感染症予防の明日へつながる

BIKEN

2018.01 Vol. 03

Close Up 第3回 百日咳 Doctor Interview

百日咳の重症化、死亡する子どもたちを ゼロにするために

~百日咳のさらなる実態把握と新たな予防施策~ 福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 教授 岡田賢司先生

百日咳の主要な病原因子

~百日せき含有ワクチンとの関係について~

ワクチンはじめて物語 3

経口生ポリオワクチンの開発者アルバート・セービン



今号の Close Up

百日咳の重症化、死亡する子どもたちをゼロにするために

百日咳は主に百日咳菌による急性の気道感染症で、近年は思春期以降の患者が増加しています。そして、その思春期以降の 患者が、重症化しやすいワクチン未接種の乳児への感染源になることが危惧されています。その背景の一つとして、日本では 通常、2歳頃までにDPT-IPVの定期接種が完了し、それ以降百日咳の免疫を獲得する機会がないことが挙げられます。2018 年より百日咳の届出基準が改正され、全数把握の対象疾患となりました。今後は百日咳の現状、疾病負荷を正しく把握し、 諸外国を参考に接種スケジュールを検討・実施することで、重症化や死亡する子どもたちを減らしていくことが求められます。



Doctor Interview

第3回 百目咳

百日咳の重症化、 死亡する子どもたちを ゼロにするために

~百日咳のさらなる実態把握と新たな予防施策~



百日咳はワクチンで予防可能な疾患(Vaccine Preventable Diseases: VPD)の一つですが、日本では2005年以降、思春期以降の患者の増加が目立っており、重症化や死亡リスクの高い乳児への感染源として危惧されています。

思春期以降の患者が増加した背景の一つには、国内の 予防接種スケジュール上、2歳以降に百日咳の免疫を 獲得する機会がないことが挙げられます。

今回は、福岡看護大学 基礎・基礎看護部門教授の 岡田賢司先生に、百日咳の感染抑制に対する課題や 取り組みについてお聞きしました。

岡田賢司先生

福岡看護大学 基礎・基礎看護部門 教授



| 百日咳は、今や子どもたちだけの | 感染症ではない

百日咳の現状について教えてください。

百日咳の感染症発生動向調査が開始された1982年以降、百日咳患者数は増減を繰り返しながらも近年では当時の約10分の1に減っています。一方、患者の年齢構成を見てみると、2005年くらいまでは4歳以下が中心の、いわゆる「子どもの病気」でした。しかし、2005年以降は5歳以上、特に15歳以上の割合が増え、2010年のピーク時には48.2%と、報告患者の約半数が15歳以上となり、その状態は2016年になっても続いています(図1)1)。

思春期以降の百日咳患者が増加することで最も危惧され

るのは、ワクチン未接種の乳児(特に生後3カ月未満)への感染源になり得るという点です。例えば、思春期や成人の方が百日咳に感染しても、小児のような典型的な咳の症状は少なく、入院に至るようなことも多くはありません。そのため、百日咳と診断されないままワクチン未接種の乳児に感染させてしまう可能性があります。生後3カ月未満の乳児は、国内ではまだワクチンによって免疫をつけることができないため、重症化による入院、場合によっては亡くなったりすることもあります。入院してきた児の周囲(家族、親族など)を検査して初めて、大人が感染源だったと分かるようなケースもあるのです。

このように百日咳は、子どもたちだけの病気ではなく「大人の病気」に変わってきたということ、その大人がワクチン未接種児への感染源になり得るということをしっかり認識する必要があります。



一 百日咳患者の発生動向を正確に把握することは難しい のでしょうか。

これまで百日咳は、感染症法に基づいて5類感染症の小児 科定点把握の対象疾患に定められ、指定された医療機関に は届出が義務付けられていました。しかし、大人の皆さんが 咳が出て体調が悪いとき、普通は小児科ではなく内科に行 きますよね。小児科定点にもかかわらず、15歳以上の報告が これだけ上がっていることを鑑みると、現実には成人の患者 が相当いるだろうということが推測されます。つまり、われわ れは氷山の一角を見ているだけで、従来の感染症発生動向 調査では成人の患者を把握できず、これがこれまでの感染症 発生動向調査の限界とも言えるわけです。このような課題に 対応するため届出基準が改正され、2018年1月より全ての 医師が届出を行う全数把握の対象疾患に変更されました (表1)。医師は「病原体診断に基づいて、百日咳と診断した 場合には7日以内に全年齢で報告する」ことになります。その 際の診断基準についても変更になっており、従来は臨床診 断が中心でしたが、百日咳の検査方法の一つであるPCR*1法 や2016年11月に保険適用となった遺伝子検査のLAMP*2 法による病原体遺伝子の検出、抗体の検出などによる診断 が求められるようになりました。

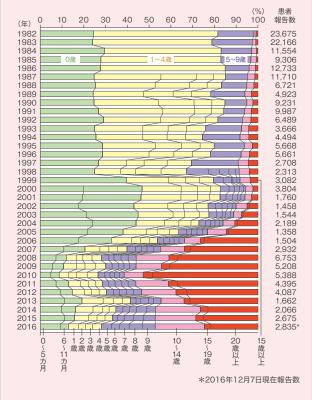
また、世界的には「2週間以上の咳」が臨床診断基準ですが、今回、漏れなく迅速に把握するために成人を含む1歳以上の患者の場合は「1週間以上の咳」、重症化しやすい1歳未満では「咳の期間は限定なし」とされた点もポイントです。

成人も含めた百日咳の対策を考える際に重要なことは、 「百日咳の疫学や疾病負荷はどうなっているのか」を正しく 理解することです。報告基準、診断基準の改正は大人から子 どもまで、入院・外来全てを含めて報告していただこうという 目的ですから、これが適切に運用されれば日本の百日咳の現 状をより正確に知ることができます。そのためにも、臨床医の 先生方のご協力をどうかよろしくお願いいたします。

- *1 PCR: DNAを増幅する原理またはそれを用いた手法で、微量のゲノムやRNAからDNA を選択的に増幅できることにより、診断等に応用される
- *2 LAMP: 複数のプライマーを設定し、鎖置換反応を利用して一定温度で反応を進めることで、迅速、簡便、高い特性を有する遺伝子増幅法

図1

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)



国立感染症研究所. 百日せきワクチン ファクトシート, 2017年2月10日.より一部改変

表1

届出基準改正の概要(新旧対照表)

	旧基準	新基準(2018年1月~)
感染症法における位置づけ	5類感染症 定点把握疾患	5類感染症 全数把握疾患
定点	小児科定点(全国約3,000ヵ所)	なし(全数把握疾患のため)
届出形式	臨床診断により、週単位で、年齢別・性別の患者数を届出	届出基準及び届出票により報告
届出基準(概要)	症状や所見から百日咳が疑われ、かつ「届出に必要な臨床症状」から百日咳患者と診断した場合には、週単位で、翌週の 月曜日に届け出る。	医師は、症状や所見から百日咳が疑われ、かつ、「届出に必要な検査所見」により百日咳患者と診断した場合には、 <mark>届出を7日以内に行わなければならない。</mark> ただし、検査確定例と接触し、臨床的特徴を有する者については必ずしも検査所見を必要としない。
届出に必要な所見	● 2週間以上持続する咳嗽 ● 以下のいずれかの要件のうち少なくとも一つを満たすもの (ア)スタッ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 嘔吐または無呼吸発作	【鼻腔、咽頭、気管支などから採取された検体による】 ● 分離・同定による病原体の検出 ● PCR法(LAMP法含む)による病原体の遺伝子の検出 【血清による】 ● 抗体の検出(ペア血清による抗体陽転または抗体価の有意な上昇、または単一血清での抗体価の高値)

厚生労働省ウェブサイト、百日咳: 感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html)
厚生労働省ウェブサイト、厚生科学審議会(第21回感染症部会)資料3(http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/shiryou3.pdf)より作表



現行の法制度では2歳以降、 百日せき含有ワクチンの接種機会がない

― 思春期以降の患者の増加には、どのような理由が考えられますか。

現行の百日咳に対する予防接種は4種混合ワクチンであるDPT-IPV*3を用い、定期接種として標準的には1期初回が生後3~12カ月に3~8週の間隔で3回、1期追加が初回終了後、12~18カ月の間隔を空けて1回接種することになっています(表2)。このスケジュールだと、2歳頃までに4回接種が完了し、それ以降百日咳に対する免疫獲得の機会がありません。DPT-IPVなどの不活化ワクチンは、どうしても繰り返し接種しないと免疫が下がってくるため、百日咳に対する追加免疫獲得の機会がないと時間の経過とともに感染しやすい状態になります。その結果、ひとたび周りで流行が起こったりすると感染・発症してしまうのです。

現在、国立感染症研究所にて感染症流行予測調査を行っています(図2)¹⁾。これは全国の保健所に依頼して各年齢層の血清を幅広く集め、年齢別の抗体保有状況を調べるものです。これによると、予防に必要とされる10EU/mL以上の抗PT*4抗体保有率は生後6~11カ月で最も高く、これはやはりワクチン接種による上昇と考えられます。多くの児は2歳頃までに1期追加が終わるため、その後の抗体価は徐々に低下し、5歳くらいになると抗体保有率は30%以下まで落ちてしまいます。ところが、6歳以降はワクチン接種をしていないにもかかわらず抗体価が上昇しており、これは百日咳の感染に

よる抗体の上昇が示唆されます。さらに、11歳頃にも段階的な上昇が認められることから、ここでも感染していることが考えられます。この対策として、5~6歳頃と11~12歳頃にワクチンを接種することで感染のリスクを抑えることができると考えられますが、残念ながら日本はいずれの年齢でも定期接種の機会がないのが現状です。

― そうすると、日本の接種スケジュールは今後、どのように するのが望ましいでしょうか。

現行の定期接種スケジュールは2歳頃までの4回接種です。喫緊の対策としては、11歳で接種されているDTトキソイド*5を3種混合ワクチンであるDPTワクチン*6に変更することだと思います(表2)。日本ではDPT-IPVが出てきたことで、定期接種はDPT-IPVで行われるようになり、その結果DPTワクチンは供給が中止されていましたが、2016年2月、DPTワクチンの製造販売承認書の一部が変更され、再度供給されることになりました。日本でDPTワクチンを接種できる環境になることは、百日咳対策を講じる上で大きな福音です。

その次の段階として、高い感染リスクにさらされている5~6歳の就学前の児への対策も必要だと考えています。この世代への接種については、いろいろな選択肢があると考えられますので、これからの議論になってくると思います。

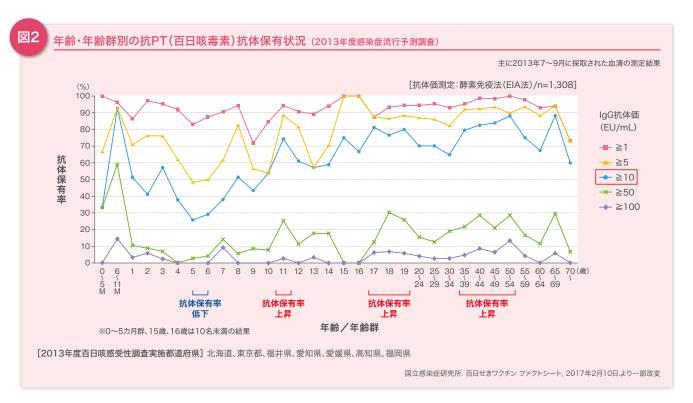
最後に、抗体保有状況を見ると、17~19歳、30~50歳代でもう一段階抗体価の上昇がみられており、いわゆる成人前、子育て世代、親の世代でも感染があることが分かります。 海外の調査では、6カ月以下の児への最大の感染源は両親

であることが報告されており、その割合は実に全体の55.1%です(図3)²⁾。成人が乳児への感染源になり得ることを考えると、これらの世代への接種も必要であり、積極的な啓発が望まれます。

― 諸外国の接種状況を教えて いただけますか。

いくつかの国での接種状況を表3(p6)に示します。諸外国では主に思春期世代へのワクチン接種は、ジフテリアと百日咳の抗原量を少なくしたDPTワクチン(Tdap*7)が使用されています。国によって接種回数や時期に違いはありますが、全体的には大き

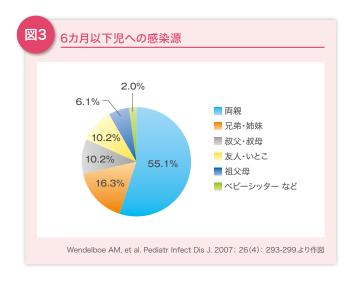




な段階として生後2カ月以降、1歳代、就学前後(4~7歳)、 思春期頃(11~18歳)、成人に区分されます。例えば、アメリカでは生後2カ月、4カ月、6カ月、15~18カ月で4回接種し、 さらに就学前に1回、それから10歳代に1回(Tdap)と、成人までに計6回接種します。他の国も多少の違いはあるものの、 乳児~思春期にわたり幅広く接種されていることが分かります³)。

今後、日本においても百日咳の現状、疾病負荷を正しく把握し、これら諸外国のスケジュールを参考にしながら対策が進んでいくと考えられます。

- *3 DPT-IPV:ジフテリア・百日せき・破傷風(DPT)不活化ポリオ混合ワクチン (Inactivated Polio Vaccine) ※いわゆる4種混合ワクチン
- *4 PT:百日咳毒素(Pertussis Toxin)
- *4 PT・日日吸毒素(Pertussis Toxin)
 *5 DTトキソイド:ジフテリア・破傷風混合トキソイド
- *6 DPTワクチン:ジフテリア・百日せき・破傷風混合ワクチン ※いわゆる3種混合ワクチン
- **T Tdap:主に思春期〜成人に接種するためのDPTクチンとしてジフテリアと百日咳の 抗原量を減量したワクチン ※日本では未承認







発症阻止にはPTが重要

一百日せき含有ワクチンの抗原(成分)にはさまざまなも のがあると言われていますが、どのようなものがあるのでし ょうか。

百日咳菌には種々の病原因子がありますが、大きくは百日 咳毒素(PT)などの「発症」に関わる因子と線維状赤血球凝 集素(FHA*8)などの「感染(細胞への接着)」に関わる因子 に分けられます。

日本では1970年代まで、百日咳菌そのものを不活化した 「全菌体ワクチン」が使用されていました。しかし、このワクチ ンは菌がもつ内毒素などの影響で発熱等の有害事象が多く 発現し、脳症などの重篤な症例も出ていたことから、1981年 以降は必要と考えられる成分のみを用いた「無細胞ワクチ ン」に切り替えられました。現在のワクチンは、発症因子であ るPTと細胞への接着因子であるFHAが主な成分です。ただ し、百日咳菌の接着因子はFHA以外にも複数存在するた め、発症を防ぐという点においてはPTが重要となります。そ ういう意味では、現行の百日せき含有ワクチン接種では、「発 症」は抑えられますが、「感染」までも完全に防ぐことはでき ないと思います。それを理解していただく必要があります。過 去、WHOを中心に、どのような成分をどのくらいの量でワク チンに用いれば最適か、という検討が行われました。世界的 に見てもまだ「理想的な組成」について結論が出ていないよ うです。国内で使用されているDPT-IPVは、各社で含まれて いる成分の種類と量は異なりますが、これまでのヒトでの実 臨床における結果によると、少なくともPTに対する抗体がき ちんとできていれば、ほとんど差はないと思います。

また、安全性に関しては、全菌体ワクチンから無細胞ワク

チンになることで、安全性が高いワクチンになりました。その 後、安定剤のゼラチンや保存剤のチメロサールによるアレル ギーが問題となりましたが、企業の努力により百日せき含有 ワクチンからは除かれています。

*8 FHA:線維状赤血球凝集素(Filamentous Hemagglutinin)



百日咳の重症化、死亡する子どもたちを

一百日咳対策の今後の展望について先生のお考えをお聞 かせください。

繰り返しになってしまいますが、まずは百日咳の実態を正 確に把握すること。せっかくワクチンで対応できる時代にな りましたから、接種スケジュールをしっかり検討して実行して いくことが大事だと思います。まず、今できることは、11歳の DTトキソイドをDPTワクチンに変更することです。就学前の 児、成人への追加接種など課題は残りますが、まずは11歳 でのDTトキソイドをDPTワクチンに変更し、将来的には諸外 国のような接種体制で進められればと思っています。現在、 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方 針部会ワクチン評価に関する小委員会にて、DT2期接種対 象年齢へのDPTワクチン定期接種導入が検討されており、 その進捗に期待したいと思います。成人の百日咳の実態把 握は10年前から指摘され、関係者の努力によりやっとここま で来ました。「百日咳はワクチンで予防可能な疾患にもかか わらず、重症化、死亡する子どもたちがいる」状況、それを何 とかゼロにしたいと考えています。

- 1) 国立感染症研究所, 百日せきワクチン ファクトシート, 2017年2月10日,
- 2) Wendelboe AM, et al. Pediatr Infect Dis J 2007; 26(4): 293-299.
- 3) WHO SAGE pertussis working group. Background paper, SAGE April 2014.

表3 諸外国の百日せき含有ワクチン接種スケジュール 12 15 18 カ カ カ 月 月 年齢 2 6カ月 15歳 16 力月 カ月 カ月 力月 力月 百日せき含有ワクチン 国 2 日本 3 4 日本は2歳以降百日咳に対する免疫獲得の機会がない。 思春期~成人用破傷風・ **個**]]~12歳) アメリカ 0 (15~18カ月 a ジフテリア・百日せき 三種混合ワクチン オーストラリア 0 2 3 4 カナダ 0 2 3 **⑥** (14~16歳、18歳以上) 0 4 デンマーク 4 フランス 0 0 2 ⑤ (5~7歳、9~17歳) ドイツ 0 2 a メキシコ 0 4 6 ノルウェー 0 2 3 シンガポール 0 2 3 イギリス WHOウェブサイト. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary (http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules)より作表

百日咳の主要な病原因子 ~百日せき含有ワクチンとの関係について~

百日咳菌には種々の病原因子がありますが、ワクチンには発症防御抗原として百日咳毒素 (Pertussis Toxin:PT)が、感染防御抗原として線維状赤血球凝集素 (Filamentous Hemagglutinin:FHA)が含まれています。ここでは、主にPTとFHAについて詳しくご紹介します。



「PT」とは?

主な病原因子であり、かつ最も重要な発症防御抗原。種々の生理作用(白血球増多、ヒスタミン増感など)を引き起こす。

PTに対する抗体はこれら種々の生理作用を中和、無毒化することで、百日咳の発症を防御するとされる。PTは百日咳菌のみが産生する毒素であり、PT抗体は百日咳の予防に中心的な働きをすると考えられている。

「FHA」とは?

菌体の表層に位置し、菌の増殖中に菌体外にも放出される線維状構造物。細胞への吸着や赤血球凝集作用を示すが、毒性はない。

FHAに対する抗体は百日咳菌の宿主細胞(気管上皮細胞)への吸着・定着を阻害し、感染の成立を阻害するものと考えられている。

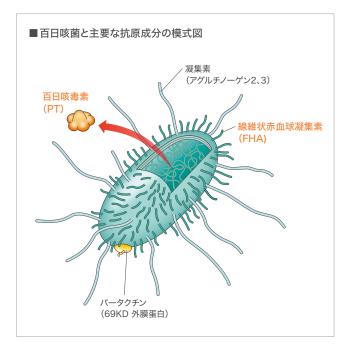
1981年以降、全菌体ワクチンに代わって、日本で開発されたPTとFHAを主成分とした精製百日せき含有ワクチンが用いられるようになりました。PTは強い毒性を示すため、そのまま抗原として使われるFHAとは異なり、ホルマリン等で減毒して使用されます。精製百日せき含有ワクチンの効果については、1987~91年に報告されたスウェーデンの乳幼児に実施した野外試験の結果においてPTのみを有効成分として含有するワ

クチンに有効性が確認されており、実験動物を用いた有効性試験でも、PTは百日咳菌の最重要防御抗原と認められています。

また、日本では感染症流行予測調査 (百日咳抗体保有状況)に、血清学的検査 の抗PT抗体や抗FHA抗体が測定・使用 されていますが、抗FHA抗体は他の菌体 (パラ百日咳菌など)との交差反応性がみ られるため、抗PT抗体が最も特異性が高 いと考えられています。

【参考文献】

- ■国立予防衛生研究所学友会. ワクチンハンドブック. 丸善, 1994.
- 齋藤良一. 化学療法の領域 2015; 31(S-1): 126-134.
- 佐藤勇治. 小児感染免疫 2008; 20(3): 347-358.
- 日本ワクチン産業協会 PR委員会・編集委員会. ワクチンの基礎. 日本ワクチン産業協会, 2016.
- 下地克佳, 兼島洋. 日本呼吸器学会誌 2008; 46(8): 608-613.



ワクチンはじめて物語 3

公衆衛生の確立にも大きく寄与した 歴史的なポリオワクチンの開発

経口生ポリオワクチンが導入されて以降、ポリオの患者数は劇的に減少し、 いよいよ根絶が目前となりました。 今回は、経口生ポリオワクチンを開発したアルバート・セービン博士の ワクチン開発の歴史についてご紹介します。

流行にかき立てられた ポリオワクチンへの情熱

ポーランド生まれのアルバート・セービン は1921年に米国へ移住し、1931年に ニューヨーク大学で医学博士号を取得し ました。その年にポリオがニューヨークで 大流行したことが、後に感染症研究に携わ るきっかけとなりました。さまざまな研究 所を経て、シンシナティ小児病院医療セン ターに移籍し、第二次世界大戦中はアメリ カ陸軍医療部隊の中佐としてデング熱や 日本脳炎のワクチン開発を行いましたが、 その後もポリオワクチンへの興味を持ち続 けました。

ポリオワクチンの開発と 2つのポリオワクチン

ポリオウイルスの知見の向上に貢献し、 大規模な臨床試験も行ったセービンでし たが、先に米国の医学者であるジョナス・ ソークの開発した不活化ポリオワクチンが

> 1955年米国で採用されまし た。しかし、ホルマリンによるポ リオウイルスの不活化が不十分 (生きたウイルスが残存)であっ

たため麻痺患者が発生し、11人が死亡す る事態が起きてしまいます。そこで、「生ワ クチンは経口ワクチンなので投与しやすく、 大量投与に適する。そのためポリオの流行 国・地域に向いている」という信念の下、ま ずセービンは3種類の弱毒化されたポリオ ウイルスを開発し、1961年に1価の経口 生ポリオワクチンとしてそれぞれ認可され、 1963年には3種類全てのポリオウイルス を含む3価ワクチンが認可されました。

ポリオ根絶に向けた ポリオワクチンの貢献

1962~64年の間に約1億人のアメリ カ人が経口生ポリオワクチンを受けまし た。しかし、セービンは特許料を一切取ら ず、ラベルに自身の名前(Sabin)を入れる ことだけを望んだといいます。1988年に WHOは、2000年までにポリオ根絶を目 指すプロジェクトを開始しました。1988 年時点では、推定で135カ国35万人のポ リオ患者がいましたが、2016年には常在 国3カ国37人(野生のポリオウイルスによ る感染のみ)にまで減少し、セービンの死 後25年経った今もなお、彼の功績は公衆 衛生に多大な影響を与え続けています。



不活化ポリオワクチン:ポリオウイルスをホルマリンにより不活化して製剤化したワクチン 経口生ポリオワクチン:ポリオウイルスを弱毒化して製剤化した口から投与するワクチン

【参考文献】

- Smith DR, Leggat PA. Kurume Med J 2005; 52(3): 111-116.
- ●加藤茂孝. モダンメディア 2010; 56(3): 61-68.
- Global Polio Eradication Initiative. Polio this week as of 1 November 2017 (http://www.polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/)

