

臨床と検査

— 病態へのアプローチ — (VOL.81)

百日咳 pertussis・whooping cough

はじめに

百日咳 (pertussis・whooping cough) は、特有のけいれん性の咳発作 (痙咳発作) を特徴とする急性気道感染症で、5類感染症に分類されている。母親からの免疫 (経胎盤移行抗体) が期待できないため、乳児期早期から罹患し、1歳以下、ことに生後6か月以下では死に至る危険性も高い。百日咳ワクチンを含むDPT三種混合ワクチン接種 (ジフテリア・百日咳・破傷風) は、我が国を含め世界各国で実施されており、その普及とともに百日咳の発生数は激減している。しかし、ワクチン接種を行っていない人での発病はわが国でも見られ、世界各国でいまだ多くの流行が発生している。ワクチン接種が滞れば再び流行の可能性のある感染症である。

疫学

世界中でみられる感染症で、いずれの年齢でもかかるが、小児が中心となる。重症化しやすく、死亡者の大半を占めるのは1歳以下、ことに生後6か月以下の乳児である。WHOの発表によれば、世界の百日咳患者数は年間2000~4000万人で、その約90%は発展途上国の小児であり、死亡数は約20~40万人とされている。

わが国における百日咳患者の届け出数は、ワクチン開始前には10万例以上あり、その約10%が死亡していた。ワクチンは1950年から予防接種法によるワクチンに定められ、単味ワクチンによって接種が開始された。1958年の法改正からはジフテリア (D) と百日咳 (P) の混合、DP二種混合ワクチンが使われ、さらに1968年からは、破傷風 (T) を含めたDPT三種混合ワクチンが定期接種として広く使われるようになり、ワクチンの普及とともに患者の報告数は減少し、日本は世界で最も罹患率の低い国のひとつとなった。しかし、1970年代から、脳症などの重篤な副反応発生が問題となり、1975年に百日咳ワクチンを含む予防接種は一時中止となった。同年に、接種開始年齢を引き上げるなどして再開されたが、接種率の低下は著しく、その結果、1979年には年間の届け出数が約13000例、死亡者数は約20~30例に増えた。

その後、わが国においてワクチンの改良研究が急いで進められ、それまでの全菌体ワクチンから無細胞ワクチンが開発され、1981年秋からこの無細胞百日咳ワクチン (aP) を含むDPT三種混合ワクチン (DTaP) が導入された。その結果、再び接種率は向上し患者数は徐々に減少していった。

ワクチンの免疫効果は4~12年で減弱し、既接種者も感染しうる。先進国では、青年・成人の無症状百日咳菌保有者が、重篤化しやすいワクチン未接種児の感染源となることが問題となっている。

臨床症状

臨床経過は3期に分けられる。

- 1) カタル期 (約2週間持続) : 通常7~10日間程度の潜伏期を経て、普通のかぜ症状で始まり、次第に咳の回数が増えて程度も激しくなる。
- 2) 痙咳期 (約2~3週間持続) : 次第に特徴ある発作性けいれん性の咳 (痙咳) となる。これは短い咳が連続的に起こり (スタッカート)、続いて、息を吸う時に笛の音のようなヒューという音が出る (笛声: whoop)。この様な咳嗽発作がくり返すことをレプリーゼと呼ぶ。しばしば嘔吐を伴う。発熱はないか、あっても微熱程度である。息を詰めて咳をするため、顔面の静脈圧が上昇し、顔面浮腫、点状出血、眼球結膜出血、鼻出血などが見られることもある。非発作時は無症状であるが、何らかの刺激が加わると発作が誘発される。年齢が小さいほど症状は非定型的であり、乳児期早期では特徴的な咳がなく、単に息を止めているような無呼吸発作からチアノーゼ、けいれん、呼吸停止と進展することがある。肺炎、脳症を合併することがある。
- 3) 回復期 (2, 3週~) : 激しい発作は次第に減衰し、2~3週間で認められなくなるが、その後も時折忘れた頃に発作性の咳が出る。全経過約2~3カ月で回復する。成人の百日咳では咳が長期にわたって持続するが、典型的な発作性の咳嗽を示すことはなく、やがて回復に向かう。軽症で診断が見逃されやすいが、菌の排出があるため、ワクチン未接種の新生児・乳児に対する感染源として注意が必要である。

アデノウイルス、マイコプラズマ、クラミジアなどの呼吸器感染症でも同様の発作性の咳嗽を示すことがあり、鑑別診断上注意が必要である。臨床検査では、小児の場合には白血球数が増加し、分画ではリンパ球の異常増多がみられる。しかし、赤沈やCRPは正常範囲か軽度上昇程度である。

病原体

グラム陰性桿菌である百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) の感染によるが、一部はパラ百日咳菌 (*Bordetella parapertussis*) も原因となる。感染経路は、鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染、および接触感染である。百日咳の発症機序は未だ解明されていないが、百日咳菌の有する種々の生物活性物質の一部が、病原因子として発症に関与すると考えられている。病原因子と考えられるものとしては、線維状血球凝集素 (FHA)、パータクチン (69KD 外膜蛋白)、凝集素 (アグルチノーゲン2,3) などの定着因子と、百日咳毒素 (PT)、気管上皮細胞毒素、アデニル酸シクラーゼ、易熱性皮膚壊死毒素などの毒素がある。

診断

培養検査と核酸増幅法 (PCR法・LAMP法)、ペア血清による血清診断がある。鼻咽頭から百日咳菌の分離同定するためには、ボルデ・ジャング (Bordet Gengou) 培地やCSM (cyclodextrin solid medium) などの特殊培地を要する。菌はカタル期後半に検出され、痙咳期に入ると検出されにくくなるため、実際には菌の分離同定は困難なことが多い。核酸増幅法は現在まだ一部の研究所など限られた施設でしか対応していない。

臨床現場で多く活用されている血清診断は、以前まで東浜株および山口株を用いた百日咳菌凝集素価の測定が行われていたが、最近では、EIA法による抗PT-IgG抗体と抗FHA抗体の測定で診断されるようになった。百日咳血清診断の抗PT-IgG抗体の目安は、DTPワクチン未接種者で10EU/mL以上、DTPワクチン接種または不明者の単血清においては100EU/mL以上とし、ペア血清では確立された基準はないが、2倍以上の上昇と考えている。

治療・予防

治療として、エリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬が用いられる。これらは特にカタル期で有効である。通常、患者からの菌の排出は咳の開始から約3週間持続するが、エリスロマイシンなどによる適切な治療により、服用開始から5日後には菌の分離はほぼ陰性となる。しかし、再排菌などを考慮すると、抗生剤の投与期間として2週間は必要であると思われる。痙咳に対しては鎮咳去痰剤、場合により気管支拡張剤などが使われる。全身的な水分補給が必要なこともあり、また、重症例では抗PT抗体を期待してガンマグロブリン大量投与も行われる。

予防では、世界各国がEPI (Expanded Program on Immunization: 拡大予防接種事業) ワクチンの一つとして、DPTワクチンの普及を強力に進めている。国内ではDPTあるいは不活化セービン株を加えた四種混合ワクチン (沈降精製百日咳ジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン: DPT-IPV) が使われている。

また、年齢・予防接種歴に関わらず、家族や濃厚接触者にはエリスロマイシン、クラリスロマイシンなどを10~14日間予防投与する。

※百日咳流行株の遺伝子変化

ワクチン効果の減衰が近年の青年層での百日咳流行の一因と考えられているが、百日咳流行株に生じる遺伝子変化が関与しているとの指摘もある。わが国においても流行株の遺伝子型 (MLVAタイプ) は、1990~2004年にはMLVA-186が主要であったのに対し、2005年以降はMLVA-27の割合が増加している。近年の流行にはワクチン免疫の急速な減衰や遺伝子変化など複数の要素が関与していると考えられる。

おわりに

わが国では百日咳患者数は依然減少傾向にあるため、現行ワクチンの有効性に特段の変化は起きていないものと考えられる。しかし、今後も百日咳流行株の遺伝子変化を監視するとともに、患者数の発生動向については注意していく必要がある。

また、乳幼児ほど合併症を伴いやすく重症となるため、大人が感染源とならないようワクチン接種などの予防や感染拡大防止のために早めに抗菌薬投与することが重要である。