わが国における百日咳の疫学的研究

¹⁾東海大学, ²⁾大阪府立公衆衛生研究所,

³⁾愛知県衛生研究所, ⁴⁾国立予防衛生研究所

木村三生夫¹⁾ 堺 春美¹⁾ 国田 信治²⁾

磯村 思无³⁾ 舟橋 満³⁾ 佐藤 勇治⁴⁾

(平成7年9月26日受付)

(平成7年10月6日受理)

Key words: pertussis, acellular pertussis vaccine, epidemiology of pertussis, whole cell pertussis vaccine, agglutinin

要 旨

百日咳の疫学的研究には、臨床的に百日咳と診断した症例について、菌分離によって確認した例を対象とした研究が必要である。

1973～74年に厚生科学研究費による百日咳の疫学に関する研究班によって百日咳菌分離による確認患者調査を行い、臨床症状の分析と当時のワクチンであった全菌体百日咳ワクチンの有効性に関する評価を行った。

1988年から1992年の5年間前回と同様に、百日咳の疫学およびワクチンの有効性の評価に関する研究班を組織し、全国的に菌分離によって確認した百日咳患者についての臨床的、疫学的研究を行った。今回の調査は無菌体百日咳ワクチンに切り替えられて以来初めての全国調査である。今回の研究班の調査により、(1) 百日咳菌型1-3がなお主流を占めていること、(2) 患者の実態は、0歳と1歳児が患者の大部分を占め、入院率も高く、死亡例もあることから、この年齢層にワクチン接種の重点をおくべきこと、(3) 全菌体百日咳ワクチンの当時とくらべ、現行の無菌体百日咳ワクチンになってからは、ワクチンの有効性が高い、ことが明らかとなった。

序 文

わが国の百日咳患者発生は、ワクチンの普及により、1960年代に急速に低下し、日常診療では、ほとんど診られなくなっていた。1970年に種痘の副反応が大きな社会的問題になったのに続いて、DPT ワクチンの副反応が問題となり、予防接種の必要性までも論議されるようになった。このような背景の下で、厚生科学研究費による百日咳の疫学に関する研究班(班長:木村三生夫)では、14都道府県の衛生研究所および国立予防衛生研究所の協力の下に、百日咳菌分離による確認患者の調査、ならびに住民の免疫度調査を行い、流行予測

事業として十分な成績をあげた。また、当時は全菌体百日咳ワクチンを含むDPT ワクチンが使用されていた時代であり、この調査は、全菌体百日咳ワクチンの有効性に関する貴重な資料となった¹⁾。その後、百日咳ワクチンが余儀なく一時中止されたことから、全国的な百日咳の流行が起こった。このため、無菌体百日咳ワクチンが開発され、1981年からこのワクチンに切り替えられた。それに伴って百日咳ワクチンの接種率も向上し、百日咳の発生は著しく減少した²⁾。

百日咳の研究には、上記のような百日咳菌分離によって確認された症例についての調査が重要であり、ワクチンの有効性の評価には、家族内感染の場における防御効果の検討が望まれる。しかし、

別刷請求先: (〒259-11) 神奈川県伊勢原市望星台
東海大学医学部小児科 堺 春美

平成8年1月20日

最近のわが国においては、いずれの報告も極めて少ない。1988年から1992年の5年間、全国衛生研究所の協力を得て、前回と同様に、百日咳の疫学およびワクチンの有効性の評価に関する研究班(班長:木村三生夫)を組織し、全国的に百日咳患者からの菌分離を行った。菌分離によって確認し

た百日咳患者についての研究と家族内罹患調査を行った。

材料と方法

研究班は、全国20衛生研究所の協力により組織された (Table 1)。各衛生研究所には、所定の調査カードと百日咳菌分離用培地を配布した。各衛

Table 1 Members and the Public Health Institutes who contributed to the Research Project on Epidemiology of Pertussis and of Efficacy of the Acellular Pertussis Vaccine

Director	Mikio Kimura	
Secretary General	Harumi Kuno-Sakai	
Directors on the part of the Public Health Institutes and of National Institute of Health	Nobuharu Kunita, Shin Isomura, Mitsuru Hunahashi, Yuji Sato	
Public Health Institutes	Director	Members
Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment	Tetsuo Takishima, Kazuro Yuda	Takashi Sakuma, Hiroyuki Shiraishi
Yamagata Prefectural Institute of Public Health	Susumu Katagiri	Shirohzi Aoki, Shoko Murayama
Niigata Prefectural Research Laboratory for Health and Environment	Katsura Kamimura	Michinori Terao
Ibaraki Prefectural Institute of Health	Yasushi Miyoshi	Haruyasu Nemoto
Public Health Laboratory of Chiba Prefectural	Hiroshi Tanaka	Masako Uchimura
Kanagawa Prefectural Public Health Laboratory	Minoru Matsuzaki	Akiyoshi Matsushima
Shizuoka Prefectural Institute of Public Health and Environmental Science	Hiroyuki Kubota	Norinaga Miwa, Yoichi Furuya
Toyama Institute of Health	Shigeaki Sato	Hirohide Kodama
Fukui Prefectural Institute of Public Health	Motoichi Hatano	Keiko Kobayashi, Tsuneo Maegawa
Aichi Prefectural Institute of Public Health	Shin Isomura	Mitsuru Funahashi, Makoto Saito
Mie Institute of Public Health	Tetsuya Ishisu	Nakao Sakurai, Akira Sugiyama
Osaka Prefectural Institute of Public Health	Nobuharu Kunita	Kazuhiro Harada, Masanao Makino, Chihiro Katsukawa
Public Health Institute of Kobe City	Teruo Kanki	Teruo Kanki, Minoru Murase
Hiroshima City Institute of Public Health	Takeo Ogino	Kouji Yamaoka
Ehime Prefectural Institute of Public Health	Hiroo Inoue	
Okayama Prefectural Institute for Environmental Science and Public Health	Tadashige Mori	Masanao Inoue
Yamaguchi Prefectural Research Institute of Public Health	Kazushige Tanaka	Atsushi Katayama
Fukuoka Institute of Health and Environmental Science	Katsumi Takahashi	Kazumi Horikawa
Kumamoto Prefectural Institute of Public Health	Sunao Doke, Akira Tanaka	Seiya Harada
Miyazaki Prefectural Institute of Public Health and Environment	Norihiko Kawabata	Fuzimasa Nakahara, Kimiko Kawano

Table 2 *Bordetella pertussis* culture positive pertussis index cases and their families

Prefecture	1986			1987			1988			1989			1990			1991			1992			Total		
	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents	Index	Sib- lings	Par- ents
Miyagi																6	5					6	5	0
Yamagata													6	4	15	2	2	6				8	6	21
Ibaragi													2						1			3	0	0
Chiba																1		1				1	0	1
Kanagawa													6						1			16	0	1
Niigata										2												2	0	0
Toyama													1									1	0	0
Fukui	7	17	1	1			11	10					35	20	3	20	14	1	13	9		104	53	5
Shizuoka				6	4		3						9	1		6	1		2		1	26	6	1
Aichi				1	1		5	4					29	18	1	1	2					36	25	1
Osaka													10	1	1	8	3		4			22	4	1
Hyogo													3	3		1	1					4	4	0
Okayama							7	4					13	5		11	1		13			44	10	0
Hiroshima													2									2	0	0
Yamaguchi				3	4											5	9					8	13	0
Ehime				3	1		6	1					2			2						13	2	0
Fukuoka				1									6	3		25	7	8	3			35	10	8
Kumamoto				5	5								7	2		30	27					42	34	1
Miyazaki				2	3		9	9					11	15		7	6		1	1	1	30	34	1
Total	7	0	0	17	0	1	25	18	1	49	28	0	142	72	20	125	78	16	38	10	2	403	206	40

生研究所の担当者は、地域内の病医院と連絡をとり、百日咳患者およびその家族からの菌分離を行った。患者およびその家族から血液を採取し、血清抗体価を測定し、臨床症状、DPT ワクチンの接種歴も調査した。

百日咳菌分離用検体は、鼻咽頭粘液とした。菌分離にはセファレキシン含有サイクロデキストリン固形培地または、ボルデー・ジャング培地を用いた。コロニーを染色し、百日咳菌 I 相の菌凝集を行った。分離した菌は国立予防衛生研究所にて血清型検査を行った。

血清凝集抗体価は東浜株と山口株を用いた。血清抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価の測定はポリスチレンボール ELISA 法によった³⁾。

成 績

1986年度から1992年度の5年間に2,501例の百日咳発端者（特定の家族の中で最初に医師が百日咳と診断した者）について百日咳菌分離を試みた。2,501例の発端者のうちで、菌分離陽性例は403例、パラ百日咳菌陽性例が7例あった。菌分離陰性の発端者の中で、3名が家族内に菌分離陽性者があったので、家族4名とともに、家族内罹患調査の対象とした（Table 2）。菌分離陽性発端者の同胞206例、両親34例、祖父母等の同居親族9例、パラ百日咳菌陽性例の同胞2例が報告された。

発端者および家族から分離された百日咳菌のうち377株について型の同定がなされた。そのうちの370株（98.1%）は1-3を含む型であり、2株（0.5%）は1-2-3-4-5-6型であった。その外に7株のパラ百日咳菌が分離された（Table 3）。

菌分離陽性発端者のうち、DPT ワクチン歴1回のは、0歳5名（男1名、女4名）、1歳2名（男女各1名）、2歳2名（男女各1名）、7歳男1名、8歳女1名、10歳2名（男女各1名）、12歳女1名の計14名；DPT ワクチン歴2回のは、1歳女1名；DPT ワクチン歴3回のは、3歳男3名、19歳女1名の計4名；DPT ワクチン歴4回のは8歳男1名、11歳女1名の計2名であり、確実なDPT ワクチン歴のあるものは合計21名あった。その外に接種を受けているが回数不明の3歳女児1名、百日咳発症前日に1回目のDPT

Table 3 Serotypes of *B. pertussis* by year

Year	1988-89	1990	1991	1992	Total
number of samples tested	94	145	115	30	384
<i>B. pertussis</i>					
1		1			1
13		2			2
136	89	139	102	30	360
1346			8		8
124	1	2			3
145		1			1
123456	1		1		2
<i>B. parapertussis</i>	3		4		7

One in 1988-89, 3 in 1990, one in 115 were from families of the index cases.

ワクチン接種を受けた0歳女児1名、百日咳発症直後に1回目のDPT ワクチン接種を受けた0歳女児1名、接種歴の有無不明の30歳成人男性例が1例あった。

発端者のうちで菌分離陽性ワクチン歴なしは男子187名、女子191名、合計378名あった。年齢分布をみると、0歳から2歳半のところに大きな山があるが、9歳から10歳のところにも小さい山がある（Fig. 1）。入院率は全年齢では、34%であるが、0～5カ月では、乳児の百日咳が重症であることを反映して、56%であった。0歳代全体でも41%と高く、1歳代38%、2歳代29%、3～5歳3%、6～9歳14%と3歳以上の入院率は低い。死亡は乳児例1例、生後41日に発症、死因は呼吸障害、肺炎、脳症、DICであった。

378名中291名についての咳の持続期間の調査が可能であった。治癒するまでの持続期間が記入されていると判断される例が多かった。一部記載されている期間が短い例があったが、これは、医師が百日咳を疑った時までの期間と思われる。そのため、咳の持続は最短1日、最長120日であった。週単位で、最も頻度が高かったのは28～34日で、291例中61例（21%）であった（Table 4）。

年齢別の百日咳特有の症状の出現率をみると、全年齢を通じて夜間の咳、および定型的痙咳の発

Fig. 1 Sex and age of *Bordetella pertussis* culture positive pertussis index cases
Closed columns are males and open columns are females

Table 4 Duration(days) of cough of *B. pertussis* culture positive pertussis index cases by age group

	1-6D	7-13D	14-20D	21-27D	28-34D	35-41D	42-48D	49-55D	56-120D	unknown	Total
0Year	9	17	14	18	25	19	13	6	11	35	167
1Year	3	11	14	14	20	5	4	4	5	22	102
2Year	3	4	9	7	8	5	2	1	0	13	52
3-5Year	0	1	6	3	2	2	1	4	0	11	30
6-14Year	0	1	2	2	6	4	3	0	3	6	27
Total	15	34	45	44	61	35	23	15	19	87	378

Table 5 Clinical symptoms of *B. pertussis* culture positive pertussis index cases by age group

Age(year)	Cough at night	Paroxysmal cough	Vomitting	Puffy eyelids	Apnea	Dyspnea	Cyanosis
0	92%	86%	68%	25%	23%	25%	25%
1	94%	89%	77%	30%	17%	17%	12%
2	90%	92%	77%	29%	10%	10%	2%
3-5	93%	93%	67%	23%	17%	3%	0%
6-14	96%	85%	52%	19%	22%	19%	4%
Total	93%	88%	70%	26%	19%	18%	15%

生頻度が高かった。咳にともなう嘔吐も過半数にみられた。百日咳様顔貌 (puffy eyelids) は全体の約1/4にみられた。無呼吸発作、呼吸障害は乳幼児、年長児共に発現し、全症例の約1/5にみられた。チアノーゼは0歳児に最も多く、1歳児がそれに

次いで多かった (Table 5)。

末梢血白血球数を測定可能であった332例のうち、324例 (97.6%) で白血球増多 ($\geq 8,000/\mu\text{l}$) が認められた。0～2月児と6～14歳児では、 $10,000/\mu\text{l}$ に達していない例がそれぞれ15%、

Table 6 Peripheral blood WBC of *B. pertussis* culture positive pertussis index cases

Age	<8,000 / μ l	8,000 / μ l-	10,000 / μ l-	12,000 / μ l-	15,000 / μ l-	20,000 / μ l-	30,000 / μ l-	40,000 / μ l-	50,000 / μ l-	60,000 / μ l-	70,000 / μ l-	not measured	Total
0-2M	1	3	4	4	6	7	3	1	0	1	0	3	33
3-5M	0	0	3	5	13	7	2	4	0	0	0	4	38
6-8M	1	1	2	2	10	19	6	0	2	1	0	5	49
9-11M	0	1	3	7	10	9	2	5	2	1	0	7	47
12-17M	0	1	3	5	13	18	4	4	0	0	1	5	54
18-23M	0	2	1	2	7	17	10	1	0	1	0	7	48
2Y	1	0	4	6	10	16	2	2	0	0	0	11	52
3-5Y	0	2	6	3	8	5	2	0	0	0	0	4	30
6-14Y	5	5	4	5	4	0	3	0	0	0	0	1	27
Total	8	15	30	39	81	98	34	17	4	4	1	47	378

Table 7 Agglutinin titers of *B. pertussis* culture positive pertussis index cases

		<10	10	20	40	80	160	320	640	Total
Tohama	No.	87	40	27	11	4	2	0	0	171
	%	50.9	23.4	15.8	6.4	2.3	1.2	0	0	100
Yamaguchi	No.	28	26	23	45	25	15	6	3	171
	%	16.4	15.2	13.5	26.3	14.6	8.8	3.5	1.8	100

46%あった (Table 6)。測定病日別にみると、末梢血白血球数が10,000/ μ l に達していなかったのは、1～6病日に測定したもののうち16%、7～13病日のものでは4%、14～20病日4%、21～27病日15%、28～48病日のものでは0.1%であった。リンパ球率は平均69.8%最高94%、最低29%であった。

菌分離陽性例のワクチン歴なし例の抗体測定結果を集計した。東浜株及び山口株について凝集抗体価を測定した例は171例であった。20倍以上の抗体価を認めたものは、東浜株では44例、25.7%、山口株では117例、68.4%であった (Table 7)。抗体価は山口株のほうが高かった。上記のうちペアのデータのあるものについて調査した。急性期として13日までに、回復期として14日以後に採血が行われ、1回目と2回目の採血間隔が7日以上の場合を集計した。東浜株では33ペア中8例24.2%が4倍以上の上昇をみた。東浜株に対しては、急性期が40倍以上の例はなかった。山口株では33ペア中19例57.6%に上昇をみた。この19例の上昇例中

急性期抗体価が40倍以上で、回復期に4倍以上の上昇をみたものが4例 (40→640, 40→320, 40→160, 160→640) 含まれている。山口株ではこのほかに、急性期の抗体価が40倍のものが6例含まれており、この6例は回復期の抗体価が40または80に留まっていた。抗 PT 抗体価、抗 FHA 抗体価測定例のうち、ペア血清が得られ、1回目 (急性期) の採血が13日までになされ、2回目 (回復期) がそれより2週間以上の間隔でなされたものについて解析した。急性期抗 PT 抗体価は、1単位未満が10例、1～9単位が3例、10単位以上1例あった。回復期抗 PT 抗体価は1単位未満が1例、1～2単位が1例、3～9単位が4例、10～29単位が4例、30単位以上が4例であった。急性期抗 FHA 抗体価は1単位未満が10例、1～9単位が2例、10単位以上が2例あった。回復期抗 FHA 抗体価は1単位未満が6例、1～2単位が3例、3～9単位が1例、10～29単位が2例、30単位以上が2例であった。

発端者の同胞174名についての百日咳罹患の有

Table 8 Studies of families of pertussis index cases by vaccination history and by age

			attacked					
			Interval between onset of the disease of the index case					total
			unattacked	before	within 3days	within 4-2days	after 22days	
DTP vaccination	No.	%	No.	No.	No.	No.	No.	No.
none	23	17.7	11	3	7	1	6	28
once	4	3.1	1	0	0		1	2
twice	6	4.6	0	1	0		1	2
three times	23	17.7	2	0	2		2	6
four times	74	56.9	0	0	4	1	1	6
Total	130	100	14	4	13		11	44

無に関する調査が可能であった。調査対象とした同胞のうち罹患しなかったのは130例で、そのうちの107例(82.3%)は1～4回のDPTワクチン歴があった。同胞のうちで発端者と前後して百日咳に罹患したものが44例あった。菌分離陽性は9例、内訳はワクチン歴3回ありが1例、歴なし7例、歴の有無不明1例のみであった。そのうち発端者より先に発症して、感染源と考えられるものが14例あった。3日以内に発症したものが4例で、この4例全て同日発症であった。発端者の発症から4～21日の間隔で発症し、発端者から感染したとみなされる例はワクチン歴のないもの7例、3あるいは4回のワクチン歴のあるもの6例の計13例だけであった(Table 8)。同胞のうちで罹患した群と罹患しなかった群の年齢分布には差がある。罹患した群の50% (22/44) は2歳以下である。2歳以下に限ると、罹患したうちの79% (19/22) はワクチン歴がない。罹患しなかった群の92% (112/122) は3歳以上である。3歳以上に限ると罹患しなかったうちの83% (93/112) は3回ないし4回のワクチン歴がある。

菌分離陽性発端者の同胞(15歳以下)でペア血清抗体測定を行ったものが12例あった。ワクチン歴あり7例、歴なし5例であった。

ワクチン歴あり7例(4回6例、2回1例)のうち凝集抗体価が4倍以上上昇したのは、東浜ではワクチン歴2回の1例、山口では3例あった。PT, FHA抗体価測定例は4例で、PTでは2例に

FHAでも2例に明らかな抗体上昇を認めた。

ワクチン歴なし5例では東浜上昇例はなく、山口は1例のみ上昇した。PT, FHAを測定したのは2例で、それぞれPT, FHA 1例ずつ抗体上昇を認めた。

菌分離陽性発端者の両親34例中7例(母5例、父2例)は菌分離陽性であった。祖父母等の同居家族9例からは分離されなかった。発症者はなかった。全員ワクチン歴は不明である。東浜上昇例は0/13、山口上昇例は0/13、PT抗体価上昇例1/11、FHA抗体上昇例は1/11であった。

考 察

わが国における全国的な百日咳の流行状況がわかるようになったのは、1946年伝染病の届出制度が開始されてからである。

1947～50年ころ百日咳届出数は毎年10万以上であり、死因統計による百日咳による死亡は約1万であった。百日咳I相菌がワクチンに使われるようになったのは、1955年以降であり、ワクチンの製造基準に採用されたのは1956年1月であった。この頃から百日咳患者届出数が明らかに減少してきた。

1958年4月には、予防接種法が改正され、DP二種混合ワクチンが定期接種に組み入れられた²⁾。1964年には、DPT三種混合ワクチンが使用されるようになり、1965～70年の百日咳ワクチン3回目の接種率は40～50%であった。しかし、これは、集団接種における接種率であって、個別に接種さ

れたものは含まれておらず、実際には接種対象者の大部分が接種を受けていた。1970年、71年には、百日咳の年間届出患者数206、268と最低となり、また百日咳による死亡もそれぞれわずか3例、2例にまで下がった。

易熱性凝集原は血清学的に異なる6つの因子から構成され、1、2、3が主因子である。1972年6月から翌年3月にかけて三浦半島一円(三浦市、横須賀市)に百日咳の流行をみた。当時使用されていた全菌体百日咳ワクチンは東浜株(凝集原1-2-4-6であるが、4は弱い)または前野株(凝集原1-2-3-4)(北里研究所のみ当時この株を使用)であったが、その際発生した百日咳患者の血清凝集抗体価はワクチン株(東浜株と前野株を等量混合)に対しての抗体価よりも分離菌株に対しての抗体価の方が高い傾向にあることが報告された⁴⁾。この分離株の大部分は凝集原2を欠く134型で、主因子が3であった⁵⁾。上記の凝集抗体価の相違は、ワクチン株と分離株の血清型の相違によるものと考えられた⁶⁾。前回の百日咳の疫学に関する研究班の調査でも、横須賀市で1-2-3-4型7株、1-3型5株、1-3-4型4株、1-2-4型1株、新潟県で1-3型3株、愛知県で1-3型2株と1-3型が殆どであった。イギリスでは、Preston等によって1960年代のはじめ頃、患者からの分離菌は1-3型が大半を占めるようになったことが指摘されている^{7,8)}(しかし、当時の百日咳ワクチンは世界的にも1-2型の菌でつくられているものである)。わが国では、ワクチン株は東浜株であり、以前には東浜株が流行していたのであるが、患者からの新鮮分離株の型が変わったことについての報告は1972年の三浦半島の流行での報告が初めてであった。

1970年代に全菌体百日咳ワクチンの中枢神経系の副反応が社会的な問題となった。1975年百日咳ワクチンを含むワクチンが一時中止され、また接種開始年齢が従来の3カ月から2歳に引き上げられた措置により、百日咳ワクチンの接種率の低下を招き、1979年をピークとして百日咳の全国的な流行を見た。1970年代後半に改良百日咳ワクチンの開発がわが国で行われ、1981年から発熱などの

副反応の少ない無菌体百日咳ワクチン(Acellular Pertussis Vaccine)を含むDPTに切り替えられた^{9)~20)}。切り替えの当初は、集団接種におけるDPTワクチンの接種年齢は2歳とされていた。その後、1988年12月には、集団接種でも2歳前に接種をすることが可能となった。無菌体百日咳ワクチンの導入以降、わが国のDPTワクチン3回目の接種率は80~90%の高水準を保っている。1992年、1993年には百日咳届出患者数それぞれ391、131、死亡は、それぞれ1、2と今回の最低となった。百日咳の疫学およびワクチンの有効性の評価に関する研究班は1988年から1992年の5年間の全国的に百日咳が急速に減少してきた時期に行われたものである。今回分離菌株のうち血清型が同定できた212株のうち206株が1-3型であり、現在の流行が圧倒的に1-3型によるものであることが明らかとなった。

全菌体百日咳ワクチンを乳児期に接種していた時期(1972~1975)に組織された研究班の菌分離陽性百日咳患者調査では、発端者の33.3%に2~4回のDPTワクチン歴があった。それに対し、今回の調査では、2~4回のワクチン歴があったのは、わずかに1.8%であった。

今回の調査では、回復期血清の凝集抗体価も抗PT抗体価もあまり高くならなかった。このことは、現在のわが国では、血清学的な診断が必ずしも可能でないことを示している。

前回は男50例、女74例計124例の菌分離陽性例が報告された。今回も同様に女子の症例数が男子の症例数をわずかではあるが上回り、百日咳が他の一般的な疾患とは異なって、女性における発症頻度が高い病気であることが確認された。

1995年4月からは、改正予防接種法が実施され、DPTワクチンは生後3カ月児に個別で接種することとなった。改正を機会にDPTワクチンの接種率が低下することがなければわが国の百日咳患者発生は更に減少することが期待される。今後わが国では百日咳の研究は今後困難になると予想されるので、この研究班は、わが国における無菌体百日咳ワクチンの有効性に関する最後の調査になるかもしれない。

本研究は、厚生科学研究費「現行ワクチンの改良に関する研究」(昭和63年～平成2年)、「現行ワクチンの品質向上に関する研究」(平成3年～平成5年)、「DPT ワクチンの改良に関する研究」(平成6年)、文部省科学研究費一般研究B「百日咳ワクチンの改良に関する研究」課題番号04454281および細菌製剤協会研究費「百日咳の疫学およびワクチンの有効性の評価に関する研究」によった。

文 献

- 1) 木村三生夫：百日咳の現況。臨床と細菌 1976；3 (2)：107-115.
- 2) 木村三生夫，平山宗宏，堺 春美：予防接種の手びき。第7版，木村三生夫，平山宗宏，堺 春美編著，近代出版，東京，1995；98-114.
- 3) Kuno-Sakai H, Kimura M, Ohta K *et al.*： A simple and sensitive ELISA of antibodies to pertussis antigens. Vaccine 1992；10：350-352.
- 4) 宮本 泰，他：百日咳の地域的流行例，その疫学と臨床検査の概況。感染症誌 1974；48 (5)：179-189.
- 5) 関谷加智子，渡辺 満，山田光男，中瀬安清：最近分離した百日咳菌の血清型。日細菌誌 1975；30：507-513.
- 6) 関谷加智子，山田光男，高宮 篤，中瀬安清：最近分離した百日咳の血清型。第2報。前野株と新鮮分離株に対する患者血清の凝集価の相違について。日細菌誌 1979；34 (6)：827-835.
- 7) Preston NW & Evans P： Type-specific immunity against intra-cerebral pertussis infection in mice. Nature 1963；197：508-509.
- 8) Preston NW： Potency tests for pertussis vaccines: doubtful value of intracerebral challenge test in mice. J Path Bact 1966；91：173-179.
- 9) Sato Y, Kimura M & Fukumi H： Development of a pertussis component vaccine. Lancet 1984；1, January 21：122-126.
- 10) Kimura M & Hikino N： Results with a new DTP vaccine in Japan. Proceedings of the Fourth International Symposium on Pertussis, Develop Biol Stand 1984；61：545-561.
- 11) Kimura M & Kuno-Sakai H： Experiences with acellular pertussis vaccine in Japan and epidemiology of pertussis. Tokai J Exp Clin Med 1987；5 (6)：263-273.
- 12) Kimura M, Manclark CR eds.： Proceedings of 5th international symposium on pertussis. Tokai J Exp Clin Med 1988；13 (Suppl)：1-278.
- 13) Kimura M & Kuno-Sakai H： Current epidemiology of pertussis in Japan. Pediatr Infect Dis J 1990；9：705-709.
- 14) Kimura M & Kuno-Sakai H： Developments in pertussis immunisation in Japan. Lancet 1990；336, July 7：32-32.
- 15) Kimura M： Japanese clinical experiences with acellular pertussis vaccines. Develop Biol Stand 1990；73：5-9.
- 16) Kimura M & Kuno-Sakai H： Pertussis vaccine in Japan—A clue towards understanding of Japanese attitude of vaccines. J Trop Pediatr 1991；37：45-47.
- 17) Kimura M, Kuno-Sakai H, Sato Y *et al.*： A comparative trial of the reactogenicity and immunogenicity of Takeda acellular pertussis vaccine combined with tetanus and diphtheria toxoids. AJDC 1991；145：734-741.
- 18) Kuno-Sakai H & Kimura M： Severe neurological illnesses following administration of pertussis vaccines. In： Modern Perspectives of Child Neurology, eds. Fukuyama Y, Kamoshita S, Ohtsuka C, Suzuki Y, Jpn Society of Child Neurology, 1991；149-152.
- 19) Kimura M, Kuno-Sakai H, Kamiya H *et al.*： Immunogenicity and reactogenicity of the component acellular pertussis vaccine produced by a combination of column purified pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. Acta Paediatr Jpn 1995；37：562-574.
- 20) 木村三生夫，堺 春美：百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン。臨床と微生物 1993；20 (5)：535-541.

Epidemiology of Pertussis and Studies on Culture Positive
Pertussis Cases in Japan

Mikio KIMURA¹⁾, Harumi KUNO-SAKAI¹⁾, Nobuharu KUNITA²⁾, Shin ISOMURA³⁾,
Mitsuru FUNAHASHI³⁾ & Yuji SATO⁴⁾

¹⁾School of Medicine, Tokai University, ²⁾Osaka Prefectural Institute of
Public Health, ³⁾Aichi Prefectural Institute of Public Health⁴⁾,
National Institute of Health

The number of pertussis patients has decreased steadily in the late 1960s and was extremely small in early 1970s. During 1973-74 the first national survey on pertussis cases confirmed by culture was conducted, when whole cell pertussis vaccine was used. The study revealed that 33.3% of culture positive cases had 2-4 doses of DT combined with whole cell pertussis vaccine.

Acellular pertussis vaccine was introduced in 1981 and for the last several years the number of pertussis patients became low for the second time. During 1988-92 exactly the same study was conducted as the previous one. Among 2501 pertussis cases diagnosed clinically 403 were culture positive. Most of the patients were below 1 year of age. Most of the patients were below 1 year of age. Clinical symptoms of those infants were more serious than those of older children. Only 7 out of 403 (1.8%) had a history of 2-4 doses of DT combined with acellular pertussis vaccine. This proved that the acellular pertussis vaccine is by far more effective than the whole cell pertussis vaccine.

Serotypes of 377 *Bordetella pertussis* were identified and 370/377 (98.1%) were serotype 1-3 group.