

抗百日咳毒素 IgG 抗体の血清疫学 からみた乳児百日咳

いずみ
泉

のぶ
信 夫

キーワード：乳児百日咳，抗百日咳毒素 (PT) IgG 抗体，血清疫学，
年間感染率，移行抗体

要 旨

乳児百日咳の発生の様相は日米で相違し，日本は乳児前半と後半で同様であるが，米国は幼若乳児に大きく偏る。相違の理由を抗百日咳毒素抗体の血清疫学の面から文献的に推論した。

日本は未だ高蔓延国であり，母親は妊娠前の暴露機会が多く，保有抗体量は大きく，児も多くが移行抗体により守られることが多いが，抗体量にはばらつきがあり，低価の場合は母子共に感染リスクは大きい。移行抗体の減衰は速く，接種が遅い児の感染リスクは高まる。

米国の蔓延度は低く暴露機会は少ないが，多くで母親の保有抗体，移行抗体価共に小さく母児の感受性は高い。早期接種が徹底し，感染は幼若乳児に偏在する。母親が新生児に感染させる例も少なくなく，妊娠後期の母親への接種が推薦された。

乳児百日咳の発生には日米で大きな相違がある。日本は乳児前後半で同様の件数であるが，米国は幼若乳児に大きく偏る。米国では死亡数も含め漸増傾向にあるが，日本にその傾向はない¹⁾。

先進各国では就学前に加え，思春期，成人の百日咳ワクチンの追加接種に次々に踏み切っているが，日本の最適な対応を探るには，上記の日米の相違の理由を知る必要がある。

DPT ワクチンの高接種率時代の今日，幼児期以降の百日咳は非典型・軽症例が多く²⁾，無症候性感染も多い³⁾。届出の状況と実際の菌の蔓延の状況との間には自ずと乖離があり，その度合いは国，年齢層で異なる。

諸種の百日咳抗体のなかでも抗百日咳毒素 (pertussis toxin) IgG 抗体 (PTIgG) は特異性が高く，血清疫学上，重視される。その価のある年齢層での分布から年間感染率が推計され⁴⁾，菌の蔓延度も推測できる。血清疫学的に乳児百日咳の日米差の理由を考察した。

I. 抗百日咳毒素抗体 (PTIgG)

1. 百日咳抗体 抗体産生を起こす百日咳菌蛋白には PT の他に繊維状赤血球凝集素 (FHA), ペルタクチン (PRN), FIM などがあるが, それら IgG 抗体のなかで PTTIgG だけが百日咳菌のみに特異的で, 他は, 他の Bordetella 種にも交叉反応し, FHAIgG は肺炎マイコプラズマにも反応する⁵⁾。また, それぞれの感染防御能には諸説があるが, PTTIgG のそれは一致する。本稿は PTTIgG のみ取り上げる。

2. 参照血清と校正 抗体価は ELISA 単位 (EU)/ml で表されるが, ELISA 法の万国共通の測定キットはない。自前の参照血清, 被覆抗原, 手技や local なキットで測定されるが, 何より参照血清がどの標準血清で校正されるかで数値は異なり, 国際比較は難しい。

日本では以前の国際基準の JN1H-10 を使用する。米国の FDA の基準血清が最も広く使用され, 西欧州ではイタリアの基準を参照に補正して ESEN 単位を用いる⁶⁾。FDA 血清の欠乏に伴い, WHO はほぼ FDA 血清と同様の基準血清を作成し, 2009年にこれを用いた Internatinal 単位 (IU) を提唱した⁷⁾。

IU/ml FDA U/ml, JN1H-10 U/ml × 0.77 IU/ml⁸⁾, オランダ (後述) U/ml × 0.8 FDA U/

ml, オランダ U/ml × 1.25 ESEN U/ml⁶⁾ の関係になる。

II. PTTIgG 抗体保有者

1. 防御抗体価 日本では PTTIgG の感染防御価は 10 (JN1H-10) EU/ml (約 8 (FDA) EU/ml) とされるが⁹⁾, 判定は難しく, 米国では定量可能限界の 6 (FDA) EU/ml 以上を抗体保有者とする報告がある⁵⁾。日米の年齢層別のそれぞれの価以上者の割合と幾何平均値 (GMT) を表 1 に示した。日本の思春期・若年成人は, 米国の同年代と比べ, より多くがより高い抗体価を保有する。

日本の状況は1994年度の Konda ら (20~34歳, 21名中14名)¹⁰⁾, 東京の1985年度 (21~35歳, 97名中52名)¹¹⁾, 2010年度 (20~39歳, 74名中43名)¹²⁾も同様で, 大きな変動はない。

米国の 1985~1990年の 1~65歳の調査の PTTIgG の GMT (FDA-EU/ml) は就学前追加接種後に上昇後, 10まで低下し, 13~17歳に再度山を成し (自然感染による), 20代は約10で安定し 30代前半に谷を成し, 40代以降は約10で安定している¹³⁾。これと比べると表 1 の1990年代末の価はかなり低い。今日の思春期, 成人の報告の増加の, 保有抗体の減衰に伴う真の患者の増加の要因を支持する。

表 1 米国と日本の15歳から35歳の抗 PTTIgG 抗体の幾何平均値 (EU/ml) と抗体保有率

	米国 (1997~98年) ⁵⁾		日本 (2008年) ⁹⁾	
	GMT	≥ 6 FDA	GMT	≥10JN1H-10
15~20歳	3.0	30%	14.0	55%
21~25	2.3	22	9.5	52
26~30	2.2	21	8.5	48
31~35	1.9	16	7.1	35

日本; 文献 9) より計算した (GMT は概略値)。

GMT; 幾何平均 日本は JN1H-10 EU/ml で表された価 × 0.77 を記した。

各年齢層の対象数; 米国; 213~280名 日本; 77~117名

2. 出産婦の抗体価 百日咳に対する免疫には液性抗体と共に細胞性免疫も関わるが、経胎盤移行抗体は確かに新生児を防御し、分娩婦の抗体量は新生児の防御に関連する¹⁴⁾。

米国の分娩婦の PTIgG の GMT (FDA-EU/ml) は1988年 4.9 (34名)¹⁵⁾, 1999~2000年 2.4 (64名)¹⁶⁾, 2001年 4.4 (101名)¹⁷⁾と、以前から低く、特に前2者は同一検査室の成績であり、約10年間でより低下したかもしれない。オランダでは2004~06年 9.9 (FDA) EU/ml (196名)である¹⁸⁾。日本の産婦の成績は見出せなかったが、2008~09年の成人163名 (154名は20~39歳)の GMT は約13.4 (17.4 JNHI-10)と推計され¹⁹⁾、特に米国に比べ明らかに高い。

3. 移行抗体 百日咳抗体は抗蛋白 IgG1 抗体であり能動輸送され、臍帯血清中濃度は母体血清の1.6~1.7倍になるが^{16,18)}、児血清中の半減期は36日と短く急速に減衰する^{15,16)}。最近の米国では、GMT は、母親の分娩時 2.4、臍帯血中 4.1、生後2ヶ月児 1.4 (FDA) U/ml であり、生後数ヶ月でほとんどが感度以下になった¹⁶⁾。

Ⅲ. 年 間 感 染 率

1. 高抗体価 血清診断の際、最近の感染を示

す指標として PTIgG 94 (FDA) EU/ml²⁰⁾ (約122 JNHI-10)²⁰⁾、あるいは100 (オランダ) EU/ml (80 FDA, 104 JNHI-10)⁴⁾が提唱される。国立感染症研究所では1990年より国民の百日咳抗体保有状況の調査を実施しており (全年齢層の調査は2003, 08年; HP で閲覧可)^{9,10)}、いずれの年齢層にも50ないし100 (JNHI-10) EU/ml 以上を少なからず認める。

2. 最近1年間の感染率 de Melker らは百日咳に罹患後の抗体の推移と血清疫学の調査から、100オランダ EU/ml 以上の PTIgG 抗体保有者を58.6日以内、50以上を208.9日以内の感染者とする年間感染率の推計法を提唱した⁴⁾。それによる各国の年齢層別の年間感染率を表2に示した。

国毎に数値はばらつき、接種計画の経緯、使用ワクチンの抗原性の違いによるが⁶⁾、菌の蔓延度を反映する。年齢層内や層間の対面する会話など接触の度合も関連するであろう。

数十%以上が毎年続くことは考え難い。予測法は比較的低い割合のオランダで作られ、高割合の国では別の推計法が必要かもしれないが、高い蔓延度を示すことは相違ない。高い割合は流行年を示す意味もあるが、日本は 10 EU/ml の抗体保有者は1985年の調査以降、同様に高く (前章1

表2 オランダの de Melker ら⁴⁾の高 PTIgG 保有者の分布率を用いた推定法^{*}による、年齢層別、百日咳の年間感染率 (%)^{4,6,21,22)}

国	日本	オランダ	イタリア	フィンランド	イスラエル	豪州
調査年	2008	1995~96	1994~98	1994~98	2000~01	2002
5~9歳	27%	6%	24%	8%	4	46%
10~14	38	6	21	21	4	40
15~19	37	6	18	26	5	28
20~24	14	11	22	18	0.7	13
25~29	16	8	7	9		13
30~34	10	7				

※ PTIgG ≥ 50 オランダ EU/ml の保有者は平均 209 日以内の感染者とする。日本は JNHI-10 U/ml = オランダ U/ml として、また、他は図より読み取り、概算した。

項), 暴露機会の多い状態の持続が示唆される。

高知の Tomoda らは, 1985年の医療従事者15名の PTIgG は平均約30 EU/ml, 50は5名であったのが, 5年後も同様で, 24名の医学生もそれぞれ約15と6名であった。しかし, 重身病棟の長期入院患者の流行時感染者の大部分が50で, 5年後には1以下になったことより, 日本人は頻りに暴露を受けているとした²³⁾。同様のことが近年でも続いているようである。

3. 年間の抗体上昇者率 米国の Ward らは1997~99年の間に15~65歳の1228名について0, 2, 12ヶ月時に各種抗体を測定し, 2~4倍以上の抗体上昇者率から年間感染率は0.4~2.7%と推計した³⁾。また, オランダの Nooitgedgt らは2004~06年の間に平均30歳の妊婦315名について妊娠12週, 分娩時, 出産2ヶ月後に PTIgG を測定し, 1年間の感染率を3.8%と算定した²⁴⁾。この2カ国は表1, 2から菌の蔓延度は低い国であるが, この項はそれを支持する。

4. 無症候性感染 表2の国で人口当り届出率を算出できた国ではいずれも感染者率はその数百倍になる^{4,21,22)}。一因は年長者の百日咳の過少診断, 過少届出にあるが, 主因は獲得免疫の減衰(中)後の再感染における無症候性や軽微な気道症状の多さにあると考えられる。

家族・施設内感染の暴露の強い環境における研究では, 感染率は83%で感染者の2/3は無症候性など²⁵⁾, subclinical な感染は過半数に及ぶ。

地域内感染の調査でも, 1人の症候性感染当りその5倍の subclinical な感染者がある³⁾, あるいは7名の感染者中5名は咳がない²⁴⁾。

これらの感染性の有無は重大問題で, 大方の「無し」の見方は再検討されている。免疫の予防効果は「発症」に対しては数年~10年続き軽症化にも寄与するが, 「感染」に対してははかかなり短いと考えられる。Subclinical な再感染により免疫は強化されるが, その程度は暴露機会(地域の蔓延度)の多少に関わる^{23,25)}。

IV. 日米差の理由に関する考察

冒頭の乳児百日咳の発生状況の日米差¹⁾の理由を下記のように考えた。

1. 高蔓延度の国(日本) 母親は妊娠前に菌への暴露の機会が多く, 保有抗体量は大きく, 新生児も移行抗体により防御される場合が多い。しかし, 母親の抗体量にはばらつきがあり, 低価の場合の母児の感染リスクは大きい。高い移行抗体価も早期に低下し, 接種が遅れた児の感染リスクは高まる。

2. 低蔓延度の国(米国) 母親の保有抗体価, 新生児の移行抗体価共に小さい場合が多い。暴露機会は少ないが, 新生児の大多数が易感染性で, 感染した母親から感染する場合も多い。米国は早期接種が徹底し, 感染は幼若乳児に偏在することになる。

おわりに

死亡の危険もある乳児百日咳の予防策は, 妊娠後期の母親へのワクチン接種¹⁴⁾(日本は未承認)と, 乳児の早期接種にある。日本は妊婦の PTIgG 測定や, DPT の生後2ヶ月からの接種開始も検討されてよい。

文 献

- 1) 泉 信夫 : 乳児の百日咳の発生動向 - 日米比較からの考察. 島根医学 31 : 193-197, 2011
- 2) 泉 信夫 : 思春期・成人の百日咳の動向 - 日米比較からの考察. 島根医学 31 : 188-192, 2011
- 3) Ward JI et al: *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). Clin Infect Dis 43: 151-157, 2006
- 4) de Melker HE et al: The incidence of *Bordetella pertussis* infections estimated in the population from a combination of serological surveys. J Infect 53: 106-113, 2006
- 5) Cherry JD et al: Prevalence of antibody to *Bordetella pertussis* antigens in serum specimens obtained from 1793 adolescents and adults. Clin Infect Dis 39: 1715-1718, 2004
- 6) Pebody RG et al: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infection in Western Europe. Epidemiol Infect 133: 159-171, 2005
- 7) Xing D et al: Characterization of reference materials for human antiserum to pertussis antigens by an international collaborative study. Clin Vaccine Immunol 16: 303-311, 2009
- 8) 岡田賢司 : 百日咳菌感染における百日咳関連抗体 IgG 検出 ELISA 試薬の評価. 医学と薬学 65 : 531-536, 2011
- 9) 国立感染症研究所 : 平成20年度 (2008年度) 感染症流行予測調査報告書, 第7 百日咳
- 10) Konda T et al: Distribution of pertussis antibodies among different age groups in Japan. Vaccine 20: 1711-1717, 2002
- 11) Takayama N et al: Seroepidemiology of pertussis in the Japanese population. Med Microbiol Immunol 178: 1-8, 1989
- 12) 東京都衛生環境研究所 : 東京都民の百日咳抗体保有状況 (2010年). 東京都微生物検査情報 32 : , 2011, <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/2011/tbkj3205.html>
- 13) Cattaneo LA et al: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: a study of persons ages 1-65 years. J Infect Dis 173: 1256-1259, 1996
- 14) Mooi FR, de Greeff SC: The case for maternal vaccination against pertussis. Lancet Infect Dis 7: 614-624, 2007
- 15) Van Savage J et al: Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. J Infect Dis 161: 487-492, 1990
- 16) Healy CM et al: Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord, and infant serum. J Infect Dis 190: 335-340, 2004
- 17) Gonik B et al: Seroprevalence of *Bordetella pertussis* antibodies in mothers and their newborn infants. Infect Dis Obstet Gynecol 13: 59-61, 2005
- 18) de Voer RM et al: Seroprevalence and placental transportation of maternal antibodies specific for *Neisseria meningitidis* serogroup C, *Haemophilus influenzae* type b, diphtheria, tetanus, and pertussis. Clin Infect Dis 49: 58-64, 2009
- 19) 伊東宏明ほか : 成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性. 日児誌 114 : 485-491, 2010
- 20) Baughman AL et al: Establishment of diagnostic cutoff points for levels of serum antibodies to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and fimbriae in adolescents and adults in the United States. Clin Diagn Lab Immunol 11: 1045-1053, 2004
- 21) Rendi-Wagner P et al: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* in Israel estimate of incidence of infection. Vaccine 28: 3285-3290, 2010
- 22) Quinn HE et al: The utility of seroepidemiology for tracking trends in pertussis infection. Epidemiol Infect 138: 426-433, 2010
- 23) Tomoda T et al: The longevity of the immune response to filamentous hemagglutinin and pertussis toxin in patients with pertussis in a semiclosed community. J Infect Dis 166: 908-910, 1992
- 24) Nooitgedagt JE et al: Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection during pregnancy measured by IgG antibodies against pertussis toxin. Clin Infect Dis 49: 1086-1089, 2009
- 25) Long SS et al: Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. J Infect Dis 161: 480-486, 1990