

研 究

単回血清で診断した幼児・学童の百日咳

倉持 雪穂, 川原 清美
松尾 準雄, 長谷川 理

〔論文要旨〕

遷延咳嗽で外来受診した3歳以上の患児を対象に、単回血清を用いた百日咳の前方視的調査を行った(百日咳群24例, 対照群30例)。百日咳群は咳嗽の持続期間が長く、DPT接種が不完全で、周囲に咳が長びく家族・友人がいる症例が多かった。これに対し咳嗽以外の症状(就眠不良, 喘鳴, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 発熱, 鼻汁)出現率, アレルギー歴, 白血球数, リンパ球比率, CRP値に有意差はなく、幼児期以降の百日咳は他の呼吸器疾患との鑑別が困難だった。このため今後は、より百日咳感染予防に重点をおいた対策が重要になるであろうと思われた。

Key words: 遷延咳嗽, 百日咳菌感染症, 百日咳予防接種

I. はじめに

外来患者の主な訴えの一つに咳嗽がある。そのほとんどは、安静による経過観察や市販薬の内服で軽快するが、なかには症状が長引いて医療機関を受診する場合もある。最近このようなケースの中に、百日咳の症例が見受けられる。しかし予防接種をすませた患児の場合、乳児の百日咳の特徴である痙咳は必ずしも認められず、他の呼吸器疾患との鑑別が困難なケースがある。

百日咳は診断用の迅速キットがなく、確定診断には百日咳菌培養か血清百日咳抗体価が主に利用される。しかし、これらは施行時期に制限があるうえ、結果が出るまでに7~10日を要する^{1,2)}。これに対し、診断にPCR・LAMP法や百日咳菌毒素に対する抗体(抗PT抗体)を用いる報告もあるが、これらの検査法は未だその手法の標準化が不十分で、その感度にもばらつきがある^{2,3)}。今回著者らはこれらの事実を踏まえたうえで、3週間以上著明な咳嗽が遷延し

た小児を対象に血清百日咳抗体価を検査し、その結果をもとに集団生活を送る3歳以上の幼児・学童の百日咳菌感染につき前方視的検討を行った。

II. 対象, 方法

平成19年4月から平成20年3月に当科外来を受診した患児のうち、治療(鎮咳去痰剤内服など)の有無にかかわらず3週間以上激しい咳嗽が遷延した3~15歳の64例を対象に前方視的調査を行った。百日咳の診断は、児の全身状態や受診するまでの期間、保護者の採血への理解を鑑み、単回の血清百日咳抗体価(細菌凝集法)測定により行った。検体の採取は、患児の保護者に検査方法を説明し、了承を得たうえで発症から3週間以上を経過した後に採取した(咳嗽のはじまり、終息時期は問診や電話による聴き取りで確認したため、その評価は日単位でなく週単位で行った)。検査結果の解釈は小児呼吸器感染症ガイドライン2007の血清百日咳凝集素価診断基準(単血清)に従い、DPTワクチン

Pertussis in Immunized Children

Yukio KURAMOCHI, Kiyomi KAWAHARA, Norio MATSUO, Osamu HASEGAWA

西横浜国際総合病院(医師/小児科)

別刷請求先: 倉持雪穂 西横浜国際総合病院小児科 〒245-8560 神奈川県横浜市戸塚区汲沢町56番地

Tel: 045-871-8855 Fax: 045-862-0673

[2044]

受付 08. 5.12

採用 08. 8.22

未接種児で流行株（山口株）10倍以上，DPT ワクチン接種歴がある児（不明の児もこれに含む）は流行株（山口株）320倍以上，もしくは流行株（山口株）／ワクチン株（東浜株）比が4倍以上の際に有意な抗体上昇があると判定した。この結果により対象を百日咳菌感染群（P群）と対照群（N群）に分類し，症状（咳の持続期間，就眠不良，喘鳴，悪心・嘔吐，食欲不振，発熱，鼻汁），アレルギー（アレルギー性鼻炎・結膜炎，アトピー性皮膚炎，気管支喘息，食事アレルギー）の有無，DPT 接種歴，同時期の家族や友人に咳嗽が遷延する人がいたかどうかや血液検査結果（白血球数，リンパ球比率，CRP 値）を比較した。また併せて鼻腔・咽頭培養検査，マイコプラズマ IgM（ImmunoCard Mycoplasma，Meridian Bioscience，Inc.，Cincinnati，OH），クラミジア・ニューモニエ抗体測定（ELISA）を行った。これらの結果は *t* 検定で評価し，平均±標準偏差で表示，*p* < 0.05 で統計学的に有意差ありとした。

Ⅲ. 結 果

咳嗽が遷延した64症例のうち，発症から2週間以内に検査を施行したり，最後まで追跡することができなかった10例（百日咳抗体陽性2例，陰性8例）を除外し，54症例で検討を行った。両群の症例数，性別比，年齢を表1に示す。P・N群間の年齢，性別に有意差はなく，半数以上の症例は，発症から3週以上を経過した後に当科を受診していた（3週未満に受診したのはP群10例，N群15例）。百日咳抗体価は，54症例中24例（44%）で有意に上昇し，咳の発症時期は初夏と秋に多かった（図1）。

症状の検討では，P群で咳嗽が長期継続し（表2），これは早期のマクロライド投与により著明に短縮された（表2注釈参照）。百日咳に特有な“whooping”を呈した症例は1例もなく，その他症候ではP・N群間に有意差を指摘することはできなかった。

既往歴の検討（表3）では，P群でDPT接種が不完全な症例が多かったが，この反面24例中18例が4回のDPT接種を終えていた。アレルギーの既往は両群ではほぼ同等で，気管支喘息に限っても有意差はなかった。家族・友人に長

表1 検討症例数，性別，年齢

	P 群	N 群
症例数	24例	30例*
男女比	12 : 12	15 : 15
年齢	8.97±3.64	7.80±0.55

*百日咳抗体160倍であった症例がうち16例

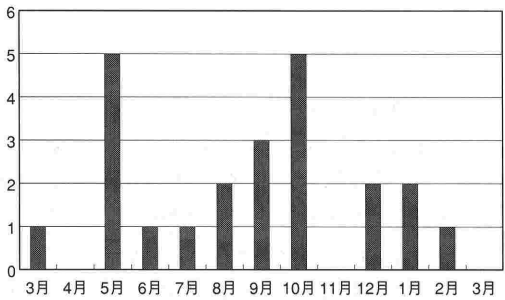


図1 抗体陽性例の症状発症時期

表2 症状の比較

	P 群	N 群	<i>p</i> value
症例数	24/14例*	30例	
咳の持続期間(週)	6.21±1.53**	5.10±1.45	0.009
就眠不良	12/8例 (50/57%)	9例(30%)	0.139/0.089
喘鳴	5/4例 (21/29%)	7例(23%)	0.830/0.716
悪心・嘔吐	5/2例 (21/14%)	7例(23%)	0.830/0.500
食欲不振	0/0例 (0/0%)	1例(3%)	0.376/0.501
発熱(37.5度以上)	7/3例 (29/21%)	11例(37%)	0.570/0.323
鼻汁	13/6例 (54/43%)	20例(67%)	0.359/0.141

*重複感染が疑われた症例を除外した場合
**発症2週以内にマクロライド投与が行われた症例（前医を含む）では4.91±0.70週（*n* = 11）。これに対し，発症2週以降に治療を開始したか治療されなかった症例では7.31±1.11週（*n* = 13）で，両群間で *p* < 0.0001 括弧内は%で表示した

表3 対象のDPT接種・アレルギー歴，周囲に同症候の家族・友人がいる割合

	P 群 (<i>n</i> = 24)	N 群 (<i>n</i> = 30)	<i>p</i> value
DPT 接種	3.29±1.43回 接種歴不明：1例 0回：2例，1回：1例 3回：2例，4回：18例	3.97±0.18回 3回：1例 4回：29例	0.013
アレルギーあり	14例(58%)	22例(73%)	0.254
喘息あり	5例(21%)	3例(10%)	0.274
家族・友人に咳が 長びく人がいた	17例(71%)	13例(43%)	0.044

表4 検査所見

	P 群	P2群*	N 群
症例数	24例	14例	30例
WBC(/mm ³)	9,229±3,918**	8,350±3,790	7,410±2,432
Lym (%)	34.7±8.9	37.4±5.3	32.6±11.9
CRP(mg/dl)	0.24±0.87	0.06±0.06	0.50±0.88

*P2群: P 群から重複感染の疑い例を除外したグループ

** $p=0.041$ vs. N 群

引く咳をしている人のいる割合はP群で高く, 中には隣席の中学同級生との学内伝播が疑われた症例も複数存在した。

一般血液検査(表4)では, N群に比べP群で白血球数が多かった(リンパ球比率, CRP値は有意差なし)。しかしP群のうち, 8例でマイコプラズマIgM陽性, 2例でクラミジア・ニューモニエ抗体が上昇し, 細菌培養では2例で*H.influenzae*, 1例で*S.pneumoniae*を検出し(結果重複あり), これら混合感染が疑われた症例を除外すると白血球数の有意差は消失した(表4のP2とN群)。さらに鼻腔・咽頭ぬぐい液を用いて百日咳菌培養を行ったが, 百日咳菌が検出できた症例は1例もなかった。

IV. 考 察

著者らは, 咳嗽が遷延した当科外来受診患者を対象に百日咳菌感染の前方視的検討を行い, 54例中24例(44%)を百日咳と診断した。この結果は成人を対象とした同様の検討結果(10~30%)をはるかに上回り⁴⁾, 百日咳の発症時期は横浜市の定点報告と相関しなかった⁵⁾。しかしこの結果は, 本検討が短期・小規模であること, 単回血清を用いた百日咳診断基準の適正さや, 当院周辺区域の局地流行などが影響した可能性もあり, その解釈は困難だった。

単血清の百日咳抗体価は, 流行株に対する抗体価が320倍以上で百日咳菌感染が確定的とされ, 40~160倍でも疑診断が可能とされる。しかし凝集原を含むワクチン接種を受けた児では, 非感染時にも抗体価が上昇している場合があり, 可能ならば2週間以上の間隔のペア血清で4倍以上の抗体価上昇を確認することが望ましい。しかし年長児の百日咳は概して症状が軽症で^{1~3)}, 初診時にすでに発症から数週間を経過していることも多い。また検査結果を得るま

でに時間がかかることや保護者の採血に対する受領も考慮し, 今回の検討では単血清の検査結果で百日咳菌感染の有無を判定した。このためN群には, 臨床症候的に百日咳を疑うものの, 1回の抗体価測定では診断に至ることができなかった症例も含まれる。この問題は, 鼻腔・咽頭のぬぐい液から百日咳菌が培養できれば容易に解決するが, ほとんどの症例が3回以上の百日咳予防接種歴を持つため⁶⁾, あるいは発症から検査までの期間が影響したのか, 百日咳菌を検出できた症例はなかった。

感染症情報センターの統計では, 百日咳抗体価はDPT接種歴がなくても年齢と共に上昇し, これは百日咳が減少した今日でも確実にその流行が続いていることを意味している⁷⁾。近年, 先進国では百日咳患者の増加が指摘され, 特に予防接種を受けた青年~成人で患者の増加が著しい^{1,3)}。これに対し, 国内の定点あたりの百日咳患者数は昨年まで大きな変動はなく⁸⁾, 海外の百日咳菌感染症の増加は一見本邦のそれとは無関係にみえる。しかし今回の検討期間中, 当院のある横浜市戸塚区およびその周辺区域の定点で百日咳症例の報告はなく⁴⁾, 百日咳感染症が見過ごされた結果, その流行が過小評価されている可能性は否定できない。

DPT接種既往児の百日咳菌感染症は, 長引く咳だけが唯一の症状である場合や, なかには無症候のものさえある⁹⁾。今回の検討でも, 咳の持続期間を除いた症候には有意差を指摘することができなかった。これに加えその非特異的な一般検査所見や, 百日咳に対する一部の誤解(“新生児や乳児期に特有の感染症”, “DPT接種により終生免疫が得られる”など)も, 百日咳患者が見逃される大きな原因になっていると思われる。米国ミシガンでは流行時とはいえ予防接種後12年以上を経過した人々の95%が百日咳菌に感染し¹⁰⁾, またDPT接種後に罹患した百日咳の重症度は接種後の経過年数に相関することも明らかにされている¹¹⁾。これらの事実は, 百日咳予防接種の効果は確実に減衰し¹²⁾, たとえ予防接種をうけていても百日咳菌感染の可能性は十分にあることを示している。これより遷延咳嗽を主訴とする患者を診察する際には, 予防接種歴にかかわらず常に百日咳の可能性を頭

に入れ、周囲に咳が長びく家族・友人がいないか等の丁寧な問診を心掛けることが重要と思われる。

百日咳を予防するワクチンは生後6週から接種が可能とされ、日本に比べ早期に予防接種を開始している国もある。しかし、免疫能の獲得には2回以上の接種が必要で、早期接種の効果や安全性に関しては未だに不明な点も多い¹⁾。そこで米国CDCや米国小児科学会は、乳児の感染経路の75%に家族(32%は母親)が関わり¹³⁾、また3か月未満児の百日咳菌感染症は周囲の人々のワクチン接種でも予防しようとの報告をもとに¹⁴⁾、2005年より11~18歳で、さらに2007年からは成人への若年者用抗百日咳混合ワクチン(Tdap)の追加接種を推奨しはじめた^{15~17)}。学童~成人の百日咳予防は、その治療に要する医療コストを削減するだけでなく、新生児・乳児の患者数減少にも直結する。その反面、予防効果の持続には5年毎のワクチン接種が必要とされ¹⁸⁾、全体のコストベネフィットの算出や接種スケジュール案の作成など、国ごとに解決すべき問題も多い。わが国では現在、これまでの4回のDPT接種に加え小学校もしくは中学校入学時(2種混合ワクチン接種時)に追加接種を行うことが検討されているが、先進国の中で学童期のブースターを行わないのは日本だけである^{1,19)}。このため今後は、より予防に重点をおいた百日咳菌感染症への対策が重要になってくるであろうと思われる。

文 献

- 1) Hewlett EL, Edward KM. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1215-1222.
- 2) Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, et al. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005 ; 172 : 509-515.
- 3) Gregory DS. Pertussis : a disease affecting all ages. *Am Fam Physicians* 2006 ; 74 : 420-426.
- 4) Güris D, Strebel PM, Bardenheier et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States : increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1230-1237.
- 5) http://www.city.yokohama.jp/me/kenkou/eiken/topic_inf/kansen_khama.html
- 6) Strebel P, Nordin J, Edwards K, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis* 2001 ; 183 : 1353-1359.
- 7) <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/26/301/tpc301-j.html>
- 8) <http://idsc.nih.gov/jp/idwr/douko/2008d/13douko.html>
- 9) Deen JL, Mink CA, Cherry JD, et al. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1211-1219.
- 10) Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep* 1965 ; 80 : 365-369.
- 11) Versteegh FG, Schellekens JF, Nagelkerke AF, et al. Laboratory-confirmed reinfections with *Bordetella pertussis*. *Acta Paediatr* 2002 ; 91 : 95-97.
- 12) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : S58-S61.
- 13) Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis : who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23 : 985-989.
- 14) Taranger J, Trollfors B, Bergfors E, et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid-decreased incidence in both vaccinated and non-vaccinated persons. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 1004-1010.
- 15) Committee on infectious disease. Prevention of pertussis among adolescents : recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006 ; 117 : 965-978.
- 16) <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combo-vaccines/DTaP-Td-DT/tdap.htm>
- 17) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5540a10.htm>
- 18) Edward K, Freeman DM. Adolescent and adult pertussis : disease burden and prevention. *Curr Opin Paediatr* 2006 ; 18 : 77-80.
- 19) Forsyth K, Nagai M, Lepetic A, et al. Pertus-

sis immunization in the global pertussis initiative international region-recommended strategies and implementation considerations. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ; 24 : S93-S97.

[Summary]

Sixty-four children (3-15 years old) with prolonged cough for more than 3 weeks were enrolled in the pertussis prospective study. Surprisingly, 44% of patients revealed the significant increase in pertussis antibodies. However, the symptoms were non-specific, and pertussis infections were diag-

nosed regardless to the immunization history. Thus the recognition of pertussis in immunized children is difficult, and pertussis should be suspected in all patients who meet the clinical criteria. To decrease the opportunity of pertussis infections in children and adults, booster vaccination at all age is recommended. Further study is necessary for monitoring pertussis trends, tracking patients and establishing a new vaccination schedule in Japan.

[Key words]

booster vaccination, pertussis, prolonged cough