

# Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2014年2月17日放送

## 「世界と日本の百日咳対策」

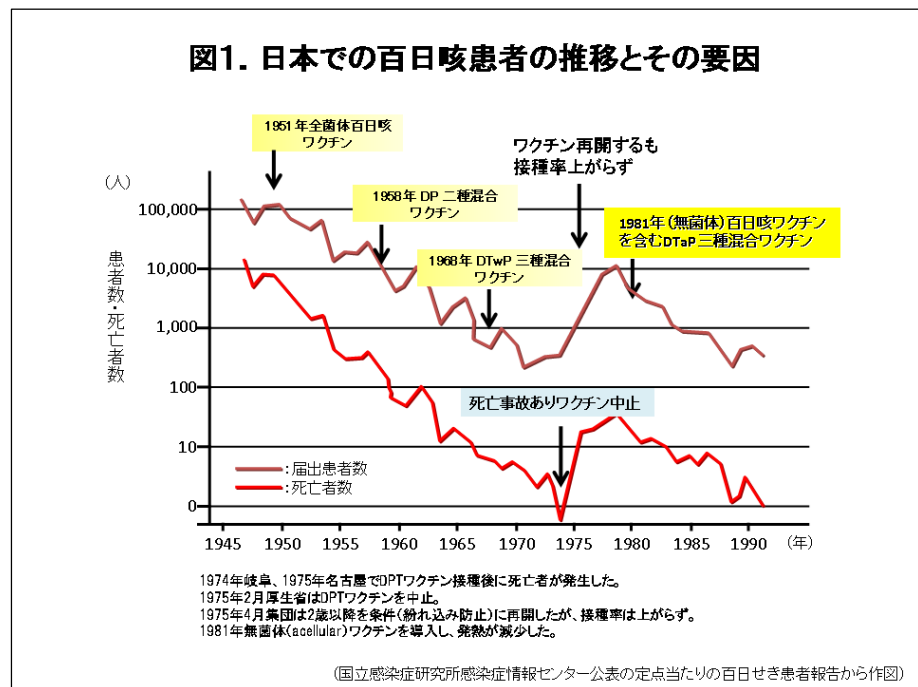
福岡歯科大学 小児科教授  
岡田 賢司

### はじめに

平成 25 年 4 月の予防接種法改正では、百日咳を含んだワクチンに関しては特別な改正は行われませんでした。思春期や成人の百日咳、新生児および乳児の死亡を含めた重症百日咳対策など解決が必要な課題は多く残っています。

### 百日咳患者の推移とその要因

まず最初に、百日咳の疫学をご紹介します。わが国の百日咳患者報告数を図1に示します。ワクチンが導入される1950年までは年間約10万人の患者さんの報告があり、約10%の高い死亡率で、多くの子ども



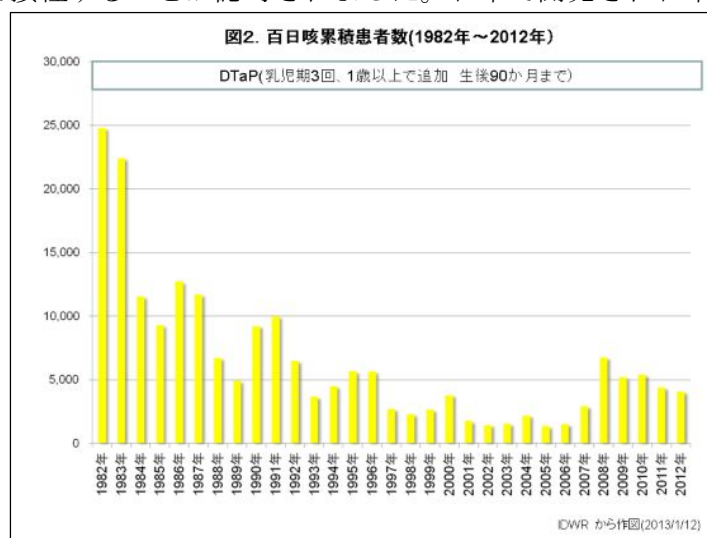
もたちが亡くなっていました。約60年前です。わが国では、予防接種法がこのころ制定されました。1950年(昭和25年)から、百日咳菌を培養後にホルマリンなどで不活

化した百日咳菌体の一部を含んだワクチン（全菌体百日咳ワクチン：whole cell vaccine と呼ばれています）接種が開始されました。1958年にはジフテリアトキソイドと混合され、ジフテリア・百日咳二種混合ワクチン(DP ワクチン)、1968年には破傷風トキソイドと混合した三種混合ワクチンとして広く接種されるようになりました。このワクチンは、菌体百日咳ワクチンが使われていたため、DTwP(Wは、whole cellの意味です)ワクチンと呼ばれています。このワクチンのお蔭で、百日咳患者数および死亡者数は着実に減少しましたが、菌体成分の一部を含んでいたため、接種後熱が出やすく、極めてまれに脳症など重篤な副反応があり、ワクチンの改良も望まれていました。1974年、1975年不幸にも2例の接種後の死亡事故がおこり、当時の厚生省は百日咳ワクチン接種を一時中止しました。2か月後に接種開始年齢を2歳に引き上げ接種を再開しましたが、副反応への不安から接種率は上がらず10%以下と低迷しました。その結果、再び百日咳の流行がおこり、その後の5年間に113名の百日咳による死亡が報告されました。多くの関係者が危機感をもち、当時の国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所です）の佐藤勇次博士を中心に日本のワクチン製造メーカーの担当者の皆様と、百日咳の感染防御抗原および副反応誘導物質の解明に取り組まれました。当時の研究者の総力をあげて、百日咳菌の主な感染防御抗原が解明されました。培養上清から、その画分の分離にも成功し、精製後に百日咳の菌体を含まない新しい成分ワクチン（無細胞百日咳ワクチン；acellular pertussis vaccine と呼ばれているワクチンの開発に結びつきました。従来のジフテリア・破傷風トキソイドと混合した現行の沈降精製三種混合ワクチン（DTaP と呼ばれています。Aは、a-cellular の意味です。）

1981年（昭和56年）から世界に先駆け、わが国の子どもたちに接種が開始されました。この新しい日本から発信された三種混合ワクチンは、その安全性と有効性が世界から認められるようになり、欧米各国で導入されていきました。米国では、日本からの百日咳ワクチン原液と米国製ジフテリア・破傷風ワクチンと混合した3種混合ワクチンとして1992年1月より米国内で接種することが認可されました。日本で開発され日本国特許をもったワクチンが海外へ出る初めての偉業となりました。

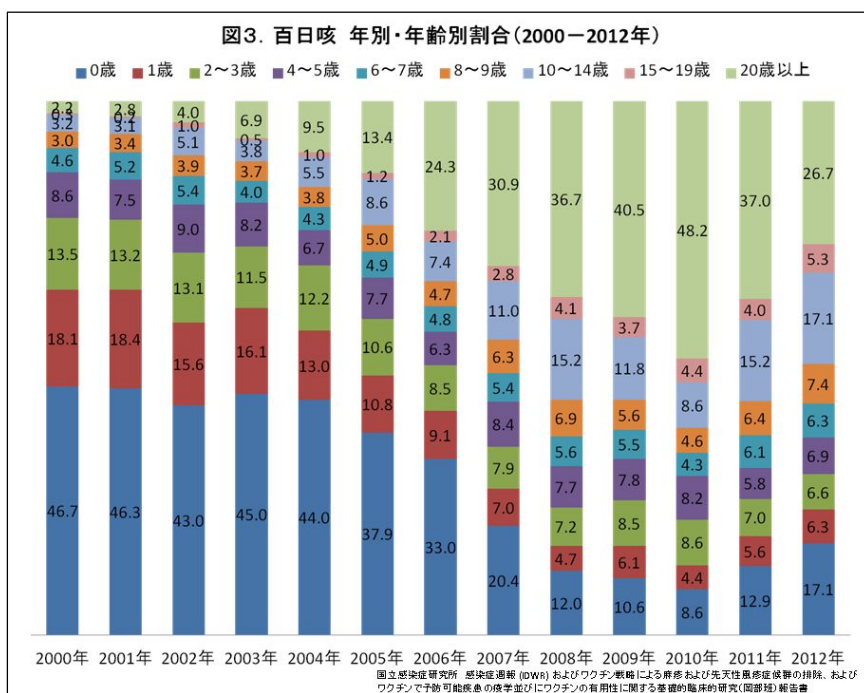
### 百日咳累積患者数

続いて、新しいこのDTaPワクチン開始後の感染症発生動向調査における定点あたりの百日咳累積患者報告数を図2に示します。百日咳は、感染症法で5類感染症定点把握疾患に



分類され、全国約 3000 の小児科定点から報告されています。ご覧いただいていますように 1982 年から 4～5 年ごとに小さな増減をくり返しながら報告数は着実に減少してきましたが、2005 年から少しずつ増加してきました。2007 年には、いくつかの大学や高校での集団での感染が報告され、2008 年 5 月を中心に過去 10 年にない多くの患者さんが報告されました。

最近の特徴は、報告される患者さんの年齢に相対的な変化が認められています。2000 年以降の患者さんの年齢割合を図 3 に示します。2000 年は 0 歳の乳児が 46.7%、1 歳 18.1%、2～3 歳 13.5%と 3 歳までが全体の約 80%を占め、20 歳以上の成人の割合はわずか 2.2%で



した。次第に 20 歳以上の割合が増加してきました。2002 年 4.0%でしたが、2004 年は 9.5%、2006 年には 24.3%、2008 年は 36.7%、2009 年 40.5%、2010 年には、患者さんの約半分の 48.2%となりました。2011 年からは 20 歳以上は減少してきましたが、0 歳および 10～14 歳群が増加してきました。この患者さんの年齢割合は、小児科定点医療機関に受診した患者さんの報告であることに注意が必要です。成人は、小児科より内科を受診することが多いと思います。思春期・成人の百日咳は、実際にはもっと多い可能性は十分に考えられます。思春期や成人の百日咳の患者さんを確実に把握し、国内の全体像を理解していくためには、百日咳感染症は内科を含めた報告システムが必要な時期にきています。

### 各国のワクチン接種プログラム

続いて、わが国と諸外国における DTP および DT ワクチン接種プログラムについて、ご紹介いたします。わが国で開発された小児への DTaP ワクチンは、高い有効性と安全性で小児の百日咳、ジフテリア、破傷風患者数は低く抑えられてきました。一方、先ほどからご紹介しております思春期・成人の百日咳の患者さんは、ご本人や周囲からは気付かれないことが多いため、医療機関への受診が遅れたり、診断・治療が遅れたりして、

乳児の感染源になっていることが世界的に問題となっています。

対策として、青年・成人への予防接種を行っている国々を表1にまとめました。わが国では、行われていませんが、幼児期後半や学童期に三種混合ワクチンを追加している国があります。さらに、10歳代や成人用に新しい三種混合ワクチンが開発されました。乳幼児の三種混合ワクチンと比較して、破傷風の抗原量はそのままにして、ジフテリアと百日咳の抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合です。抗原量を減量したため、表記もジフテリアのd、百日咳(pertussis)のpが小文字になっています。Tdap (Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis) ワクチンと呼ばれています。

表1. 国による百日咳ワクチン追加接種の種類・時期の違い

国	初回接種の年齢	追加接種の年齢
Japan 	3~6 か月 DTaP 3回	12~18か月 DTaP
Germany 	2, 3, 4か月 DTaP-IPV-Hib-HB	11~14 か月 DTaP-IPV-Hib-HB 9~17 歳 Tdap or Tdap-IPV
France 	2, 3, 4 か月 DTaP-IPV-Hib or DTwP-IPV-Hib	16~18 か月; DTaP-IPV-Hib 11~13 歳: DTaP-IPV or Tdap-IPV (1998年から導入)
Canada 	2, 4, 6 か月 DTaP-IPV-Hib	18 か月; DTaP-IPV-Hib 4~6 歳; DTaP-IPV 13~16 歳 Tdap
U.S. 	2, 4, 6 か月 DTaP	15~18か月; DTaP 4~6 歳; DTaP 11~18 歳: Tdap (2006年から)

米国では、2005年までは日本と同じように11-12歳児にジフテリア破傷風トキソイド(以下DTと呼びます)を接種していましたが、思春期対策として百日咳抗原を加えた新しいTdapワクチンを2006年1月から推奨しました。

国外だけでなく国内でも百日咳菌に乳児期早期に感染し、死亡あるいは後遺症を残す報告は続いています。感染源となった周囲の思春期・成人への対策が喫緊の課題です。このため、日本ワクチン学会の成人百日咳ワクチン推進ワーキンググループおよび厚生科学研究の研究班(神谷班・岡部班)でDTワクチン接種時期における日本で開発したDTaPワクチン接種の免疫原性および安全性を検討しました。DT 0.1ml接種群、DTaP 0.2ml接種群およびDTaP 0.5ml接種群の3群に分け、2期接種の対象年齢である11-12歳児へ接種しました。結果は、ジフテリアおよび破傷風に対する追加効果がDTワクチン接種群と同等でした。加えて百日咳に対しては新たに追加免疫効果が認められました。安全性に関しては、重篤な副反応はDT接種群およびDTaPワクチン接種群とも認められませんでした。局所反応では、DTaP 0.5ml接種群の出現率はDT0.1ml接種群およびDTaP 0.2ml接種に比較して高い結果でした。この結果から、現行2期接種において、ジフテリア破傷風二種混合ワクチンから、百日咳抗原を加えた乳幼児に接種しているDTaP三種混合ワクチンに変更することで、百日咳に対する新たな追加免疫効果が確認され、思春期・成人の百日咳コントロールに有効な手段であると考えられます。

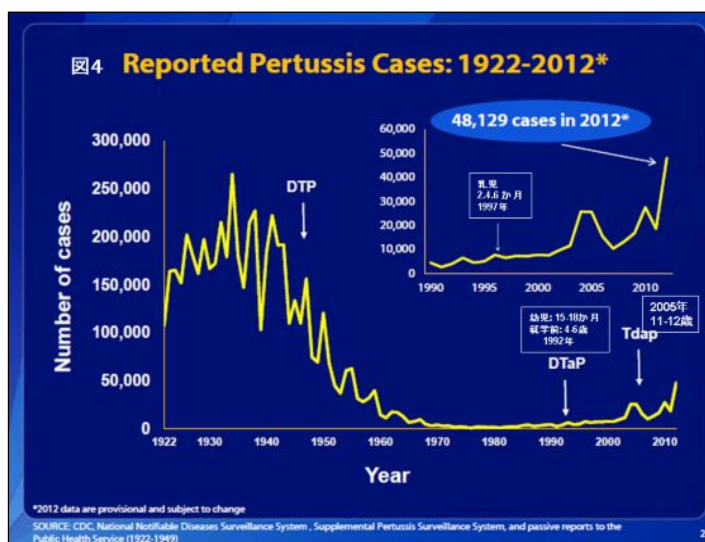
## 今後の課題

まず百日咳患者さんの報告制度の改正が必要です。最初にご紹介いたしましたように、



現行の感染症法では、百日咳は全国約 3,000 カ所の小児科定点から毎週報告されています。小児科定点からの報告であるため、思春期・成人や高齢者の患者さんの把握が十分でなく、国内の実態を反映していないのが現状です。国内で開発された DTaP ワクチンの評価のためにも、疫学情報は不可欠です。診断方法の改良も少しずつですが進んでいます。報告制度の改正が課題の一つです。

次に海外から、日本で開発した無細胞百日咳ワクチンの改良が求められています。その経緯をご説明いたします。図 4 に米国での百日咳患者報告数を示します。過去 50 年間でみても最近の流行規模は最大の様です。1950 年代は、日本と同じように全菌体百日咳ワクチンを含んだ三種混合ワクチンが使われ、百日咳患者数は著明に減少しています。ところが、



1982 年頃から少しずつ上昇し始めています。2005 年と 2010 年には大きな流行が認められ、2012 年も全米各地から報告されています。

この増加の原因がいくつか考えられています。百日咳の本態である百日咳毒素や菌の接着因子の遺伝子に変異が起こっているため、現行 DTaP ワクチンの効果が低下しているのではないかと考えられています。さらに、DtaP ワクチン接種後の獲得抗体の持続が、DTwP ワクチン接種後と比較して減衰が早いのではないかと考察されています。これまで、世界中で百日咳感染制御に大きな役割を果たしてきたわが国で開発された DTaP ワクチンですが、世界からは、有効性の評価指標を検討し再評価を行い、アジュバントや組成の見直しが求められているのが現状です。

最後になりましたが、現在国内外での喫緊の課題は生後 2-3 か月までの新生児・乳児の重症化対策です。表 2 に米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数を示します。1980 年から 10 年間で死亡は 77 例で、その内生後 3 か月以下が 49 例 63.6%でした。1990 年からの 10

表2 米国における年齢群別百日咳に関連した死亡数 (1980~2009年)

年齢群	1980-1989年 <sup>1</sup>	1990-1999年 <sup>1</sup>	2000-2009年 <sup>2</sup>
0-1か月	38 49/77 (63.6%)	68 84/103 (81.6%)	152 175/194 (90.2%)
2-3か月	11	16	23
4-5か月	5	5	2
6-11か月	7	4	1
1-4 歳	13	2	2
5-10 歳	1	6	3
11-18 歳	0	0	3
18 歳以上	1	2	8
計	77*	103	194

\*Includes one case with unknown age

<sup>1</sup>Vitek CR *et al* Pediatr Infect Dis J.2003;22(7):628-34

<sup>2</sup>National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC, 2009.

年間では、死亡者は103例、その内生後3か月以下は84例81.6%でした。2000年からは、さらに死亡者は増加し194例が報告されました。その内、生後3か月以下は175例90.2%でした。米国では、DTaP ワクチンは生後2か月から行われていますので、2012年10月ACIPと呼ばれている米国予防接種諮問委員会は、百日咳による乳児の罹患率および死亡率の低減を目的に、全ての妊婦を対象にTdap ワクチン接種を勧告しました。ACIPは妊娠期間中または分娩直後のTdap ワクチン接種による防御効果について、2011年勧告時のモデルを再評価しています。妊婦へのTdap ワクチン接種により発症は906例、入院は462例、死亡は9例予防できると推計されました。一方、分娩後のTdap ワクチン接種では549例の発症、219例の入院、3例の死亡を予防するに留まりました。Tdap ワクチンは妊娠期間中いつでも接種可能ですが、ACIPは出生児に高い抗体価を付与することが期待される第3妊娠四半期に接種が望ましいとしています。ただ、このような勧告がなされているにもかかわらず、妊婦のTdap ワクチン接種率はわずか2.6%であったため本年、妊娠毎のTdap ワクチン接種を勧告しました。

国内でも新生児・乳児の重症百日咳例は報告されていますが、その実態は不明です。報告体制の整備とともに、わが国でも妊婦への百日咳ワクチン接種も検討する時期にきています。