治療が大切であると述べている。

2. 成人百日咳の初期治療を開始する根拠となる臨床症状を検討した原らの報告である⁷⁾。2006年7月から2006年9月の間に咳嗽の持続などから百日咳が疑われた症例を対象に、百日咳抗体検査が実施された。その結果、9例（24～73歳）のうち8例で抗体上昇がみられ、このうち1例は確診例であった。全例で咳嗽が認められたが、発熱は認められなかった。理学所見では、咽頭発赤が2例に認められた。このことから、問診時に発熱のない咳嗽が連続してみられることや、末梢血やCRPの炎症所見が乏しいことなどが、成人百日咳のスクリーニング項目として有用であることが示された。血清診断においては、単血清であっても百日咳抗体価が160倍以上となる場合には、診断価値が高いと考えられた。一方、治療については、全例に初回受診時からマクロライド系抗菌薬 [CAM 6例、ジョサマイシン (JM) 1例、ロキシスロマイシン (RXM) 1例] の投与が行われた。原らはこれら薬剤による治療経過の検討において、百日咳の治療にはEM, CAMなどのマクロライド系抗菌薬が第一選択ではあるが、これらはカタル期には有効であるが、瘵咳期の自然経過を改善することについては定説がないため、早期の診断と治療開始が望ましいと考察している。

3. 遷延する咳嗽発作を呈する20～59歳（中間値：39.5歳）の5例について検討した西野らによる報告である⁸⁾。全症例とも重病感がなく、5例中

3例は受診までに1カ月以上を要しており、この間に濃厚な感染源となったと考えられる症例についての検討である。診断は各症例とも血清診断が実施されたが、いずれも初診時にはすでに凝集素価は上昇しており、1例については4倍以上の有意な上昇が認められた。そのほか3例については、EIA法による抗PT抗体、抗FHA抗体を検索したが、抗PT抗体上昇は2例、抗FHA抗体上昇は3例に認められた。抗体検査の判定法については、今後さらなる検討が必要と考えられた。一方、治療については、全例ともにCAM 400 mg/日、分2で7~14日間投与したが、治療後2~3週間で咳嗽発作は軽快していた。

上記のほか、複数の報告から慢性的な咳嗽で百日咳が疑われた症例に対して、CAM投与後の咳嗽改善が認められている⁹⁻¹³⁾。成人の百日咳では咳嗽が長期にわたって持続し、感染源となって周囲へ感染を拡大してしまうことがあり、治療においては、第一選択のEM、CAMによって、咳嗽の症状を含めて改善することが望ましいといえる。

成人百日咳のアウトブレイク対策

成人の百日咳によるアウトブレイクも発生している。各施設でアウトブレイク発生時の対策を検討、実行しており、一定の効果が得られている。ここでは、その対策の概要や治療内容について解説する。

①高知大学のケース

高知大学医学部および附属病院では、2007年5月25日に他大学において百日咳が集団発生したとの報道を受け、感染伝播を阻止するための対策が講じられた¹⁴⁾。同年7月19日に学生を対象としたアンケート調査を711名に実施し、症状のある学生296例を面接した上で、学生162例および職員212例にPCR検査を行ったところ、学生74例(45.7%)、職員146例(68.9%)で陽性判定が得ら

れた。しかし、PCR結果と症状の有無は必ずしも一致せず、有症者は検査陽性者の40%にとどまっていた。治療については、有症者および希望者などにCAMが処方された。学生82.1% (604例/736例)、職員36.6% (482例/1,317例)が抗菌薬を服用し、うち学生98.8% (597例/604例)、職員98.8% (476例/482例)がCAMを服用した。これらCAM服用者を対象に服用目的について調査したところ、「治療」が学生の7.9%、職員の10.1%を占め、「発症予防」が学生の77.6%、職員の77.1%を占めていた。CAM投与開始とともに新規発症患者数は減少し、集団発生を9月23日に終息させ得た。有害事象は軽度の消化器系症状がほとんどであり、成人百日咳の治療におけるCAMの有用性が示唆された。

②琉球大学のケース

琉球大学では、院内での百日咳の曝露が疑われるケースを経験したことを機に、院内感染対策のプロトコルを作成し、曝露後の対策が検討された¹⁵⁾。院内での百日咳の曝露が疑われた症例は5例であり、CDCガイドラインを参照に感染対策対象者を患者、濃厚接触者、高リスク者、それ以外に分けて、患者に対する飛沫感染予防策、治療、曝露者に対する予防内服および二次感染のサーベイランスなどについて感染対策を行った。使用薬剤は、EM (40~50 mg/kg)あるいはCAM (400 mg/日)で7日間投与であった。成人での百日咳感染の現状を把握するため、外来および入院での成人の咳嗽患者における*B. pertussis*に対する凝集素価が測定されたが、百日咳感染の疑われる症例は検査対象者の23%を占めていた。百日咳の院内感染対策の認識を拡大するとともに、百日咳における早期診断法の確立や単血清での診断基準の設定が望まれると述べている。

③愛媛労災病院のケース

愛媛労災病院では、2008年4月から2009年6月末までに72例の職員が百日咳と診断され、2009

年4月に流行の再燃が起こった¹⁶⁾。治療にはEM 800mg/日、あるいはCAM 400mg/日を5~14日間投与した。さらに抗体価の結果が出るまでには2~3日を要するため、確定診断に至る前でも百日咳が強く疑われるものに対しては、受診時にCAM 400mg/日、5日間の投与がなされた。

④福井大学のケース

福井大学では、百日咳流行に対する介入予防が成功した¹⁷⁾。2008年4月1日、ポスターやメールによる注意喚起を実施したところ、百日咳と類似症状を有する職員より相談があり、抗体検査、予防的なCAMの内服と3日間の就業禁止の指示が出された。本職員における抗体価は山口株160倍と判明したため、学内職員を対象に接触者調査が実施された。その結果、咳嗽症状を有する職員2例に同様の措置を実施し、以後、新たな発症者はみられず経過観察となった。

一方、4月の始業開始3日後には学生1例からも相談があり、血清抗体検査と抗菌薬が処方された。本症例においては山口株640倍と判明し、濃厚接触者の聞き取り調査を行うと共に、アウトブレイク対策の一環として臨床実習を控えた学生を対象にアンケート調査が実施された。その結果、

167例のうち16例に症状が認められ、1週間以上の持続者には外来受診が勧められ、1週間以内の有症者には1週間を経過した時点でまだ症状の持続者は外来受診が勧められた。

その後、全学生を対象にアンケート調査を実施した結果、臨床実習を控えた学生と比較して有症率は低い結果となった。予防内服の措置などを行った学生は総数20例であり、うち17例では単血清による評価で抗体価が40倍以上だった。6月下旬には新規発症者はみられず、再度7月にアンケート調査を実施した結果、明らかな減少を認め、集団感染は終息した。

なお、文部科学省は2012年4月1日から児童や学生が百日咳を発症した際の出席停止の基準について学校保健安全法の一部を改正する省令の施行を行った。出席停止期間については、「特有の咳が消失するまで又は5日間の適正な抗菌性物質製剤による治療が終了するまで」と改めた。

ワクチン接種に関して

欧米各国において、百日咳ワクチンの接種が推奨されている(表3)。米国では思春期の青年およ

表3. 欧米各国での百日咳ワクチン接種推奨状況

欧米での百日咳ワクチンが6回以上の国々と推奨されている接種年齢

国	回数	種類	接種年齢			
			乳児	1~5歳	6~9歳	10歳以上
Austria	5回以上	aPV	2-3-4カ月	12カ月		13歳 (以後10年毎:65歳以上は5年毎)
Canada	6回	aPV	2-4-6カ月	18カ月 4歳		14歳 すべての州ではない
Germany	6回	aPV	2-3-4カ月 11カ月	4歳	9歳	ハイリスク者 (医療従事者、妊娠前の女性、新生児と密に接触する両親など)に追加接種
USA	6回	aPV	2-4-6カ月	15カ月 4歳		11歳

び成人の百日咳を予防するための三種混合ワクチン (Tdap: 百日咳および破傷風とジフテリアのトキソイド) が米国食品医薬品局 (FDA) によって認可されている。標準的には、11~12歳で、Tdapの追加接種が一回行われる。さらに、19~64歳で、成人用の二種混合ワクチン (Td: 破傷風とジフテリアのトキソイド) の追加接種が、10年間隔で一回行われている。このような対策により周囲への感染予防や保菌率の減少がもたらされ、アウトブレイクに対するブースト効果が期待できる。本邦においても、成人へのワクチン接種の導入を検討する必要がある。

おわりに

本稿では、成人百日咳の現状についてまとめた。成人百日咳に対する治療薬としては、マクロライド系抗菌薬が第一選択であり、EM, CAMの*B. pertussis*に対する抗菌活性は優れている。また、早期の抗菌薬投与が、症状の軽減と周囲への拡散防止のためにも必要と考えられる。病院内でアウトブレイクが発生した場合には、EM, CAMの処方効果があげており、予防対策もされていた。

近年の成人百日咳の増加やアウトブレイク発生、また百日咳に関連する学校保健安全法の省令改正の施行などを鑑みると、マクロライド系抗菌薬ではEMしか取得していない成人の百日咳の適応をCAMも取得することが望まれる。

文献

- 1) 第11回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会 資料3-8 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
- 2) 岡田賢司, 他: 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。IASR 29: 75~77, 2008
- 3) 西 耕一, 他: 成人百日咳に関する臨床疫学的検討。石川県中医誌31: 5~8, 2010
- 4) 大塚正之, 他: 成人由来百日咳の薬剤感受性成績とGenotyping。日本化学療法学会雑誌58 (Suppl. A): 347, 2010
- 5) 神津 仁: 「成人百日咳」緊急アンケート調査結果報告。日本臨床内科医会誌25: 479~484, 2010
- 6) MIYASHITA, N., *et al.*: Outbreak of pertussis in a university laboratory. Internal. Med. 50: 879~885, 2011
- 7) 原 歩, 他: 百日咳抗体検査を実施した成人患者の臨床症状と検査所見の検討—平成18年7月から9月の診療から—。臨床と研究84: 91~94, 2007
- 8) 西野泰生: 最近経験した成人百日咳症例の検討。島根医学28: 138~145, 2008
- 9) 長島圭士郎, 他: 百日咳抗体上昇を認めた成人慢性咳嗽の4症例。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌27: 201~204, 2009
- 10) FUJISAWA, T., *et al.*: Expanding differential diagnosis of cough lasting two weeks or more: diagnosis and management of pertussis. Med. Postgrad. 46: 240~244, 2008
- 11) 野上裕子: 症例報告〈呼吸器科〉慢性咳嗽の原因疾患としての成人百日咳感染。アレルギーの臨床28: 144~147, 2008
- 12) 吉田成二, 他: 百日咳の関与が疑われたcough syncope syndromeの3例。日本内科学会雑誌92: 1321~1324, 2003
- 13) 上原圭太, 他: 遷延性が咳嗽で受診した成人百日咳の1例。那覇市立病院医学雑誌1: 53~56, 2010
- 14) 武内世生, 他: 成人百日咳に対するクラリスロマイシンの有用性—高知大学における集団発生の経験から—。新薬と臨床58: 2143~2149, 2009
- 15) 原永修作, 他: 百日咳院内感染対策の必要性。環境感染22: 242~246, 2007
- 16) 泉 敦子, 他: 当院における百日咳集団発生事例の検討。日本職業・災害医学会誌59: 53~58, 2011
- 17) 玉川美津恵, 他: 百日咳流行に対する介入予防の成功事例。Campus Health 46: 254~255, 2009

Current status adult pertussis in Japan

HIROSHIGE MIKAMO^{1,2)} and YUKA YAMAGISHI²⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Infection Control and Prevention,
Aichi Medical University Hospital

Pertussis has been prevalent among the infants in summer, however, in recent years, it is increasing also in the adult. The epidemiology in 2010 showed pertussis in the adults dominated over 50%. Although the cough in the adults persists for a long time comparing with the infants, the adult pertussis is easy to be overlooked since the symptom is not typical especially in the adults. Therefore, it might be lead to the outbreak in the community. Pertussis is mainly treated by macrolides, such as erythromycin (EM) or clarithromycin (CAM) at present.