



福岡医発第3023号(地)
平成31年2月12日

各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 松 田 峻一良
(公 印 省 略)

「病原微生物検出情報（2019年1月号）」の送付について

標記の件につきまして、日本医師会感染症危機管理対策室より、別紙のとおり情報提供がありましたのでお知らせいたします。

また、本病原微生物検出情報は、下記の国立感染症研究所のホームページに掲載されておりますので、ご参照ください。

記

国立感染症研究所ホームページ

URL : <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>

小郡三井医師会より

感染症対策担当理事 田中泰之
会長 島田昇二郎

(健Ⅱ207)
平成31年2月1日

都道府県医師会
感染症危機管理担当理事 殿

日本医師会感染症危機管理対策室長
釜 范 敏

「病原微生物検出情報」の送付について

時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、「病原微生物検出情報」の2019年1月号＜特集：百日咳2018年11月現在＞および「病原微生物検出情報月報（IASR）情報解説記事索引第39巻（2018）」をお送りいたしますので、ご査収の程よろしくお願い申し上げます。

なお、本病原微生物検出情報は、国立感染症研究所のホームページ（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>）に掲載しておりますので、管下郡市区医師会等に対する周知方ご高配下さいますよう、お願い申し上げます。



各医師会通知

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

月報

Vol.40 No. 1 (No.467)

2019年 1 月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康局
結核感染症課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1

Tel 03 (5285) 1111

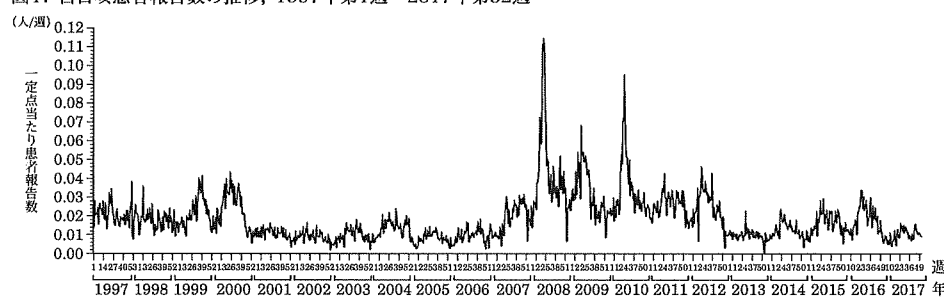
(禁
無
断
転
載)

国内百日咳流行株の分子疫学 3, 全数把握対象となった百日咳の生後 6 か月未満症例と成人症例の疫学 4, 小児病院での重症の百日咳菌感染症 5, 新潟県における小中学生を中心とした百日咳の流行 2018 年 6, 東京都文京区における百日咳流行株の細菌学的解析 2018 年 7, 山梨県東保健康所管内で発生した百日咳集団発生 2017 年 9, 世田谷区における百日咳発生状況の分析 2018 年 10, 宮崎県における小・中学生を中心とした百日咳地域流行 2018 年 12, 成人百日咳抗 PT-IgG 抗体高値例の検討 13, 海外の妊婦への百日咳含有ワクチン接種に関する情報 14, 横浜市内で発生した乳児ボツリヌス症 15, ノロウイルス集団発生シーズン別病原体検出状況, 2013/14~2017/18 シーズン 16

本誌に掲載された統計資料は, 1) 「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された, 患者発生および病原体検出に関するデータ, 2) 感染症に関する前記以外のデータに由来する。データは次の諸機関の協力により提供された: 保健所, 地方衛生研究所, 厚生労働省医薬・生活衛生局, 検疫所。

＜特集＞ 百日咳 2018年11月現在

図1. 百日咳患者報告数の推移, 1997年第1週~2017年第52週



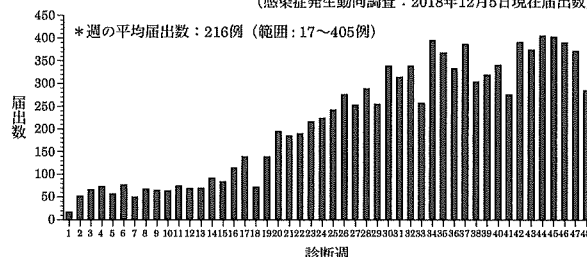
(感染症発生動向調査・小児科定点: 2018年12月5日現在報告数)

百日咳は, 感染症法に基づく医師の届出基準において「百日咳菌によって起こる急性の気道感染症」と定義されている。主な症状は長期間続く咳嗽であり, 特に新生児や乳児が罹患すると重症化する。予防接種が重要であり, わが国では従来の定期接種であった沈降精製百日せき・ジフテリア・破傷風混合ワクチン (DPT) に加え, DPT に不活化ポリオワクチン (IPV) を加えた DPT-IPV が2012年11月から定期接種に導入された。DPT-IPV の接種スケジュールは初回接種と追加接種とに分けられ, 初回接種は20日以上 (標準的には20~56日) の間隔を置いて3回皮下に接種 (標準として生後3~12か月), 追加接種は初回接種終了後, 6か月以上の間隔を置いて (標準的には初回接種終了後12~18か月の間に), 1回皮下に接種することとされている。百日せきワクチンの免疫効果は4~12年で減弱し, 最終接種後時間経過とともに既接種者も感染し発症することがある。乳児の百日咳予防策として, 海外では抗原量を減量した破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチン (Tdap: 国内未承認) の青年や妊婦を含む成人への接種が推奨, 実施されている (本号14ページ)。先進国では青年・成人の感染者が感染源となり, ワクチン未接種児が感染し重症化することが問題となっている。わが国においても, 従来の小児を対象とする定点把握では, 成人を含む患者の発生動向が, 適時かつ正確に把握できず, 対応に遅延を生じる可能性があった。

このため2018年1月1日から, 百日咳を感染症法に

図2. 診断週別百日咳患者届出数, 2018年第1~48週 (n=10,360)

(感染症発生動向調査: 2018年12月6日現在届出数)



基づく全数把握対象の5類感染症に改正した (IASR 39: 13-14, 2018)。これにより, 感染症発生動向調査 (NESID) に届けられる症例は百日咳の臨床的特徴を有し, かつ原則的に実験室診断により診断が確定した症例となった (届出基準は <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-23.html>)。

実験室診断: 百日咳の病原体検査には菌培養検査, 血清学的検査, 遺伝子検査がある (IASR 38: 33-34, 2017)。菌培養検査は特異性に優れるが特殊な培地を要し, 陽性率は低い。血清学的検査では世界的に抗百日咳毒素抗体価 (抗 PT-IgG) が測定されるが, 世界保健機関は免疫系が十分に発達していない乳児, ワクチン接種後1年未満の患者には適用できないとしている。わが国では2016年に百日咳菌に対する IgM および IgA 抗体を測定する血清学的検査が承認, 保険適用された。遺伝子検査は最も感度が高く, 世界的にはリアルタイム PCR 法が採用されている。わが国では特異

(2 ページにつづく)

(特集つづき)

性の高い検査法として百日咳菌 LAMP 法 (loop-mediated isothermal amplification) が開発され、リアルタイム PCR 法よりも簡便・迅速な診断が可能となり、2016年11月から保険適用となった。なお、百日咳の検査法は発症後からの推奨時期がそれぞれあり、正確な診断にはこれら検査法の適切な選択が重要となる (本号 9 ページ、詳細は「感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) 百日咳」https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_180425.pdf を参照のこと)。

感染症発生動向調査：1997～2017年までの全国約3,000の小児科定点から毎週報告された臨床診断による患者数の推移 (前ページ図 1) と、2018年1月1日～11月30日の間の全医療機関からの週ごとの届出患者数 (前ページ図 2) を示す。定点当たり年間患者報告数は数年ごとに増減を繰り返していたが、全数届出が始まった2018年は第16週頃より報告数が増え始め、11月末時点で10,360例の報告があった (2018年12月5日現在)。

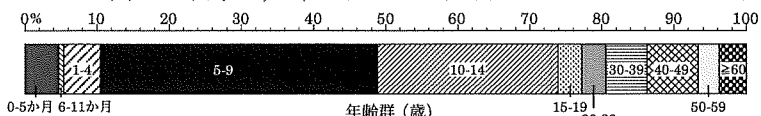
2018年1月からの届出患者の年齢中央値は10歳 (範囲 0～98歳) で、5～9歳の患者が全体の38%を占め最も多く、次いで10～14歳 (25%) であった。0歳児の患者は全体の約6%であった (図 3)。年齢別にみると、6～13歳の小中学生世代に患者の集積を認めた (図 4)。最も重症化しやすいとされる6か月未満の患者数は453人であった (本号 4 & 5 ページ)。加えて、これまでの小児科定点報告では患者数が不明確であった成人層にも少なからず百日咳患者が存在することが分かった (図 3 & 4 および本号 4 & 13 ページ)。

都道府県別患者発生状況を見ると全47都道府県から患者届出があった。報告数は東京都 (2,074例)、大阪府 (855例)、神奈川県 (594例)、埼玉県 (549例)、兵庫県 (456例) の順に多かった。一方人口10万人当たりの患者報告数が最も多かったのは香川県 (47人) で、次いで宮崎県 (25人)、高知県 (23人)、佐賀県 (16人) の順であった (人口は総務省統計局2016年10月1日現在人口を使用)。

報告された患者の予防接種歴をみると、4回の百日咳含有ワクチン接種歴がある者が全体の58% (5,577/9,674例)、20歳未満では73% (5,435/7,471例)、5～15歳に限定すると80% (4,926/6,135例) であり、小児患者の多くはワクチン既接種者であった (図 4)。

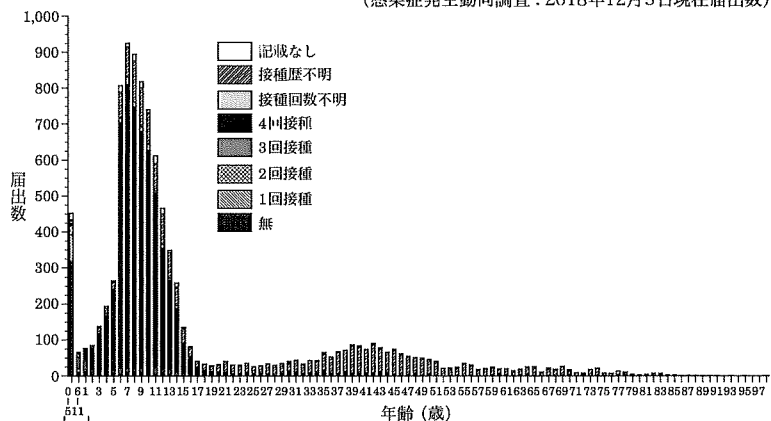
集団感染：わが国では2007年に大学などで200人以上の感染者が疑われた大規模な集団感染が発生し、狭い空間を長時間共有する施設では百日咳菌が伝播しや

図3. 届出ガイドラインの診断基準を満たした百日咳患者症例*の各年齢群の割合、2018年第1～48週 (n=9,674) (感染症発生動向調査：2018年12月5日現在届出数)



*百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) に則った症例のみを抽出
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/ids/7994-pertussis-guideline-180425.html>

図4. 年齢・予防接種歴別百日咳症例届出数*, 2018年第1～48週 (n=9,674) (感染症発生動向調査：2018年12月5日現在届出数)



*百日咳 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) に則った症例のみを抽出
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/ids/7994-pertussis-guideline-180425.html>

すいことが示された (IASR 29: 70-71, 2008など)。近年では、小中学校での集団発生を発端とした地域での患者発生数増加 (IASR 36: 142-143, 2015, IASR 38: 25-26 & 26-28, 2017)、都市部での集団発生報告がある (本号 7 & 10 ページ)。

百日咳抗体保有状況：2013年度の感染症流行予測調査によると、百日咳菌の百日咳毒素 (PT) に対する抗体保有率は、月齢6～11か月は90%に達した。ただし、その後抗体保有率は低下し、5～6歳で最も低い26～29%となり、それ以降は年齢とともに上昇した (IASR 38: 31-33, 2017)。

百日咳の病原体と分子疫学：百日咳菌と同様な咳嗽症状を引き起こす百日咳類縁菌として、パラ百日咳菌と *Bordetella holmesii* が挙げられるが、両菌の国内感染例の報告は少ない。2018年に地域流行が報告された新潟県と東京都のうち、新潟県で分離された菌はすべて百日咳菌であり、いずれも同じ遺伝子型 MT27c であった (本号 6 ページ)。一方、東京都では百日咳菌とパラ百日咳菌が分離され、百日咳菌の遺伝子型は MT27a と MT36 の2種類が認められた (本号 7 ページ)。なお、近年わが国では欧米の流行株である MT27 株が増加傾向にある (本号 3 ページ)。

おわりに：2018年1月1日から開始された全数届出により、これまで明確ではなかった6か月未満児や成人の患者数や患者の症状、ワクチン接種歴などの詳しい疫学情報が得られるようになった。今後正確な百日咳の疫学情報が集積されることにより、アウトブレイクの早期発見・早期対応を可能とし、効果的な百日咳予防、対策に貢献することが期待される。

<特集関連情報>

国内における百日咳流行株の分子疫学

はじめに

百日咳菌の分子疫学は反復配列多型解析法 (multi-locus variable-number tandem repeat analysis; MLVA 法) を用いた遺伝子型別により行われ、世界各国で流行株の解析が進められている。わが国でも MLVA 法を用いた流行株解析が行われ、国内では主に2種類の流行株が存在することが明らかとなっている¹⁾。国内流行株は日本固有の MT186 株と欧米タイプの MT27 株に大別され、他の先進国と比較するとその集団構成は大きく異なることが特徴として挙げられる。国立感染症研究所では国内流行株の性状変化を監視するため、臨床分離株の収集と MLVA 法による遺伝子型解析を継続して実施している。近年では国内流行株の遺伝子型が変化し、流行株の多様性に著しい低下が認められている²⁾。本稿では2005～2017年の国内流行株の分子疫学についてその概要を述べる。

百日咳菌の遺伝子型変化

2005～2017年の国内臨床分離株 (243株) を MLVA 解析に供試し、遺伝子型をもとに分子系統樹を作成した (図1)。その結果、2005～2013年の臨床分離株 (178株) は主に2種類の遺伝子型に大別され、MT186 株と MT27 株が全体の約8割を占めた。一方、2014～2017年の臨床分離株 (65株) は MT27 株が全体の約8割を占め、MT186 株の大きな減少を認めた。MT186 株は国外では稀な流行株であるが、国内では古くから認められる日本固有の流行株である。一方、MT27 株は欧米で一般的に認められる流行株であり、わが国では1999年に初めて関東地方で臨床分離され、その後国内各地で分離されるようになった。MT27 株は他の流行株に比較して百日咳毒素産生量が1.6倍程度高いとされ、欧米では MT27 株の増加原因の一つと考察されている³⁾。なお、わが国では MT186 株の急激な減少が認められているが、その原因はまだ明らかとなっていない。日本を含め欧米先進国では MT27 株が増加傾向にあり、宿主環境を含め近年の百日咳菌を取り巻く環境

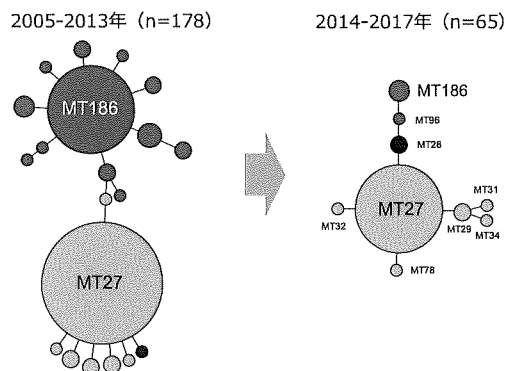


図1. 日本における百日咳菌の遺伝子型変化 (MLVA法)

は MT27 株の生存に有利に働いているものと推察された。

百日咳菌の多様性変化

国内臨床分離株 (232株) の遺伝子型をもとに流行株の多様性変化を解析した (図2)。2005～2007年は異なる12種類の遺伝子型を持つ百日咳菌が臨床分離され、その多様度指数 (Simpson's diversity index)* は0.83という高値を示した。2008～2010年は7種類、2011～2013年は10種類、2014～2016年は9種類の遺伝子型を持つ百日咳菌が臨床分離されたが、MT27 株の増加によりその多様度指数は0.62, 0.47, 0.38と大きく減少した。2014～2016年には MT27 株は全体の77%を占め、一方 MT186 株は6%にまで減少した。多様度指数の減少速度 ($-0.15/3$ 年) をもとに今後の多様性変化を予測すると、2017～2019年の多様度指数は0.20, 2020～2022年は0.05と算出された。今後わが国でも他の先進国と同様に MT27 株が増加し、国内流行株の多様性はさらに減少するものと考えられた。国内流行株の多様性が減少した場合、アウトブレイク解析などに現行 MLVA 法の適用は極めて困難となる。

(*多様度指数は0～1の範囲にあり、多様性が高いほど1に近い値をとる。)

おわりに

近年わが国では欧米の流行株である MT27 株が増加し、国内流行株の集団構成は欧米先進国のものへと変化している。MT27 株の増加原因として百日咳毒素産生量の関与が指摘されているが、宿主免疫、すなわちワクチン免疫との関係はまだ明らかとなっていない。百日咳の地域流行や集団感染は現在も散発していることから、今後 MT27 株を詳細に分類可能な新たな分子タイピング法の開発が急務となっている。国立感染症研究所では MT27 株に存在する20箇所の一塩基多型 (SNP) を同定し、これら SNP に基づく新規タイピング法の開発を進めている。

参考文献

- 1) Miyaji Y, *et al.*, PLoS ONE 8: e77165, 2013

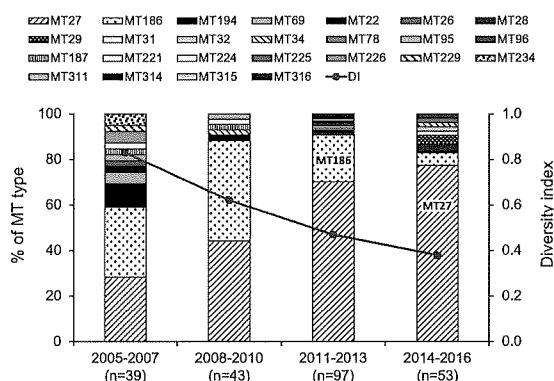


図2. 日本における百日咳菌の多様性変化, 2005-2016年
左軸に遺伝子型の割合、右軸に多様度指数 (Simpson's diversity index, DI) を示した

- 2) Hiramatsu Y, *et al.*, Emerg Infect Dis 23: 699–701, 2017
 3) Mooi FR, *et al.*, Emerg Infect Dis 15: 1206–1213, 2009

国立感染症研究所細菌第二部
 蒲地一成 大塚菜緒

<特集関連情報>

全数把握疾患となった百日咳の生後6か月未満症例と成人症例の疫学

乳児，特に生後6か月未満の乳児は百日咳重症化のリスクが高いことで知られている。また，百日咳は感染力が強く患者と家庭内で接触した者の90%が発症するといわれている。2018年1月1日から百日咳は5類の全数把握疾患となり，届出対象が年齢を問わず百日咳の臨床的特徴を有しかつ検査所見により診断が確定された者，または検査確定例と接触歴があり百日咳の臨床的特徴を有する者となった。届出票の記載欄には，症例の基本情報の他，診断方法，予防接種歴，感染経路が含まれるようになり，症例のより詳細な情報が得られるようになった。このような百日咳サーベイランスの変更に伴い，これまでの小児定点報告では正確な疾病負荷の把握が特にできていなかった生後6か月未満と成人の百日咳症例の疫学についてまとめた。

方 法

2018年第1週～第39週（1月1日～9月30日）に感染

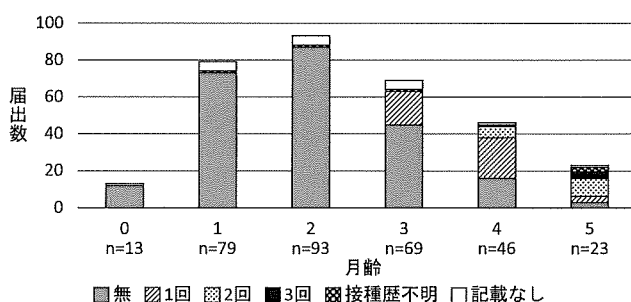


図1. 6か月未満症例の月齢別届出数（予防接種歴別）（2018年第1週～第39週）（n=323）

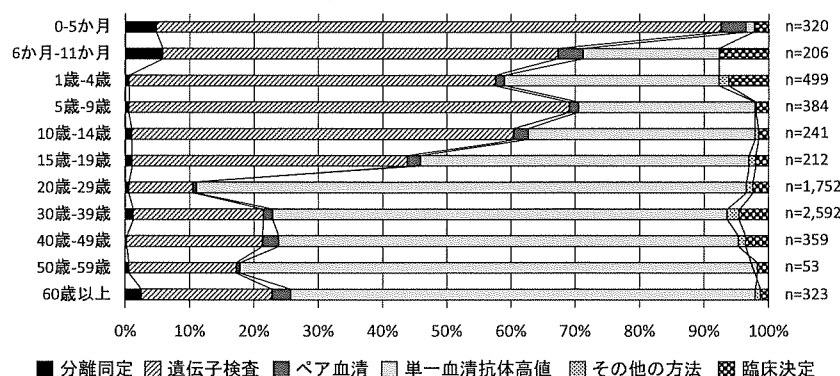


図2. 百日咳症例の年齢群別百日咳診断検査法の割合（2018年第1週～第39週）（n=6,941）

症発生動向調査（NESID）に報告された百日咳6,941例（2018年10月3日暫定値）のうち，重症化のリスクの高い生後6か月未満の届出症例に関して，報告自治体を通じて臨床経過・推定感染源の詳細の問い合わせを行い，得られた情報を発生動向調査記載内容とあわせて記述した。また，成人（20歳以上）の百日咳患者については調査記載内容についてまとめた。検査診断方法について複数の検査方法の記載がある場合，診断の確からしさに基づいて分離同定＞遺伝子検査＞ペア血清＞単一血清抗体価高値，の順に一つの診断方法を選択した。

生後6か月未満症例の疫学

6か月未満児の患者は323例（全報告例の5%）の報告があった。月齢別にみた報告数は生後2か月にピークがあり，初回百日せき含有ワクチン接種を行う生後3か月より若い児が185例（57%）であった。また生後3か月以上の症例においても，未接種の症例を認めた（図1）。

症状・所見としては，チアノーゼが99例（31%），呼吸苦が79例（24%），無呼吸が75例（23%），肺炎が24例（7%）であった。また，入院の有無の情報が得られた233例のうち182例（78%）が入院しており，少なくとも8例は気管内挿管管理を必要とした。重症な症状・所見は低月齢ほど報告割合が高く，0か月児13例においては呼吸苦8例（62%），無呼吸7例（54%），チアノーゼ7例（54%），肺炎4例（31%）が報告され，情報が得られた12例全例が入院を要していた。

診断方法は274例（85%）が遺伝子検査により，次いで分離同定15例（5%），ペア血清14例（4%），単一血清抗体価高値11例（3%），検査確定例との接触歴7例（2%），記載なし2例（1%）であった（図2）。

6か月未満児の推定感染源は，同胞が最も多く127例（39%），次いで両親〔父親57例（18%），母親54例（17%）〕，祖父母17例（5%）と報告されていた（重複あり）。その他，いとこ6例，おば5例，おじ，同胞が通う保育園の保育士，曾祖母，他児の母親がそれぞれ1例，推定感染源不明が62例で

あった。同胞を推定感染源と報告した症例のうち、82例から同胞のより詳細な情報を得た。同胞の年齢が6歳以上であった症例が40例(49%)、5歳以下の未就学児であった症例は32例(39%)、残る10例は学童以上の児・未就学児を含む複数の同胞がいた。

成人症例の疫学

20歳以上の成人症例は1,650例の報告があった。年代別では20代241例、30代384例、40代499例、50代206例、60代以上320例と30～40代に報告数のピークを認めた。診断方法は単一血清抗体価高値が最も多く1,266例(77%)、次いで遺伝子検査253例(15%)、検査確定例との疫学的リンクあり41例(2%)、ペア血清32例(2%)、その他の方法32例(2%)、分離同定13例(<1%)、記載なし6例であった。成人の家族内の推定感染源として記載のあった者は、自身の子266例、妻19例、夫38例、孫42例(重複あり)であった。

考 察

百日咳サーベイランスの全数報告化に伴い、より正確な疫学と症例の詳細な情報が得られるようになった。生後6か月未満児においては、百日咳が重症化しうることが改めて示唆される結果となり、推定感染源として同胞の割合が高かったことから、この月齢の児を百日咳から守るために、学童の百日咳感染予防策の検討は最重要課題である。また、これまで明確な疫学が不明であった成人層からも百日咳患者の報告があり、特に子供が家族内にいる割合が高いと思われる年齢群からの報告数が多かった。感染源情報が得られた成人患者のうち、最も多かった感染源が実子であったことから、年長小児や思春期症例から家族内へ百日咳菌が持ち込まれた可能性が示唆され、6か月未満児同様学童期を中心とした年齢群への百日咳対策が課題であることが示された。ただし、全数報告変更初年度であるため、より正確な疫学情報の構築には今後もサーベイランスの分析が重要である。

本報告は必ずしも真の罹患率を反映していない。特に、年長児や成人では症状が非典型的であるため、診断されにくく、疾病負荷が過小評価されている可能性がある。また、発生動向調査における症例の情報は届出時点のものであることが多く、重篤な症状や死亡の報告も実際より少ない可能性がある。実際にはさらなる疾病負荷を念頭に置いて百日咳予防策を検討することが求められる。

謝辞：百日咳の発生調査のまとめにあたり、情報共有にご協力頂きました関係機関、関係者の皆様に深謝いたします。引き続きご理解ご協力のほどお願い申し上げます。

国立感染症研究所

感染症疫学センター

神谷 元 高橋琢理 有馬雄三 砂川富正

実地疫学専門家養成コース

上月愛瑠 竹田飛鳥

細菌第二部

大塚菜緒 蒲地一成 柴山恵吾

<特集関連情報>

小児病院での重症の百日咳菌感染症

百日咳菌による呼吸器感染症は、長引く咳嗽や連続性咳嗽、吸気性笛声などを特徴とする。ワクチンで予防可能な疾患(vaccine preventable diseases: VPDs)の一つであるが、国内外でワクチン導入後も年長児や成人を含んだアウトブレイクが報告されている¹⁻³⁾。ワクチンは重症化や死亡の予防に有効であり、ワクチン未接種の早期乳児は重症化のリスクが高い⁴⁾。ときに無呼吸やチアノーゼなどから全身管理を要し、死亡例も報告されている⁵⁾。

東京都立小児総合医療センターは、東京都西部の多摩地区450万人を診療圏とする小児病院(561床、救急外来患者数3万7千人/年)である。LAMP法とPCR法を導入し、積極的に百日咳の確定診断を行っている。2010年3月～2018年11月に当院で診療した百日咳菌感染症の中から重症例を検討した。百日咳菌感染症の診断は、基準(表)を満たした症例を組み入れた。また、小児集中治療室に入室した症例を重症例とした。

症例は131例で、年齢の中央値は11か月〔四分位範囲(IQR): 2～92か月〕であった。

外来治療は58例(44.3%)、入院症例は73例(55.7%)、そのうち重症例は42例(32.1%)であった。

重症例の年齢中央値は3か月(IQR: 1～9か月)で、6か月未満の乳児が28例(66.7%)を占めていた。

表. 東京都立小児総合医療センターにおける百日咳の診断基準

以下のいずれかを満たすものとする
a. EIA法抗百日咳毒素抗体価(PT-IgG)
百日咳菌含有ワクチン接種者の場合: 100 IU/mL以上
百日咳菌含有ワクチン未接種者の場合: 10 IU/mL以上
b. 初診時PT-IgGと2～4週間後のPT-IgGの差が2倍以上
c. Polymerase Chain Reaction (PCR) 検査で百日咳菌陽性
d. Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 検査で百日咳菌陽性
e. 培養検査で百日咳菌陽性

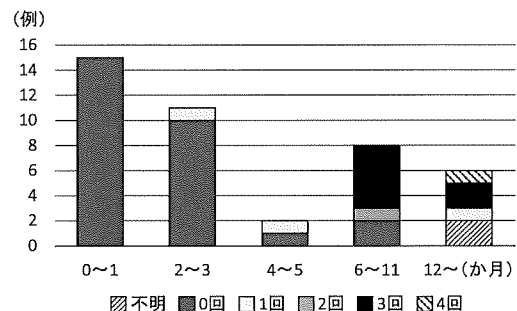


図. 重症例の年齢分布とワクチン接種状況 (n=42)

(前ページ図)。ワクチン接種回数が不足していたのは6～11か月児で3例(37.5%, 3/8), 1歳以降で5例(83.3%, 5/6)であった(前ページ図)。

人工呼吸管理を要した患者は34例(81.0%)で、体外式膜型人工肺(extra-corporeal membrane oxygenation: ECMO)管理を要したのは6例(14.3%), 白血球除去療法を施行したのは3例(7.1%)であった。死亡例は3例(7.1%)で、3例とも肺高血圧症を合併し、2例でECMO管理を行った。

家族が呼吸症状を有していたのは77.1% (27/35)で、うち同胞が71.4% (25/35)で最多であった。次いで母親22.9% (8/35), 父親17.1% (6/35), 祖父母2.9% (1/35)であった(重複あり)。

届出られた全乳児の百日咳の致命率は0.68%⁶⁾と報告されているが、早期乳児ほど重症になりやすく⁴⁾、生後90日未満の乳児の百日咳の患者に限ると致命率は1.3%という報告がある³⁾。当院での外来治療例(4例)も含んだすべての百日咳診断のついた生後90日未満の乳児での致命率は8.3% (3/36)と高値であった。小児専門の三次医療施設として重症例が集約されたことが考えられ、前述の既報の致命率との比較には注意を要するが、小児病院で集学的治療を行っても予後が悪く、予防が重要と考えられる。疑われた感染源は、家庭内で同胞が呼吸症状を有している症例が多い。定期のワクチン接種者であっても、4～7歳における抗百日咳菌毒素抗体価(PT-IgG)の保有率は減衰して26～38%と報告されている⁷⁾。2018年8月、日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュールが改訂され、就学前の5～6歳児に対してDTaP 3種混合ワクチンの任意接種が追加された。また諸外国では、生後6週からワクチン接種を始めるところもあり、日本でも月齢3か月からの前倒しや妊婦へのワクチン接種を検討すべきかもしれない。また、医療者からの感染が疑われた事例もあり、医療従事者も百日咳のワクチン接種を考慮すべきである。当院は、2011年より医療職員への百日咳のワクチン接種を行っている。

参考文献

- 1) 長谷川範幸ら, IASR 29: 71-73, 2008
- 2) 新橋玲子ら, IASR 38: 28-30, 2017
- 3) Winter K, et al, J Pediatr 161: 1091-1096, 2012
- 4) 松平 慶ら, 小児感染免疫 29(4): 336-344, 2018
- 5) 国立感染症研究所「百日せきワクチンファクトシート」平成29(2017)年2月10日
- 6) Clark TA, J Infect Dis 209 (7): 978-981, 2014
- 7) 佐藤 弘ら, IASR 38: 31-33, 2017

東京都立小児総合医療センター
 感染症科 米田 立 福岡かほる
 堀越裕歩
 集中治療科 清水直樹
 総合診療科 幡谷浩史

埼玉県立小児医療センター

感染免疫・アレルギー科 古市美穂子

<特集関連情報>

新潟県における小中学生を中心とした百日咳の流行, 2018年

はじめに

百日咳は2018年1月、小児科定点把握疾患から全数届出疾患に変更され、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届出を行うことになった。

当県では2018年4月中旬以降、A保健所管内の医療機関から百日咳の届出が相次いだ。患者の多くが小中学生であったことから、保健所では百日咳地域流行の発生に関して管内市町村および教育委員会に対し注意喚起を行った。本稿では、流行の概要ならびに医療機関から提供された検体の検査結果について報告する。

流行の概要

A保健所管内において2018年4月中旬(第14週)～7月上旬(第27週)の期間に41名の患者発生が認められた。患者年齢の内訳は10歳未満(学童)10名、10代27名、30代4名であり、患者の多くを小中学生が占めていた(図)。主に学校での感染と推定され、同胞や家族からの感染もみられた。持続する咳が41名全員(100%)にみられ、他に夜間の咳き込み29名(71%), 嘔吐5名(12%)が報告された。医療機関での診断方法は百日咳菌遺伝子の検出(百日咳LAMP法)33名(80%), 単一血清による抗体価高値(抗PT-IgGおよび百日咳IgM)8名(20%)であった。

検査方法および結果

当所に提供された8名の鼻咽腔ぬぐい液について培養検査および百日咳遺伝子検査を実施した。培養検査はボルデテラCFDN培地(日研生物)を使用し、35℃7日間培養した。遺伝子検査は国立感染症研究所(感染症研)から供与を受けた4PlexリアルタイムPCR試薬を用いて実施した¹⁾。

結果は8検体中培養陽性4例、PCR陽性6例で、培養陽性の4例はすべてPCR陽性であった(次ページ表)。培養陰性、PCR陰性の2例は医療機関で実施した百日咳LAMP法も陰性であった。発病から医療機

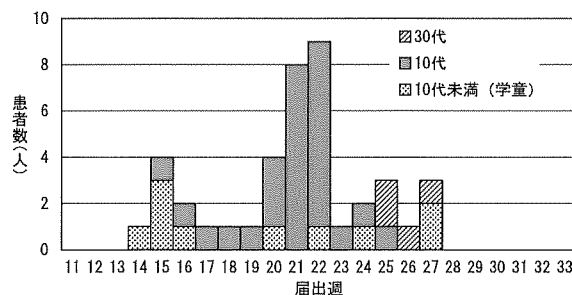


図. 2018年百日咳患者届出状況 (A医療機関)

表. 当所における検査結果

検体No.	発病後初診 までの日数	検体採取か ら検査開始 までの日数	結果		MLVA型
			培養	*4Plex RT-PCR	
1	7	2	—	—	
2	4	3	—	—	
3	6	1	+	+(百日咳菌)	MT27c
4	7	5	+	+(百日咳菌)	MT27c
5	2	1	+	+(百日咳菌)	MT27c
6	7	3	—	+(百日咳菌)	
7	6	3	+	+(百日咳菌)	MT27c
8	5	3	—	+(百日咳菌)	

*4Plex RT-PCR: 百日咳菌, パラ百日咳菌, *Bordetella holmesii*, 肺炎マイコプラズマを鑑別できる

関受診までの期間は2～7日(平均5.5日), 検体採取後検査開始まで1～5日(平均2.6日)であった。患者から分離された4株について感染研へ遺伝子型解析を依頼した結果, 4株いずれもMLVA型がMT27cであることが判明した。

考 察

百日咳は学校保健安全法において第二種感染症に定められており, 原則出席停止の措置がとられる。今回41名の患者調査では発病から受診までの期間は発病当日～30日(平均5.7日)空いていることが明らかとなり, この間に感染が拡大した可能性がある。

菌培養検査は特異性に優れるが, 感度はワクチン接種前の乳児患者でも60%以下と低く, ワクチン既接種者や成人患者からの菌分離はほとんど期待できないといわれている²⁾。さらに, 培養は検体採取後直ちに行うことが望ましいが, 当所では搬送の関係で検体採取後直ちに検査を開始できないことがある。今回の調査では, 採取後5日経過した検体からも百日咳菌が分離されており, 低温下での検体の適切な保管が重要であると考えられた。菌株の抗原産生解析や薬剤感受性試験などを行うためには菌分離が必須となるため, 直ちに検査開始できない場合でも検体提供を依頼する必要があると思われた。

百日咳菌のMLVA型は国内では近年MT27が主流となっており³⁾, 本流行での分離菌株も4株すべてがMT27のサブタイプであるMT27cに分類された。このことから同一百日咳菌株が地域で流行したと推定された。

当県では2018年11月現在, 他の保健所管内で小中学生を中心とした百日咳の流行が続いている。学校等の施設では, いったん患者が発生すると感染が拡大し, 流行が終息するまでにかなりの期間を要する。ワクチン既接種者でも免疫効果は低下し感染が広がるという認識を周知し, 小中学生に患者発生があった場合, 地域で情報を共有し早急な受診・治療を促すなど感染拡大対策を講じることが重要である。

謝辞: 検体の提供にご協力いただいた医療機関および県内の保健所の関係各位に感謝します。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル百日咳
- 2) 蒲地一成, IASR 38: 33-34, 2017
- 3) 衛生微生物技術協議会第39回研究会レファレンス等報告

新潟県保健環境科学研究所

木村有紀 猪又明日香 青木順子

昆 美也子 紫竹美和子

国立感染症研究所細菌第二部

大塚菜緒

<特集関連情報>

東京都文京区における百日咳流行株の細菌学的解析, 2018年

はじめに

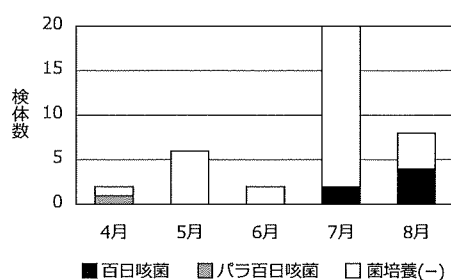
東京都文京区では2016年2～7月に幼児を中心とした百日咳流行が発生し, 区内医師会の協力のもと積極的疫学調査および病原体検索が行われた¹⁾。その後, 2018年4月に再び同区小児科医師より小学生を中心とした百日咳流行の発生が確認された。そこで, 2018年の文京区百日咳流行株を2016年の流行株と比較解析するため, 病原体検索を実施した。百日咳流行は2小学校の生徒を中心に発生したが, 家族内感染により区外中学校に通学する同胞への感染例も認められた。また, 区内居住者であるものの百日咳流行が認められた小学校の生徒と疫学的関連を有さない感染者も確認された。

病原体検索

調査期間: 2018年4～8月

対象: 遷延性咳嗽を主訴に文京区内5医療機関を受診した患者38名

方法: 医療機関では後鼻腔または咽頭スワブ検体を採取し, 国立感染症研究所では菌培養検査を実施し



注) 病原体検索結果は菌培養判定日で分類した

図. 2018年東京都文京区の百日咳流行における病原体検索結果 (n=38)

た。菌培養検査では、スワブ検体をボルデテラCFDN寒天培地に塗布し、36℃で7日間培養した。菌種の同定には4PlexリアルタイムPCR法を用いた²⁾。

結果: 調査期間内に百日咳菌6株、パラ百日咳菌1株が臨床分離された(図)。流行初期の4月にパラ百日咳菌が分離されたのち、百日咳LAMP陽性者の増加が認められた流行後期の7～8月に百日咳菌が分離された。なお、百日咳菌が分離された患者はいずれも乳幼児期にDPTワクチンを4回接種していた。

百日咳菌臨床分離株の細菌学的解析

臨床分離された百日咳菌およびパラ百日咳菌は、細菌学的解析としてMLVA法による遺伝子型解析、各種抗原の産生解析、薬剤感受性試験に供試した(表)。2016年と2018年の分離菌について、得られた細菌学的所見を比較した。

2016年の流行では遺伝子型が異なる2種類の百日咳菌(MT186, MT27a)と3種類のパラ百日咳菌(MT_{BPP}2, MT_{BPP}17, MT_{BPP}19)が分離されたが、2018年は2種類の百日咳菌(MT27a, MT36)と1株のパラ百日咳菌(MT_{BPP}19)が分離された。抗原産生解析の結果、2016年に分離された百日咳菌1株が接着因子パータクチン

(Prn)の産生を欠損していたが、その他の百日咳菌8株はいずれもPrnを産生していた。また、すべての百日咳菌が線毛3産生株であることが確認された。

百日咳治療の第一選択薬はマクロライド系抗菌薬であるが、近年中国ではマクロライド耐性百日咳菌の流行が深刻な問題となっている³⁾。一方、文京区で分離された百日咳菌・パラ百日咳菌のエリスロマイシンに対する薬剤感受性を調べたところ、すべての菌株が感受性を示した。

考 察

現行の沈降精製百日せきワクチンは免疫持続期間が短いことが指摘されており、概ね4～12年と見積もられている。2018年に百日咳菌が分離された患者においても、6名すべてに乳幼児期のDPTワクチン接種歴(4回)が確認され、改めて学童期におけるワクチン免疫の減衰が指摘された。2018年の流行で分離された百日咳菌は、細菌学的解析によりMT27aとMT36の2種類に分類されたが、これらは遺伝的に近縁な遺伝子型(single-locus variant)であった。さらに、2018年7月にMT27aが分離されたのち、8月にMT36が分離されていることから、本流行中にMT27aがMT36へ変化した可能性も否定できない。

近年、都市部以外で発生した百日咳地域流行では単一の遺伝子型に属する百日咳菌株のみが検出されているが⁴⁾、2016年・2018年の文京区百日咳流行ではともに、複数の遺伝子型に属する百日咳菌およびパラ百日咳菌が分離されている。ヒトの移動が頻繁となる都市部では、小規模な流行が同時に発生することにより流行が複雑化している可能性も指摘された。ただし、文京区に隣接する他区では大きな百日咳流行が確認されていないことから、他地域への感染拡大は無かったものと判断された。

表. 東京都文京区の百日咳流行における菌株情報

流行年	菌種	患者	遺伝子型 (MLVA)	抗原産生			MIC (EM ^b , µg/mL)
				Prn	線毛2	線毛3	
2016年	百日咳菌	7歳、男	186	— (prnΔSS)	—	+	0.032
		8歳、女	27a	+	—	+	0.032
		8歳、女	27a	+	—	+	0.032
	パラ百日咳菌	1歳、男	19	+	NA ^a	NA	0.094
		3歳、女	2	+	NA	NA	0.125
		5歳、女	2	+	NA	NA	0.125
		3歳、男	17	+	NA	NA	0.125
2018年	百日咳菌	13歳、女	27a	+	—	+	0.023
		7歳、女	27a	+	—	+	0.023
		14歳、男	36	+	—	+	0.023
		10歳、女	36	+	—	+	0.023
		9歳、女	36	+	—	+	0.023
		7歳、女	36	+	—	+	0.023
	パラ百日咳菌	4歳、女	19	+	NA	NA	0.125

^aNA: Not applicable

^bEM: Erythromycin

参考文献

- 1) 新橋玲子ら, IASR 38 : 28-30, 2017
- 2) Kamachi K, *et al.*, New Microbes New Infect 8: 70-74, 2015
- 3) Wang Z, *et al.*, Clin Microbiol Infect 20: O825-O830, 2014
- 4) IASR 38 : 23-24, 2017

森こどもクリニック 森 蘭子
 千晶こどもクリニック 中井千晶
 茗荷谷キッズクリニック 有馬慶太郎
 小石川柳町クリニック 近藤千里
 中野小児科内科 中野起久恵
 松平小児科 松平隆光
 国立感染症研究所細菌第二部
 大塚菜緒 蒲地一成

<特集関連情報>

山梨県峡東保健所管内で発生した百日咳集団発生事例, 2017年

百日咳はこれまで感染症法5類感染症の小児科定点把握疾患であったが、国内サーベイランスの精度向上のため、2018年1月より全数把握対象疾患に変更されるとともに届出基準に検査診断が加わった。施行規則変更直前の2017年12月、山梨県峡東保健所管内で小中学生を中心とした百日咳アウトブレイクが発生した。そこで、現地医療機関の協力のもと、峡東保健所なら

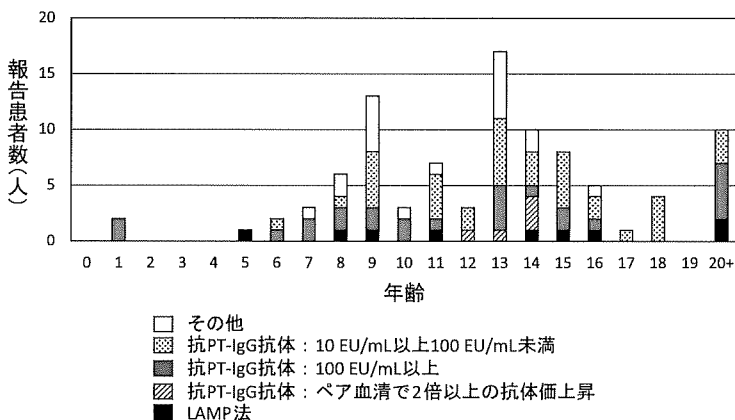


図. 山梨県峡東保健所管内で発生した百日咳アウトブレイクの患者年齢と診断根拠

表. 百日咳の検査診断法

検査法	項目	販売名	体外診断薬	健康保険収載	最適検査実施時期(発症日から)	備考
菌培養検査	培養同定			○	～2週間***	ボルデラング寒天培地 ボルデテラCFDN寒天培地
血清学的検査	百日咳菌抗体EIA	百日せき抗体EIA「生研」	○	○	2週間以降	抗PT-IgG, 抗FHA-IgG
	百日咳抗体測定キット	ノバグノスト百日咳/IgM, 百日咳/IgA	○	○*	2週間以降	抗百日咳菌IgM抗体 PTとFHAに対する総IgA抗体
遺伝子検査	百日咳菌DNA	Loopamp®百日咳菌検出試薬キットD	○	○**	～3週間程度	百日咳菌に特異的

* 検査項目: 百日咳菌抗体半定量

** 対象患者は「関連学会が定めるガイドラインの百日咳診断基準における臨床診断例の定義を満たす患者」

***最適条件下において(抗菌薬未投与、適切な検体採取・保存を実施など)

びに国立感染症研究所(感染研)が現地調査にて患者情報および診断根拠に関する情報収集を行った。また、百日咳疑い患者の後鼻腔スワブ検体が得られた症例に関しては、感染研にて病原体検索を行った。施行規則の大幅な変更により、医師の届出に混乱が生じることが事前に予想されたため、本調査で得られた情報をもとに新しいサーベイランスの導入に向けて注意すべき点を検討した。

山梨県峡東保健所管内では、2017年7月10日に症状を発現した初発例を発端に同年12月末までに合計95例の百日咳患者が診断されていた。年齢中央値は13歳(範囲:1-58歳)、男性が45人(47%)、ワクチン接種歴が明らかな人が58人(61%)であった。年齢分布としては5歳ごろから患者数が増えはじめ、9歳、13歳にピークが認められた(図)。診断根拠について調査をしたところ、70/95(74%)が単一血清高値(抗PT-IgGもしくは抗FHA-IgG抗体価)によって診断されていた。ただし、百日咳の血清診断基準として国際的に認知されている「抗PT-IgG抗体が100 EU/mL以上」を満たす診断例は25/70(36%)であった。また、LAMP法は主に発症後2週間以内、血清診断法は発症後2週間以上経過した症例について実施されていた。現在、健康保険が適用可能な百日咳の検査診断法を表に示す。今回の百日咳アウトブレイクでは、臨床診断をした中には基準値を上回っていない症例も陽性と判断されていた。

なお、百日咳疑い患者14名(9～29歳)を対象に病原体検索を実施し、遺伝子検査陽性者1名(9歳, 男児)から百日咳菌が分離された。分離菌をMLVA遺伝子型解析に供したところMT27fであることが判明した。本菌は主要な百日咳菌抗原(Prn, 線毛3)を産生し、マクロライド系抗菌薬に対して感受性を示した。

本調査結果より、百日咳検査診断の届出基準に関してはより明確に示す必要があると判断され、感染研では「感染症法に基づく医師届出ガイドライン(初版)」¹⁾を発出した。近年、国内の百日咳アウトブレイクでは、今回の事例

のように学童が罹患し、家族や学校で感染を拡大させたと推定される報告が多い²⁾。有効な介入策 (DTP ワクチンの追加接種など) の検討を行うためにも、正確なサーベイランスによる国内百日咳患者の把握が必要である。今後、百日咳の適切な検査診断法および診断基準値について認知を広める必要があると考察された。

参考文献

- 1) 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版), 平成30年 4月25日
https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/pertussis/pertussis_guideline_180425.pdf

- 2) IASR 38: 23-24, 2017

山梨県峡東保健所

藤井 充 斎藤由美子 佐野純子

山梨厚生病院小児科 池田久剛

池田医院 池田康子

国立感染症研究所

感染症疫学センター 神谷 元

細菌第二部 大塚菜緒

<特集関連情報>

世田谷区における百日咳の発生状況の分析について, 2018年

1. はじめに

東京都世田谷区において, 2018年第1週~第44週 (11月4日) までの10カ月間に区内医療機関から報告された, 感染症法に基づく百日咳の届出情報を記述し, 一部集団感染の可能性が疑われた事例について分析を行ったことから報告する。

2. 世田谷区内発生届出状況

今回の分析対象は, 感染症発生動向調査システム (NESID) に5類感染症として届出のあった199例である (検査診断例192件, 臨床診断例7件)。発症週ごとの流行曲線では6月 (第22週) 以降に報告が増加した (図1)。発症から初診までの平均期間は10.6日で, 年齢分布では5~9歳が最も多く, 学童・思春期の患者が半数以上を占めた (次ページ図2)。199例のうち, 集団感染が疑われる事例は22件確認された。なお, ここでの集団感染疑い事例の定義として, 「NESIDの感染

源・感染経路に関する記載から症例間の疫学的リンクが疑われた2例以上の事例」とした。ただし, 2例以上の疫学的リンクが疑われた事例は家族間なども含まれるため, 本稿においては同じ施設で5例以上発生した2事例と, 重症化のリスクが高い乳児事例について記述する。

3. 事例について

1) X保育園: 園児, 家族間の感染が疑われた事例

初発症例は4種混合ワクチン (diphtheria pertussis tetanus and inactivated polio vaccine: DPT-IPV) 未接種の3歳児Aであった。2018年7月に発症し, LAMP法による百日咳の診断・出席停止となるまでの16日間, X保育園に登園していた。Aの発症から1週間後, 同じクラスのBにも咳症状がみられたが, BはDPT-IPVを4回接種済みであったため, 受診の際, 鑑別として百日咳が疑われず, 診断がつくまでの25日間, 登園を継続していた。そしてAの発症から約1カ月後に5歳クラスのCに百日咳の診断がついたことから, 先に症状のあったBも百日咳を疑って検査を行ったところ陽性となり, Cに続いてBの発生届が出された。

保健所では, 同一保育園で3例の発生を確認したため, 感染拡大防止策の指導と咳症状がある園児の早期受診勧奨, 園医および医師会への情報提供を行った。園児は, 初発例以外は全員DPT-IPV接種歴があった。

その後, 初発Aと同じクラスから2人 (D, E) と, Bの同胞であるF (生後1か月) が診断された。FはDPT-IPVワクチン未接種であったが, 受診時から百日咳が疑われて抗菌薬治療が行われた。その後, X保育園に対して, Eの発症かつ潜伏期間の2倍 (20日後) まで新規発症がないことを確認し, 終息とした。

2) 家族間およびY小学校内での感染

初発例は7歳児Gで2018年2月, 持続する咳を主訴に受診し, LAMP法により百日咳の診断となった。続いてGの同胞であるHとIも咳症状があり, 百日咳と2月中旬に診断された。その後, G, H, Iと同じ小学校に子どもがいる保護者J (30代女性) と, Iの同級生Kの発生届が出された。Y小学校からは, その後も断続的に発生し, 最終的に8月までに19例の届出が出され, 夏季休暇をもってようやく終息した。診断された児童は全員DPT-IPVワクチン4回接種済みであった。

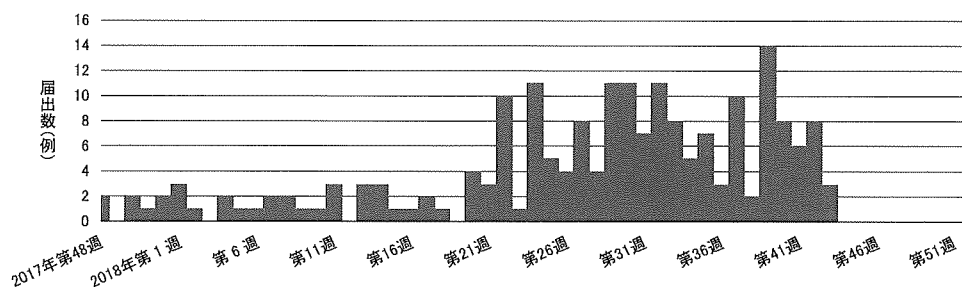


図1. 世田谷区内における百日咳発症週別流行曲線 (2018年第1~44週まで) n=199

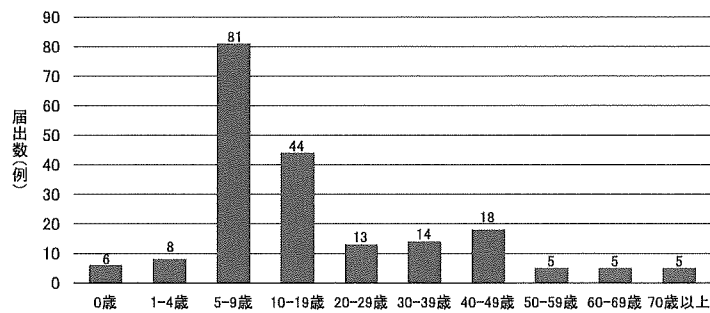


図2. 世田谷区内における百日咳年齢別発生数(2018年第1～44週まで) n=199

表. 0歳児の症例

No	年 齢	感染源情報 (推測)	状 況	転 帰
1	0歳3か月	接触者診断後、発症	無呼吸あり ICU 管理	軽快 家族は予防内服
2	0歳1か月	家族の診断後、発症	外来治療	軽快
3	0歳2か月	本児の診断後、家族に臨床診断	入院治療	軽快退院 培養で菌(+)
4	0歳1か月	家族に咳症状があった後、本児の診断	無呼吸あり 挿管 ICU 管理	軽快
5	0歳1か月	本児の診断を受けて、家族に臨床診断	外来治療	軽快
6	0歳2か月	本児診断後、家族に抗体検査を実施し、検査診断	外来治療	軽快

3) 0歳児の症例について(表)

世田谷区内において、2018年第1週～第44週(11月4日)までの10カ月間に届出られた0歳児の症例は6例であった。6例のうち3例は入院治療となっていたが、全員軽快した。推定感染源としては、いずれも家族や接触者に長引く咳等、百日咳が疑われる状況が先行し、2例は家族、接触者の検査診断後、発症していた。また、3例は0歳児が診断された後、先行して症状があった家族に臨床診断、または抗体検査による検査診断例として発生届が出された。

4. 関係機関との連携

世田谷保健所では区医師会に対して区内の百日咳発生状況を適宜通知し、注意喚起を行った。学校、保育園における集団感染の確認後は、教育委員会や保育課と連携し、全施設への通知および百日咳に関するチラシの配布を行った。また、学童期の発生が多いことから、区内学校医への通知と養護教諭の連絡会議において情報の共有を図った。周知を行うことで、さらに届出が増加する傾向が認められた。

5. 考 察

全数届出となった2018年第1～44週(11/4)までの東京都内における百日咳の発生届出数は1,738件、日本全国では8,776件(感染症発生動向調査週報第44週速報値)である。0歳児の発生も東京都内だけで77件認められている。

今回、集団感染の可能性が疑われた事例からは、1人の百日咳患者が検査確定されると、その接触者にお

いて新たに確定患者が発生している状況がみられた。このため、検査確定例の届出があった場合、当該地域や施設に既に一定の患者発生が起きていることが推測された。

最近の百日咳の発生に関しては、小学校高学年以上の患者が多くなっていること、成人の百日咳では咳が長期間にわたって持続するが、典型的な症状を示すことはなく、軽症で見逃されやすい特徴が言われている¹⁾。学童や成人においては、行動範囲が広いことや受診しない例もあると考えられ、感染源対策として注意が必要である。そして、ワクチン未接種の乳児に感染させ、重症化させてしまうことは避けなくてはならない。

地域における感染拡大防止には早期診断、早期治療が大切である。医療機関においては、ワクチン接種から数年が経過して、咳症状が続く等の症状を訴える場合や周囲で百日咳の発生があった場合は、百日咳を鑑別して診察する必要がある。また、保健所も百日咳の発生届があった場合は、地域での感染拡大があることを念頭に、地域住民および医療機関に情報を還元していくことが重要である。特に、重症化のリスクが懸念される新生児やワクチン未接種の乳児との接触の可能性が高い状況下における注意喚起は重要である。

本調査ではNESIDへの届出情報を基に疫学的リンクが疑われた事例に対し、追加の聞き取り調査を行ったものである。基本的に届出時点の情報であり、集団所属が不明な症例についての調査は行われていないこ

とが主な制限として挙げられる。

今回の報告にあたり、積極的な検査診断と早期治療にご協力をいただいた地域の医療機関、および調査にご協力いただいた学校、保育園関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

1) 国立感染症研究所「百日咳とは」

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ha/pertussis/392-encyclopedia/477-pertussis.html>,
2018年1月

世田谷保健所

門脇陸美 高橋知里 和智由里子
草階階佳子 安岡圭子 辻 佳織

<特集関連情報>

宮崎県における小・中学生を中心とした百日咳地域流行, 2018年

はじめに

宮崎県内県央地域において、2018年2～7月に小・中学生を中心とした百日咳の集団発生を経験したので報告する。

地域流行の概要

2018年2月下旬頃より県央地域のA小学校で、同一学年における複数人が持続する咳症状で学校医を受診し、相次いで百日咳と診断された。その後、クラス内、クラブ活動内、家庭内を通じて感染が拡大し、学内に限定した百日咳の集団発生から、隣接するT中学校や同じ町内のB小学校にまで感染が拡大した。保健所と教育委員会より関係機関および家庭への注意喚起が行われ、医療機関への積極的な受診が勧奨された。また医療機関を受診して百日咳が疑われた学童は検査結果を待たずに速やかに出席停止とするなどの措置がとられた。小児における百日咳の発生は4月、5月をピークに、6月に入り減少傾向となり、7月に小学生を最後に終息した(図1)。

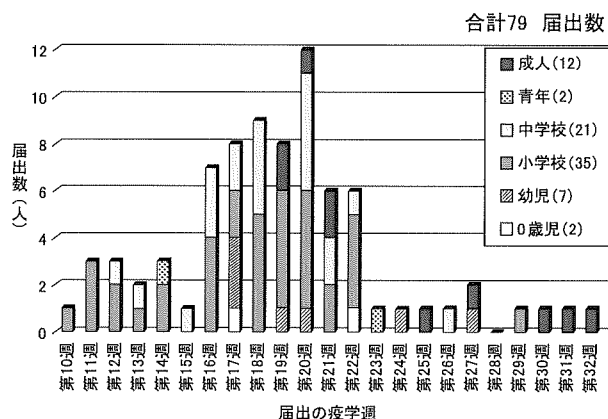


図1. 百日咳発生届出数の推移(2018年3～8月)

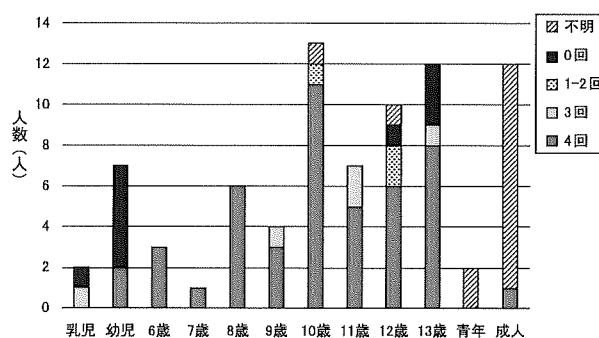


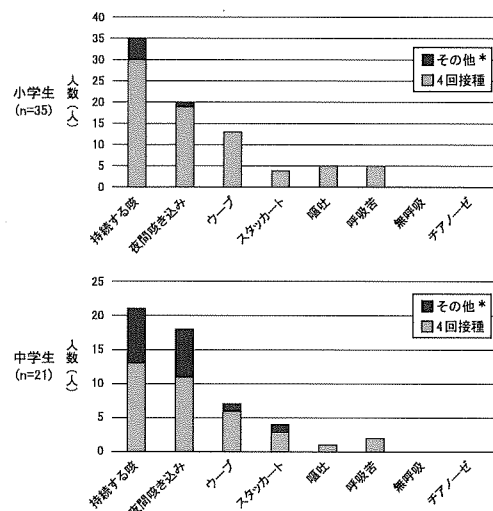
図2. 百日咳確定例の年齢分布およびワクチン接種状況(n=79)

調査方法

2018年1月から百日咳は5類感染症の全数把握対象疾患に変更されている¹⁾。2018年3月～8月末までの期間に流行地域において報告のあったサーベイランスデータをもとに、届出報告数の推移、診断法、罹患年齢、ワクチン接種状況、臨床症状について後方視的に調査した。

調査結果

期間中、対象地域のすべての年齢を含んだ百日咳届出の全数は79例で、流行は4月、5月にピークを認めた(図1)。診断法についてはLAMP法²⁾による確定例が76例、血清診断による確定例が1例、さらに臨床診断に加え検査確定例との接触から確定された2例であった。年齢の分布をワクチン接種歴とともに図2に示す。ワクチン接種歴は流行の中心であった小学生35例のうち4回接種が30例(86%)、3回接種が3例(9%)であった。一方、乳幼児9例のうち未接種は6例(67%)であった。臨床症状については、全例に持続する咳を認め、ワクチン未接種者においては先述の乳幼児6例をはじめ、百日咳の典型的な症状を認めたが重症例はなかった。ワクチン既接種例においては8歳以下の症状は比較的軽症であった一方で、10歳以上では4回既



(*その他: ワクチン接種3回以下、未接種を含む)

図3. 百日咳確定例(小学生、中学生)における臨床症状

接種者でも激しい症状を認める症例がみられた（前ページ図3）。流行期間中に入院を要した症例や乳児の重症例はみられなかった。また、成人例では約半数が子供からの家族内感染と推察された。

考 察

先述の全数報告への制度改変により詳細な集団発生の実態が把握された1例である。それに加えて新たな検査診断法の一つであるLAMP法²⁾の導入も確実な早期診断、早期の流行探知、正確な疫学の把握に大いに寄与した。

今回の流行の中心は、多くが百日咳含有ワクチン接種歴のある10～13歳の小学生高学年から中学生で、乳幼児、成人へと地域に感染が拡大した。幸いにも3か月未満の乳児の重症例や入院を要した症例はみられなかった。この事実より、学童期の後半におけるワクチンによる免疫防御効果が減衰した可能性も推察され、より有効な百日咳含有ワクチンの追加接種の検討も必要と考えられた。

謝辞：本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業の支援によって行われた

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 感染症法に基づく医師届出ガイドライン 百日咳, 平成30年4月25日版, 2018
- 2) Kamachi K, *et al.*, J Clin Microbiol 44 (5): 1899-1902, 2006

宮崎県立宮崎病院小児科 三原由佳
都農町国民健康保険病院小児科 坂元幸子
同病院内科 河野義明
福岡看護大学基礎・基礎看護部門
基礎・専門基礎分野 岡田賢司

<特集関連情報>

成人百日咳抗PT-IgG抗体高値例の検討

はじめに

2018年初より、百日咳は5類感染症（全数把握疾患）となり、成人例についても届出が必要となった¹⁾。百日咳の診断は、臨床症状に加えて、病原体の検出、PCR法またはLAMP法による病原遺伝子の検出、抗体の検出のいずれかによるとされているが、成人の症例では一般的に、菌の培養やPCR法、LAMP法が施行されることは少なく、シングル血清での抗PT-IgG抗体価測定によりなされている。2018年第1週～第16週までに全国から届け出された百日咳症例のうち、52%がシングル血清での抗体価高値によるものと報告されており、成人症例の多くはここに含まれる²⁾。

成人において、シングル血清での抗PT-IgG抗体が高値であった患者における臨床像を検討した。

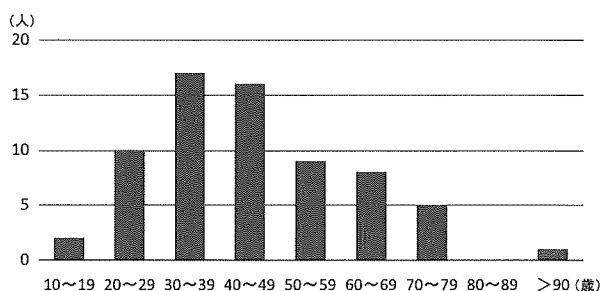


図. 抗PT-IgG抗体価陽性 (>100 EU/mL) 患者年齢分布

対象と方法

2010年1月～2017年12月までの間に、倉敷中央病院内科において、抗PT-IgG抗体価を測定した15歳以上の患者824例のうち、抗PT-IgG抗体が有意とされる>100 EU/mLを示した症例を抽出して、その臨床所見について診療録を用いて後ろ向きに検討した。

結 果

全例がシングル血清での検査であった。抗PT-IgG抗体が>100 EU/mLであったのは68例（8.3%）であり、男女34例ずつ同数であった。これらの患者の年齢分布を図に示す。30代が最多であり、40代、20代が続いたが、少数ながら高齢者も認められた。受診時の主訴は、咳嗽の持続期間が3～8週の遷延性咳嗽が最も多く36例であり、3週間以内の急性咳嗽が22例、8週間を超える慢性咳嗽が8例であった。主に小児の百日咳に特徴とされる咳嗽後嘔吐の症状が認められたのは5例であった。スタックートやウーブの有無は、診療録上は確認できなかった。

患者背景として、百日咳の家族内感染がみられたのが5例、気管支喘息、咳喘息の合併がそれぞれ10例と2例、マイコプラズマ感染とインフルエンザ罹患が各2例、アトピー咳嗽合併が1例、誤嚥性肺炎例が1例にみられた。

治療状況では、抗菌薬の投与が行われたのが34例（うちマクロライド系抗菌薬33例）、抗アレルギー薬18例、気管支喘息としてステロイド/長時間作用型 β 刺激薬の吸入が処方されたのが13例、経口ステロイド薬投与が1例、18例では鎮咳薬投与等の対症療法のみであった。

考 察

今回の検討では、成人例においては、シングル血清での抗PT-IgG抗体高値であっても、他の疾患と考えられた症例もあった。

経時的に抗PT-IgG抗体測定を行った既報³⁾によると、抗PT-IgG抗体>100 EU/mLを呈した症例のうち、経時的に<100 EU/mLに低下したのは全体の8%に過ぎず、他の症例では高値が持続していたことが報告されている。

抗PT-IgG抗体測定の問題点としては、ペア血清が採られることは稀であること、ワクチン接種の影響を

受けること、感染早期では上昇がみられないこと、高値が長期間持続する症例が多いことなどが挙げられる。シングル血清での高値単独によって、百日咳の急性感染を診断することは困難と考えられ、臨床症状と併せた総合的な判断、ペア血清採取の推進、LAMP法の導入が必要と思われる。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所, 感染症法に基づく医師届出ガイドライン (初版) 百日咳
- 2) 国立感染症研究所, 2018年第1週から第16週 (*) に感染症発生動向調査 (NESID) に報告された百日咳症例のまとめ
- 3) Sakakibara Y, *et al.*, Intern Med 55: 3257-3263, 2016

公益財団法人

大原記念倉敷中央医療機構

倉敷中央病院呼吸器内科 石田 直

<特集関連情報>

海外の妊婦への百日咳含有ワクチン接種に関する情報

百日咳は6か月未満の乳児の感染が呼吸困難による重症化を来すことや、肺炎や肺高血圧症などによる死亡の発生が報告される疾患で公衆衛生上の対策が必要な疾患である¹⁾。米国からの報告によると、乳児における百日咳の感染源は母が32%で最も多く、次いで兄弟、姉妹 (20%)、父 (15%) であることが報告されている²⁾。乳幼児への対策として、妊婦、産褥期の女性、家族 (父母、同胞、祖父母) などに百日咳含有ワクチンの追加接種を実施している国がある (コクーン戦略 cocoon strategy: 乳児を守るために周囲の人にワクチン接種をする戦略と呼ばれている)。特に妊婦への百日咳含有ワクチン接種は妊婦本人が百日咳を予防し乳児への感染源とならないようにするとともに、適切な時期の妊婦への接種が胎児への移行抗体に反映することが報告されたため³⁾、妊婦へのワクチン接種を実施する国が増えている。また、アウトブレイク発生後に乳児の予防を目的に妊婦へのワクチン接種が推奨されている。そこで、本報は海外における妊婦の百日咳含有ワクチン接種に関する実施状況についてまとめた。

1. 海外の妊婦への百日咳含有ワクチン接種実施状況³⁻¹⁰⁾

海外における妊婦の百日咳含有ワクチン接種は米国、英国、ベルギー、ニュージーランド、オーストラリア、ブラジル、韓国などで行われていることが知られる。これらの国々における妊婦の百日咳含有ワクチン接種実施状況を以下に述べる。

米国: 2012年の米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP) は

[tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine: Tdap成人用三種混合 (百日せきジフテリア破傷風混合) ワクチン] の妊娠期間中の接種を推奨し、妊娠ごとに接種の実施と最適な接種期間を妊娠週数27~36週 (妊娠中の抗体価が最大になり、胎児の移行抗体へ反映) と設定した。

英国: 2012年に妊娠ごとに妊婦への百日咳含有ワクチン接種を推奨し、理想的な接種期間を妊娠週数28~32週とし、さらに2016年に16週以降の接種を可能とした。

ベルギー: 2013年8月に妊娠ごとの妊婦への百日咳含有ワクチン接種を妊娠週数24~32週を接種の推奨期間とした。

ニュージーランド: 2013年に妊娠28~38週に Tdap のワクチン接種をブースターワクチンとして推奨した。

オーストラリア: 2013年に「The Australian Immunisation Handbook」に妊娠週数29~32週に百日咳含有ワクチンの接種推奨が記載された。

ブラジル: 2014年より妊婦の定期接種に Tdap 接種を推奨した。

韓国: 妊娠27~36週の妊婦への Tdap 接種を学会が推奨した。

2. 妊婦の百日咳含有ワクチン接種による効果¹¹⁾

英国は百日咳流行後の2011年10月に妊婦への百日咳含有ワクチン接種を導入した (現在では妊娠16週以降いつでも接種可)。英国公衆衛生庁が実施した強化サーベイランスをもとにワクチン接種の効果を検討したところによると、2012年と比較して2013年の3か月未満児の百日咳確定例は-78% (95%信頼区間 (95%CI): -72~-83)、入院例が-68% (95%CI: -61~-74) であった。また、死亡例に対するワクチンの予防効果は95% (95%CI: 79~100) であった。

2013年以降英国では3か月未満児の百日咳の死亡例が18例報告された。死亡例18例のうち16例は妊娠中の Tdap ワクチン接種歴がなかった。現時点では英国の妊婦への百日咳含有ワクチン接種は高い効果があったと評価されており、アメリカやオーストラリアなどでも同様のプログラムが始まっている。

引用文献

- 1) WHO, WER 90 (35): 433-458, 2015
- 2) Bisgard KM, *et al.*, Pediatr Infect Dis J 23 (11): 985-989, 2004
- 3) CDC, MMWR 62 (7): 131-135, 2013
- 4) WHO SAGE Background paper, SAGE April 2014
- 5) Public Health England, Pertussis: the green book, chapter 24
- 6) Maertens K, Vaccine 34 (31): 3613-3619, 2016
- 7) Hoge Gezondheidsraad België, Vaccinatie tegen

- kinkhoest
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/13036470/Vaccinatie%20tegen%20kinkhoest%20%28april%202014%29%20%28HGR%209110%29.pdf
- 8) The Best Practice Advocacy Centre New Zealand Best Pract J (51): 34-38, 2013
- 9) Department of Health, Australia, The Australian Immunisation Handbook
<https://immunisationhandbook.health.gov.au/about-the-handbook>
- 10) Won Suk Choi, *et al.*, Infect Chemother 47 (1): 68-79, 2015
- 11) Amirthalingam G, *et al.*, Lancet 384 (9953): 1521-1528, 2014
- 国立感染症研究所感染症疫学センター
 八幡裕一郎 神谷 元 土橋西紀 砂川富正

<国内情報>

横浜で発生した乳児ボツリヌス症について

はじめに

2016年6月、横浜で27年ぶりとなる乳児ボツリヌス症例が発生したので、その概要を報告する。

症 例

患者は0歳4か月男児、既往歴等特記事項はなく、便秘・活気不良のため医療機関を受診、同日入院となった。入院時、体温36.9℃、血圧84/44 mmHg、心拍数136/分、呼吸数24/分、SpO₂ 86% (RA)、入院時の血液検査所見では明らかな異常は認められなかった。入院後、全身状態の悪化は認められなかったが、便秘が遷延し、啼泣は弱々しく活気不良も持続した。超音波検査、髄液検査、頭部MRI、MRAでは異常は認められなかった。入院6日目に散瞳、対光反射緩慢、下肢腱反射消失、眼瞼下垂を認め、乳児ボツリヌス症を疑い、便培養を医療機関検査部で行った。血圧が90 mmHg前後から60 mmHg台に低下、人工呼吸器による管理の必要性が考えられたため三次医療機関に転院となった。

細菌学的検査

医療機関の検査部において、ボツリヌス菌が疑われる菌が分離されたが、同定キットではっきりと同定できないため精査を依頼したいとの相談が横浜市衛生研究所にあり、ABHK寒天に発育した菌株が嫌気状態で搬入された。この菌株についてABHK寒天および卵黄加CW寒天に塗抹、30℃ 48時間嫌気培養したところ、ボツリヌス様コロニーが観察された。これらの平板上の菌体は、端在性の楕円形の芽胞を持つ桿菌であり、ボツリヌス遺伝子検出用プライマー (Takara) を用いて、A型、B型、C型、D型、E型、F型、G型のボツリ

ヌス毒素遺伝子の検出を行ったところ、B型ボツリヌス毒素遺伝子が陽性となった。また、Bacterial 16S rDNA PCR kit (Takara) を用いて菌株の16S rRNAの全長約1,500bpの遺伝子について塩基配列を決定し、DDBJのBLASTにて相同性検索を行ったところ、*Clostridium botulinum* および *Clostridium sporogenes* の16S rRNAと99%同一という結果になった。

分離菌株がボツリヌス菌であることが強く疑われたため国立感染症研究所 (感染研) に行政検査を依頼した。マウス試験により、同菌株がB型毒素産生性のボツリヌス菌であると同定された。当所でも結果を受けたと同時に、二種病原体として適切な管理を始めた。同日に別の医療機関からも乳児ボツリヌス症を疑う患者の検査について相談があり糞便が搬入されたが、主治医への聞き取りから転院先の医療機関において採取された同一患者のものであることがわかった。後日、この糞便検体からも、B型ボツリヌス毒素遺伝子陽性の *C. botulinum* が検出された。

本症例では、糞便および血清からのボツリヌス毒素検出検査は実施されなかった。

患者家族への聞き取りなどから、患者はハチミツの摂食歴はなかった。保健所が、患者家族が摂食していたハチミツ1検体、患者が摂食していた乳児用の粉末茶2検体、環境検体 (掃除機内のゴミ、エアコンフィルター) 5検体を確保したため、クックドミート培地に接種しボツリヌス菌の分離培養を行ったが、すべて陰性であった。

考 察

ボツリヌス症は、国内では非常に稀な疾患であり、本事例も横浜市内では1989 (平成元) 年¹⁾以来27年ぶりの事例であった。そのため、事例探知直後は保健所内でも、乳児ボツリヌス症と食餌性ボツリヌス症の病態を混同している部分が見受けられた。このことから常時から医療機関、保健所、地方衛生研究所 (地衛研) の職員が、ボツリヌス症が発生したときにどのような対応を取るのが最良であるかを知っていなければならないと思われた。

マウスを用いた糞便および血清からのボツリヌス毒素検出検査は、特にボツリヌス食中毒を疑う場合には重要である。ボツリヌス食中毒では、糞便あるいは血清中ボツリヌス毒素陽性であっても糞便におけるボツリヌス菌培養陰性になるケースがあること、さらに、なるべく迅速に検査を行って原因食品を同定し、流通食品の回収をしなければならないことが理由にあげられる。乳児ボツリヌス症疑い事例においては、ボツリヌス食中毒疑い事例ほどの緊急性はないものの、本症例において医療機関の検査室で便培養を行ったことにより結果的に診断が遅れたことは否めない。

マウス試験によるボツリヌス毒素検出は、医療機関では実施不可能な検査であるが、一部の地衛研もしく

は地衛研や保健所を通して感染研細菌第二部で実施可能である。医療機関の医師がボツリヌス症を疑った際には、管轄の保健所もしくは地衛研に問い合わせ、迅速な検体の確保と速やかな行政検査の実施が図られるよう、行政側からも情報を発信していかなければならないと感じた事例であった。

参考文献

- 1) Toyoguchi S, *et al.*, Acta Paediatr Jpn 33: 394-397, 1991

横浜市衛生研究所微生物検査研究課

松本裕子 小泉充正 小川敦子

横浜市場場市場食品衛生検査所 太田 嘉

国立研究開発法人

国立精神・神経医療研究センター病院

臨床検査部 志村幸大

独立行政法人国立病院機構横浜医療センター

臨床検査科 安田秀平

小児科 鎗木陽一 齋藤 祐 松本 峻

感染症内科/横浜市立大学医学部 加藤英明

藤沢市民病院臨床検査科 清水博之

横浜市立大学附属市民総合医療センター

小児総合医療センター

武下草生子 渡辺好宏 藤原 祐

蒲 ひかり 伊藤 萌

国立感染症研究所細菌第二部

岩城正昭 加藤はる

<資料>

ノロウイルス集団発生時の報告、シーズン別病原体検出状況 (2013/14~2017/18シーズン)

(2018年12月27日現在: NESID病原体情報「集団発生病原体票」による地衛研・保健所からの報告)

	発生シーズン					合計
	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	
Norovirus genogroup unknown	16	2	3	16	2	39
Norovirus genogroup I	42	102	40	22	51	257
Norovirus genogroup II	611	471	393	856	398	2,729
合計	669	575	436	894	451	3,025

遺伝子型再掲: Norovirus genogroup I

	発生シーズン					合計
	2013/14*	2014/15*	2015/16	2016/17	2017/18	
Norovirus GI not typed	20	56	10	15	14	115
Norovirus GI.1	0	0	0	0	1	1
Norovirus GI.2	4	15	5	0	13	37
Norovirus GI.3	4	27	12	1	9	53
Norovirus GI.4	8	1	3	2	1	15
Norovirus GI.5	1	1	2	0	0	4
Norovirus GI.6	3	1	7	1	4	16
Norovirus GI.7	2	1	1	2	9	15
Norovirus GI.9	0	0	0	1	0	1

遺伝子型再掲: Norovirus genogroup II

	発生シーズン					合計
	2013/14*	2014/15*	2015/16	2016/17	2017/18	
Norovirus GII not typed	261	231	99	193	120	904
Norovirus GII.1	0	0	1	0	0	1
Norovirus GII.2	11	7	7	494	93	612
Norovirus GII.3	8	65	39	17	8	137
Norovirus GII.4	183	74	122	80	134	593
Norovirus GII.5	0	0	0	1	0	1
Norovirus GII.6	114	3	7	32	6	162
Norovirus GII.7	0	1	3	4	1	9
Norovirus GII.9	0	0	0	0	1	1
Norovirus GII.13	3	4	0	0	0	7
Norovirus GII.14	28	0	0	0	1	29
Norovirus GII.17	3	86	115	35	34	273

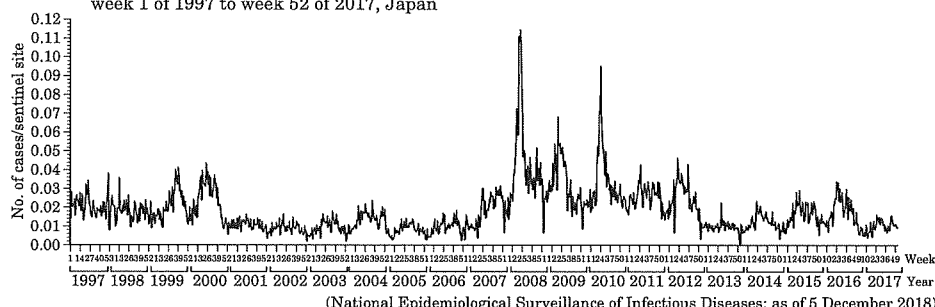
*2013/14 & 2014/15シーズンは旧表記での報告を現在の表記に変換して示した

遺伝子型の新旧比較表は <http://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/rapid/graph/Vol.36/graph/pt4274a.gif>を参照

Molecular epidemiology of <i>Bordetella pertussis</i> genotypes in Japan, 2005-2017	3	Yamanashi Prefecture, 2017	9
Epidemiology of pertussis among infants less than six months of age and adults in Japan, 2018: data from notifiable disease surveillance	4	Analysis of pertussis cases in Setagaya-ward, Tokyo Metropolis, 2018	10
Severe cases of pertussis infection at a children's hospital in Tokyo, 2010-2018	5	Regional pertussis outbreak among elementary and junior high school students, Miyazaki Prefecture, 2018	12
Pertussis outbreak among elementary school children, Niigata Prefecture, 2018	6	Analysis of high anti-PT IgG antibody among adult pertussis cases	13
Pertussis outbreak in Bunkyo-ward, Tokyo Metropolis, 2018	7	Information from overseas regarding administration of pertussis-containing vaccines to pregnant women	14
Outbreak of pertussis in Kyoutou Local Health Center district,		A case of infant botulism in Yokohama City, 2016	15

<THE TOPIC OF THIS MONTH> Pertussis in Japan, as of November 2018

Figure 1. Weekly number of reported pertussis cases per pediatric sentinel site, week 1 of 1997 to week 52 of 2017, Japan

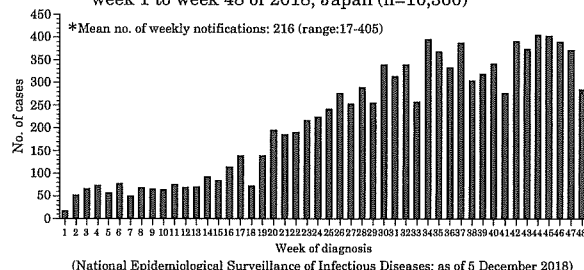


Pertussis is defined as “acute respiratory tract infection caused by *Bordetella pertussis*” under the Japanese Infectious Diseases Control Law. The main symptom is a prolonged cough, and the severity is greater when newborns or infants are infected. Vaccination is important, and in Japan, in addition to the “adsorbed diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DPT) vaccine”, the diphtheria-tetanus-acellular pertussis (DPT)-inactivated polio virus (IPV) vaccine, DPT-IPV, was added as a routine immunization in November 2012. The immunization schedule for DPT-IPV in Japan is composed of a primary series and a booster dose. For the primary series, three subcutaneous injections are administered with an interval of at least 20 days between each dose (recommended interval is 20-56 days) for those 3-12 months of age. For the subsequent booster, a subcutaneous injection is administered at least 6 months after the third dose of the primary series (recommended interval is 12-18 months after the third dose of the primary series) (<http://www.niid.go.jp/niid/images/vaccine/schedule/2016/EN20161001.pdf>). Immunity acquired by vaccination wanes 4-12 years after vaccination, and as the time since the last vaccination increases, those vaccinated may also become infected and develop disease onset. To protect infants from pertussis, some countries recommend and/or implement administration of a booster dose of the tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine for adults, including adolescents and pregnant women (see p.14 of this issue). In developed countries, there have been concerns regarding unvaccinated infants who become infected and have severe outcomes, attributed to infections from adults and young adults who serve as a source of infection. In Japan, pertussis cases had until recently been reported from pediatric sentinel sites, and because the epidemiology of pertussis (including adult cases) could not be understood in a timely and accurate manner, the possibility of a delay in response existed.

For this reason, since January 1, 2018, pertussis was amended as a category V notifiable infectious disease under the Infectious Diseases Control Law (IASR 39: 13-14, 2018). As a result, all pertussis cases to be notified to the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases (NESID) system require clinical manifestations of pertussis and, as a rule, confirmation by laboratory diagnosis.

Laboratory diagnosis of pertussis: For the laboratory diagnosis of pertussis, bacterial isolation, serological tests, and gene detection are available (IASR 38: 33-34, 2017). Isolation of the bacteria has excellent specificity, but it requires special culture medium and has a low detection rate. Serological diagnosis using anti-PT IgG is used globally, but the World Health Organization (WHO) does not recommend its use for infants whose immune system is immature or for those who were vaccinated less than a year ago. In Japan, a serological diagnosis method detecting IgM and IgA antibodies against *B. pertussis* became available and covered by insurance in 2016. Gene detection has the highest sensitivity and the real-time PCR method is used as a rapid detection method worldwide. The highly specific loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method was developed in Japan, which is more rapid and simple to perform than real-time PCR, and became covered by insurance in November 2016. Each laboratory diagnosis method has its respective

Figure 2. Number of notified pertussis cases by diagnosis week, week 1 to week 48 of 2018, Japan (n=10,360)



(THE TOPIC OF THIS MONTH-Continued)

optimal timing for testing based on the time from onset. Thus, to make a correct diagnosis, it is important to choose the appropriate diagnosis method depending on the time of specimen collection.

Pertussis reports/notifications under the NESID system: Trends in the number of clinically diagnosed cases reported weekly from approximately 3,000 pediatric sentinel sites in Japan from 1997 to 2017 (Fig. 1 in p. 1) and the weekly number of cases notified from all medical facilities from January 1 to November 30 in 2018 are presented (Fig. 2 in p. 1). The annual number of reported cases per sentinel site fluctuated with increases and decreases every few years. In the year 2018 when all-case reporting began, the number of notified cases started to increase around week 16, and the cumulative number of cases reached 10,360 on December 5, 2018.

The median age of notified cases since January 2018 was 10 years (range 0-98), and 5-9 year-olds were the most numerous, accounting for 38%, followed by 10-14 year-olds (25%). Approximately six percent of the cases were less than one year of age (Fig. 3). When assessed by age group, there was a predominance of cases among elementary and junior high school students aged 6-13 years (Fig. 4). There were 453 cases in those less than six months of age, an age group considered to have the highest risk for severe outcomes (see pp. 4 & 5 of this issue). In addition, the existence of pertussis patients among the adult population became clear, which was not apparent from the hitherto pediatric sentinel system (Fig. 3 & Fig. 4, see pp. 4 & 13 of this issue).

All 47 prefectures notified pertussis cases. The prefecture with the most notifications was Tokyo Metropolis (2,074 cases), followed by Osaka (855 cases), Kanagawa (594 cases), Saitama (549 cases), and Hyogo (456 cases) prefectures. The highest pertussis notification rate during the period (per 100,000 persons) by prefecture was in Kagawa (47 cases), followed by Miyazaki (25 cases), Kochi (23 cases), and Saga (16 cases) (population data as of October 1, 2016 from the Statistics Bureau of the Ministry of Internal Affairs and Communications).

Among the notified pertussis cases with vaccination history information, 58% (5,577/9,674 cases) had four doses of a pertussis-containing vaccine. Among cases in those under 20 years of age, 73% (5,435/7,471 cases) had four doses, and restricted to those aged 5 to 15 years, 80% (4,926/6,135 cases) had four doses, indicating that the majority of the pediatric cases had been vaccinated (Fig. 4).

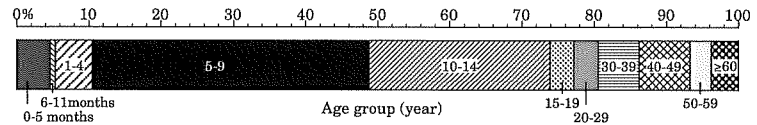
Outbreaks: In 2007, Japan experienced large-scale pertussis outbreaks in universities with more than 200 persons suspected to have been infected, indicating the high transmissibility of pertussis in situations where individuals share an enclosed space for a prolonged period of time (IASR 29: 70-71, 2008). Recently, several pertussis outbreaks originating from primary and junior high schools that led to an increased occurrence of pertussis in the local community (IASR 36: 142-143, 2015, IASR 38: 25-26 & 26-28, 2017) and outbreaks in urban areas (see pp. 7 & 10 of this issue) have been reported.

Seroprevalence in the Japanese population: According to the latest results from the 2013 National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (NESVPD) seroprevalence survey, the proportion positive for anti-pertussis toxin (PT) IgG antibody reached 90% among those 6-11 months of age. However, antibody-positivity decreased with age, and reached the lowest level of 26-29% among 5-6 year-olds. Thereafter, antibody-positivity increased with age (IASR 38: 31-33, 2017).

Pathogenic agents of pertussis and molecular epidemiology: Pertussis-like symptoms are also caused by other *Bordetella* species such as *Bordetella parapertussis* and *Bordetella holmesii*. However, only few such infections have been reported in Japan. In 2018, regional epidemics were reported from Niigata Prefecture and Tokyo Metropolis, and all bacteria isolated from the Niigata epidemic were *B. pertussis* of the same genotype, MT27c (see p. 6 of this issue). However, in the Tokyo epidemic, both *B. parapertussis* and *B. pertussis* were isolated, and two different *B. pertussis* genotypes, MT27a and MT36, were detected (see p. 7 of this issue). Furthermore, recently in Japan, genotype MT27, a strain circulating in Europe and the US, is increasing (see p. 3 of this issue).

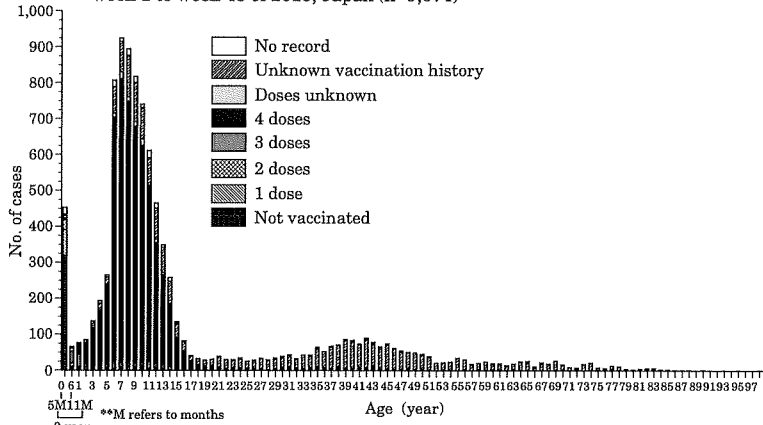
Conclusion: Due to the start of all-case notifications for pertussis since January 1, 2018, more detailed epidemiological information, such as the number of cases among those less than six months of age and among adults, clinical symptoms of the patients, and vaccination history, has become available. The accumulation of more accurate epidemiologic information for pertussis will enable early detection and early response of outbreaks, and is expected to contribute to effective pertussis prevention and countermeasures.

Figure 3. Proportion of notified pertussis cases* by age group, week 1 to week 48 of 2018, Japan (n=9,674)



*Restricted to cases that meet the definition described in the pertussis reporting guideline
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsr/7994-pertussis-guideline-180425.html>
 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 5 December 2018)

Figure 4. Number of notified pertussis cases* by age and immunization status, week 1 to week 48 of 2018, Japan (n=9,674)



*Restricted to cases that meet the definition described in the pertussis reporting guideline
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/610-disease-based/ha/pertussis/idsr/7994-pertussis-guideline-180425.html>
 (National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases: as of 5 December 2018)

The statistics in this report are based on 1) the data concerning patients and laboratory findings obtained by the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases undertaken in compliance with the Act on the Prevention of Infectious Diseases and Medical Care for Patients with Infectious Diseases, and 2) other data covering various aspects of infectious diseases. The prefectural and municipal health centers and public health institutes (PHIs), the Department of Environmental Health and Food Safety, the Ministry of Health, Labour and Welfare, and quarantine stations, have provided the above data.

Infectious Disease Surveillance Center, National Institute of Infectious Diseases
 Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, JAPAN Tel (+81-3)5285-1111