

平成30年度（第13回）秋田県健康環境センター研究発表会抄録

大同生命厚生事業団地域保健福祉研究助成（平成29～30年度）

2016年に流行した百日咳の発生状況とその遺伝子型について

今野貴之

1. はじめに

百日咳は、小児で激しい発作性の咳などを特徴とする呼吸器感染症である。その名のとおり咳が長引き、生後6ヵ月以下の乳幼児では重症化し、死に至ることもある重大な感染症である。2017年までの感染症法においては、百日咳は五類定点把握疾患に分類されていた。

百日咳にはワクチンがあり、現在、四種混合ワクチンとして、ジフテリア、破傷風、ポリオとともに接種されており、百日咳の発生が予防されている。しかしながら、全国の小児科定点医療機関からの患者報告数は、2007年頃から増加傾向を示している。秋田県においても、2016年に地域的な流行が確認された。今回、その発生状況の詳細を明らかにするため、病原体である百日咳菌の遺伝子型解析を行い、2016年の秋田県における流行要因について検討した。

2. 方法

2.1 対象

県内医療機関から2016年に百日咳検査依頼のあった鼻腔拭い液211検体を対象にした。

2.2 百日咳菌の検出

Loopamp 百日咳菌検出試薬キット（栄研化学）を用いて、LAMP法により行った。

2.3 遺伝子型の解析

百日咳が検出された検体については、3種類の病原因子（*ptxA*、*prn*、*fim3*）の遺伝子配列の違いから遺伝子型（MLST型）を決定した。また、毒素産生を制御している *ptxP* についても遺伝子配列の違いから型別を行った。

3. 結果

3.1 百日咳菌の検出状況

供試した211検体のうち、百日咳菌が検出され

たのは43件であった。患者の年齢は、1ヵ月から14歳までで、平均7.6歳であった。地域別の検出状況では、県北部が28件と半数以上を占めた。月別の検出数では、県北部で1月に1件検出された後、4月から6月にかけて検出数が増加した。県南部では、5月から検出されはじめ、11月まで検出が確認された（図1）。

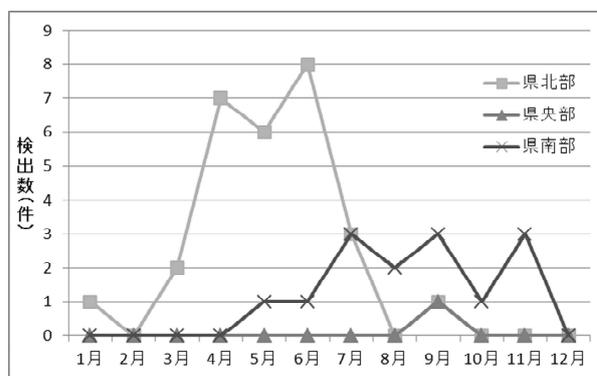


図1 各地域における百日咳菌検出状況

3.2 遺伝子型の特徴

国内の百日咳菌は、それぞれ2種類のいずれかの *ptxA* (*ptxA1*、*ptxA2*)、*prn* (*prn1*、*prn2*)、*fim3* (*fim3A*、*fim3B*) を保有することが多く、その組み合わせから主に5種類のMLST型に分類することが可能である（表1）。百日咳菌が検出された43件のうち、解析可能であったのは、*ptxA*が33件で全て *ptxA1*、*prn*が35件で全て *prn2*、*fim3*が32件で、このうち *fim3A*が26件、*fim3B*が6件であった。3つの病原因子の組み合わせからMLST型を決定できたのは27件で、MLST-2型が22件、MLST-4型が5件であった（図2）。地域流行の中心となっていた県北部で確認された検体は全てMLST-2型であったが、県南部ではMLST-4型も確認された。また、*ptxP*については、解析可能であった37件全て *ptxP3*であった。

表1 国内の主要な百日咳菌の遺伝子型

<i>ptxA</i>	<i>prn</i>	<i>fim3</i>	遺伝子型
2	1	A	MLST-1
1	2	A	MLST-2
1	1	A	MLST-3
1	2	B	MLST-4
2	1	B	MLST-5

4. 考察

秋田県における2016年の百日咳の流行は、過去10年で最大となった。百日咳菌の検出は、当初、県北部のみであったが、その後は県南部でも検出数が増加した。これらの検出状況は、感染症発生动向調査による県内の患者発生状況とも一致しており、県内の百日咳の流行状況を反映した結果と考えられる。ただし、県南部では県北部とは異なる遺伝子型も検出されており、県北部からの感染拡大とは異なる患者発生と推察された。

百日咳はワクチンによって予防可能な感染症であり、国内でもワクチン導入後に患者は急速に減少した。現在は1981年に導入された沈降精製ジフテリア・百日咳・破傷風三種混合ワクチン(DPT)に不活化ポリオワクチンを加えた四種混合ワクチン(DPT-IPV)が定期接種され、標準的なスケジュールでは生後3ヵ月から1~2歳の間までに第I期の接種を計4回行うことになっている。百日咳の流行要因の一つとしては、ワクチンの普及により患者が減少し、市中で百日咳菌に暴露される機会が少なくなり、ワクチン接種後のブースター効果が薄れ、免疫の維持が難しくなったことが考えられる。そのため、以前から成人による百日咳の集団感染が問題視されてきた。しかしながら、今回の百日咳が検出された患者は主に小学生であり、ワクチンによる感染予防効果は比較的早期に薄れていた可能性が考えられた。

現行のワクチンに使用されている菌株の遺伝子型は、MLST-1型であるのに対して、2016年に秋田県内で確認された百日咳菌の主要な遺伝子型はMLST-2型であり、ワクチン株の遺伝子型とは異なっていた。MLST-1型は、1991年から2007年までに国内で検出された百日咳菌では主要な遺伝子型であったが、その後は全国的にもMLST-2型の割合が増加しており、近年の患者報

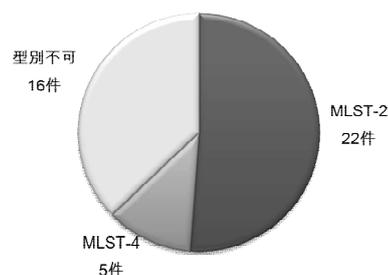


図2 秋田県内で検出された百日咳菌の遺伝子型別結果の内訳

告数の増加傾向と一致している。近年の報告では、ワクチンを接種して4年後には約半数で感染予防効果が得られていなかったとの報告もあり、今回の結果もこれらの報告と合致した。また、今回確認した*ptxP*は全て*ptxP3*であったが、*ptxP3*では毒素の産生量を調節する部分に変異が入り、毒素産生量が増大して病原性が増すことが報告されていることから、このような変異が流行に影響している可能性も考えられた。

以上のことから、百日咳菌の遺伝子型の変化とワクチン効果の減弱との関連について完全に証明された訳ではないが、秋田県における2016年の百日咳の流行要因として、遺伝子の変異によるワクチンの抗原部分や病原性の変化により、ワクチンの感染予防効果が薄れた可能性が考えられた。

百日咳は、ワクチン未接種の乳幼児以外では重症化することは少なく、典型的な症状を示さないことも多い。しかしながら、これらの患者が重症化しやすい乳幼児の感染源となる場合があり、注意が必要である。当センターは感染症情報センターを設置しており、感染症の情報を週報として取り上げ、ホームページや県内の医療機関を通じて県民に予防啓発を行っている。2016年には、県健康推進課(現 保健・疾病対策課)や医療機関とも情報共有しながら、県北部で百日咳菌の検出が確認された第2週(1月21日公表)と検出数が増加した第15週(4月21日公表)に百日咳に関する話題を取り上げ、予防啓発を行った。百日咳は周期的な流行を繰り返すことが知られていることから、今後の流行に備え、その発生状況や流行要因となり得る遺伝子型等については、今後も注視していくことが必要と考えられる。