



2017年7月5日放送

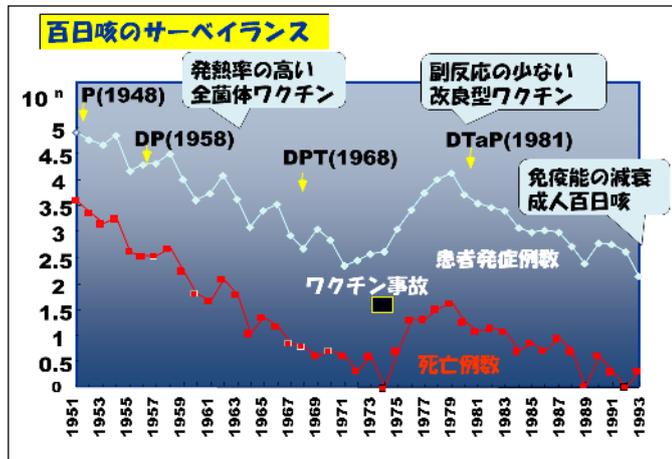
「再興感染症としての百日咳」

北里大学北里生命科学研究所 特任教授
中山 哲夫

はじめに

1948年に全菌体不活化ワクチンが開発され、その後ジフテリア・破傷風トキソイドと混合した三種混合ワクチンとしてDPTが開発され1968年から定期接種のワクチンとして推奨され患者発症・死亡例も減少してきました。しかし、1974-75年にDPTワクチン接種後に相次いで2例の死亡例が報告され、接種の中止、接種年齢の引き上げにより接種率は低下し百日咳患者が再び増加しました。副反応の多かった全菌体ワクチンにかわって現行の無細胞型ワクチンが1981年に導入されました。その後順調に発症例数は減少してきましたが2000年代になって増加に転じ2007年には大学キャンパスや職場での流行、更に2010-2011年には全国規模の流行となりました。

百日咳は小児の疾患と長年考えられてきましたが2007年の流行以降では15歳以上の成人の発症が60%を占めており、最近ではDPTワクチン接種済みの学童の発症例が増加しており、家族内感染でワクチン接種前の新生児への感染が問題となっています。感染症サーベイランスへの報告例数は約2000例近くが毎年報告されているところから毎年2万人前後が発症しているものと推定されています。5歳未満の百日咳入院例は人口10万あたり10数例と推計され、感染源は同胞と母親からの家族内感染によることが多いと報告されています。こうした百日咳の増加は我が国だけでなく世界的に認められ、再興感染症としてその対策が課題となっています。

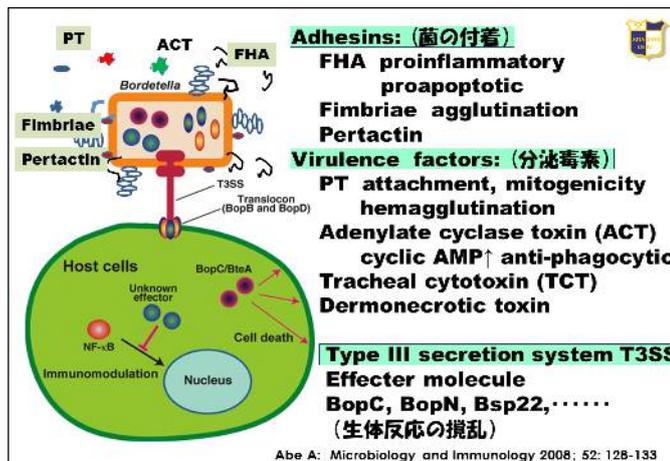
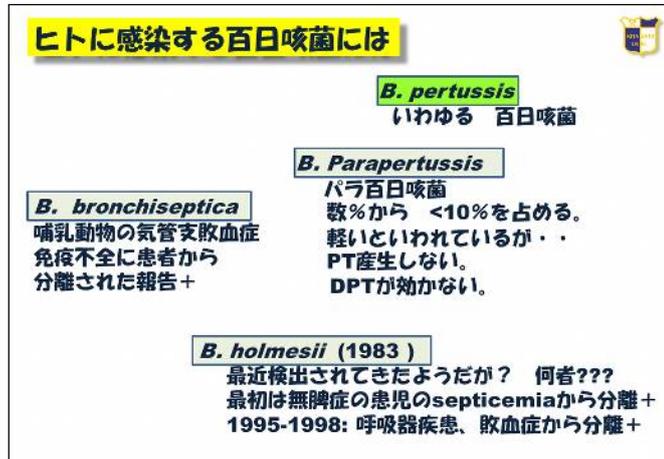


百日咳菌の感染と発症のメカニズム

Bordetella 属細菌のなかでヒトに感染し百日咳をおこすのは *B. pertussis* が主体で、*B. parapertussis* の頻度は 10%以下で症状は軽いとは言われていますが鑑別は困難です。*B. holmesii* は1983年に無脾症の敗血症の患者さんから分離され稀ではありますが、百日咳の流行の原因となる事も報告されています。

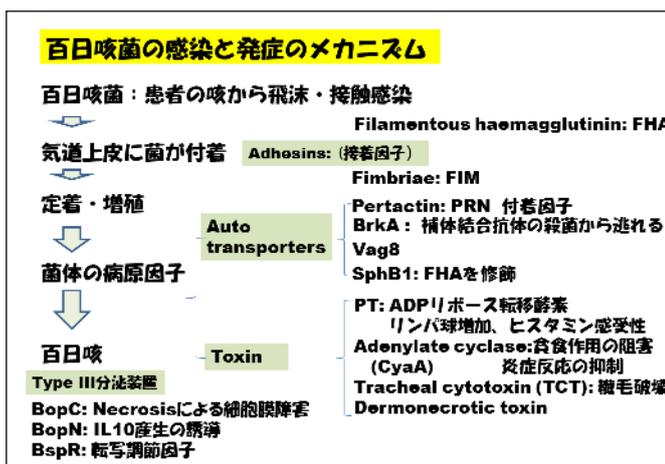
Parapertussis、*holmesii* いずれも百日咳毒素 PT を産生せず DPT ワクチンは効果がありません。百日咳は患者さんの咳、痰から飛沫感染し気道上皮に菌が付着します。こうした菌の接着には繊維状赤血球凝集素 (FHA)、 繊毛 (fimbriae: Fim) が接着因子として働き、定着した菌が増殖し毒素や菌体から分泌される病原因子が発症に関与します。病原因子のなかでパータクチンは菌の付着に関連し、菌の産生する毒素のなかには百日咳毒素 (pertussis toxin: PT)、アデニル酸シクラーゼ (adenylcyclase: CyaA)、気管支上皮細胞毒素 (tracheal cytotoxin: TCT)、皮膚壊死毒素 (dermatonecrotic toxin) が存在し発症に関与しています。特定の因子のみが発症に関与しているのではなく複数の病原因子が百日咳の感染・発症に関与しています。

病原体の感染、侵入に対して宿主の免疫応答は液性免疫、細胞性免疫を誘導することで感染予防、発症予防に有効に働きます。細胞内寄生細菌、ウイルスは細胞性免疫が重要な働きをしていますが、百日咳菌は細胞内寄生をする事ではなく感染防御、発症予防には抗体、抗毒素が重要な働きをしていると想定されてきました。こうした獲得免疫の誘導には自然免疫系への刺激が必須で自然免疫系には病原体の成分分子を認識する pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) と細胞にとってダメージ、毒性を認識する damage associated molecular patterns (DAMPs) が存在します。有効なワクチンはこうした自然免疫系を刺激する事で獲得免疫を調節します。菌体の細胞膜成分の lipopolysaccharide (LPS) は TLR4 に結合し NFκB を活性化し炎症性サイトカインを誘導する事で CD4 ヘルパー応答を活性化します。更に、産生されたサイトカインにより Th1、



Th2 応答に分化誘導します。TLR4 は炎症性サイトカインを誘導するだけでなく TLR4 への結合は IFN- α/β を誘導し CD8 細胞に認識されやすくなります。PT をはじめとした毒素は DAMPs 系統の inflammasome を活性化し IL-1 β 、IL-6、TNF- α の炎症性サイトカインを誘導します。百日咳のもつ type III 分泌装置から宿主細胞内に注入されるエフェクター分子は IL-10 産生を誘導し、好中球遊走を抑制する事で感染を増悪させる、生体の防御反応攪乱することで長引く咳の原因とも考えられます。

全菌体ワクチンにはこうした自然免疫系を刺激する病原因子を含んでおり IFN- α/β 、炎症性サイトカインの誘導を介して多く病原因子に対する免疫応答を誘導します。一方、こうした炎症性サイトカインは発熱等の副反応に関連します。無細胞型ワクチンは PT、FHA が主体で Th1 応答は誘導できず Th2 応答に限られ免疫効果の持続も 3-5 年と短く無細胞型ワクチンの有効性が低いことの原因と考えられます。

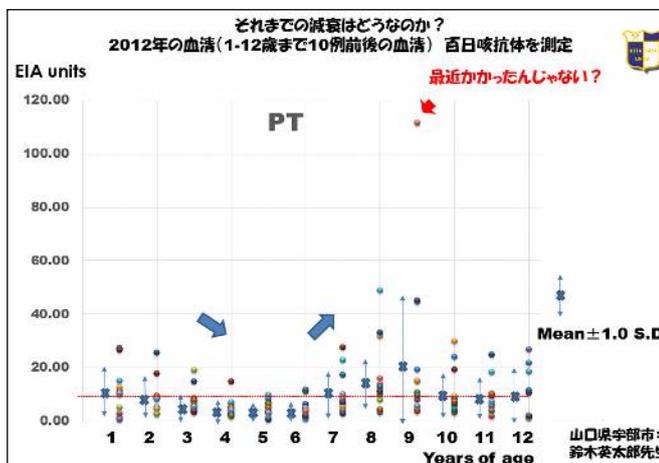


臨床診断と検査室診断

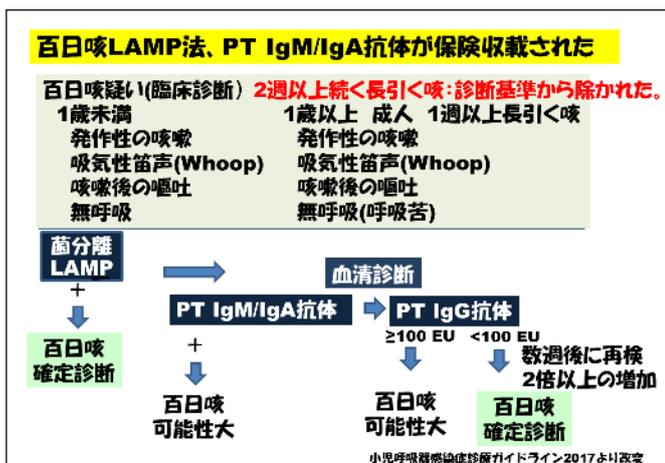
百日咳の臨床診断の届け出基準は2週間以上続く長引く咳となっていました。乳幼児、小児の百日咳は典型的な発作性の痙攣性咳嗽、吸気時笛声、咳込の後の嘔吐が見られることから発症後早期に受診することが多いため臨床診断の基準、実験室診断の診療ガイドラインが2016年に改定されました。新ガイドラインでは2週間以上続く長引く咳の基準が外され、1歳未満では発作性の咳嗽、吸気性笛声、咳嗽後の嘔吐、無呼吸、1歳以上、成人では1週間以上長引く咳と特徴的な症状が臨床診断の基準と改訂されました。

しかしながら、成人百日咳は夜間の咳込による睡眠障害や息苦しさを訴える例から不顕性感染で典型的な症状を示さない例からまで診断に苦慮する例があります。

百日咳の検査室診断には菌分離、遺伝子診断、血清診断となります。百日咳分離用の培地でないと百日咳菌の分離は困難で常時検査ができる医療機関は限定されています。



遺伝子診断法は IS481 に設定した PCR、real-time PCR が推奨されていますが、DNA 抽出や装置が必要で実施できる施設も限られています。血清診断法はワクチン接種歴があることから判断に苦慮しペア血清による PT 抗体価の 2 倍以上の上昇が原則です。単一血清では PT 抗体価 100EU 以上が確定診断の基準となっていました。しかしながら、年余にわたって高値が持続する例があり確定診断ではなく可能性が高いと判断されることとなります。新たな遺伝子診断法として loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法が我が国で開発されました。感度、特異性の高い百日咳 LAMP 法が 2016 年 11 月に保険収載されました。今まで PT IgG EIA 抗体以外にも百日咳 IgA/IgM 抗体測定法も保険収載されました。臨床診断に基づいて菌分離陽性、もしくは LAMP 法陽性、ペア血清で PT IgG 抗体の 2 倍以上の有意な上昇は確定診断となります。百日咳 PT IgA/IgM 抗体は定性試験であり百日咳の可能性が高いということになり、ペア血清による検査が必要となります。



百日咳の症状は多彩で、肺炎マイコプラズマ等の呼吸器感染症との鑑別も必要となります。百日咳の流行期に小児で検査を行うと百日咳の菌分離陽性率は数%で、LAMP 法は 50-60%が陽性となりますが、流行期でも成人ではワクチン接種歴、抗生剤の投与により菌量も少なく、排泄期間も短いことから病原診断には限界があります。

わが国における課題

欧米では小学校入学前に DTaP・IPV4 混の追加接種が実施されておりその後百日咳の免疫能が低下し、11-12 歳時の DT (Td) ワクチンに代わってジフテリアと百日咳の成分を減量した Tdap が 2006 年から 18 歳以下の青年層へのワクチンが勧奨されました。青年層の百日咳は減少しましたが、乳幼児の百日咳は減少する事はなく、社会全体の百日咳を減少させるために 19-64 歳までの成人を対象に Tdap の接種が推奨され更に 65 歳以上の高齢者にも接種を拡大しましたが乳幼児の発症阻止にはいたりませんでした。

乳幼児への感染経路の 75%は家族内感染で特に母親からの感染であることがわかりました。出産後の母親に Tdap を接種することで母親の感染を抑える方法が最初にとられましたがこの方法だけでは 6 ヶ月以下の百日咳の減少はできませんでした。新生児の百日咳の移行抗体の陽性率は低い事から妊娠後期に Tdap を接種する事で母親の免疫を強化するとともに新生児への移行抗体も期待できます。繭のなかでさなぎが守られているように新生児の周りに免疫の繭を作り家族で守る考えから cocooning strategy として

Tdap を使用する方式です。

百日咳の患者発生は学童期から増加してくることが明らかとなり DPT の免疫能の持続は当初考えられていたよりも短く百日咳ワクチンの改良が必要です。新規ワクチンの開発には時間がかかるため、現在使用できるワクチンでのスケジュールを再検討することが必要です。欧米では初回免疫

3 回、追加接種 1 回にくわえて 4-5 歳～就学前に追加接種、11-12 歳で Tdap が定期接種となっています。一方、わが国では初回 3 回、追加接種の 4 回で DTaP/IPV の 4 混が使用されていますが、現在の流行状況から考えると就学前の追加接種が必要と考えられ cocooning strategy を含め総合的百日咳対策を考える時期にあります。

