

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/index.html>

月報

Vol.47 No. 1 (No.551)

2026年 1 月発行

国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所
感染症サーベイランス研究部
〒162-8640 新宿区戸山 1-23-1
Tel 03(5285)1111 Fax 03(5285)1177

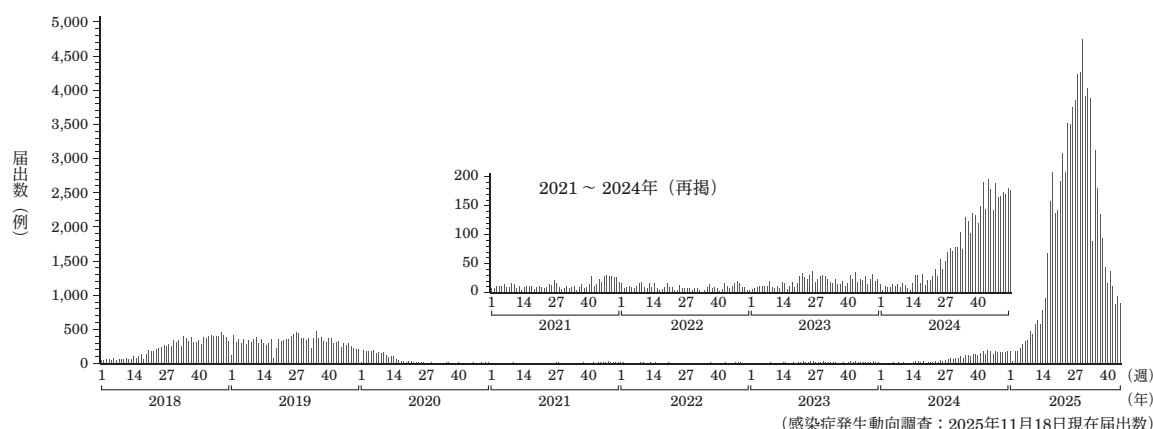
(禁、無断転載)

百日咳の予防接種 3, 多項目PCR検査等で気づかれた百日咳流行: 滋賀県 4, 2025年における届出ガイドラインに則った国内百日咳の疫学まとめ 5, 海外の百日咳流行状況 7, 百日咳菌の基礎と近年の分子疫学的動向 8, MRBPの検査 up to date 9, 病原体検査に基づくMRBP感染症の治療への取り組み 10, MRBPの浸潤状況とゲノム解析: 沖縄県 13, 県内で検出された百日咳菌のマクロライド耐性状況調査: 愛媛県 14, MRBPの流行状況: 富山県 16, ARIに関する特定感染症予防指針の策定 17, ソフルーザ顆粒剤の承認審査における主要論点の概説—小児適応拡大にともなう低年齢での低感受性ウイルス出現リスクとその対応策 18, 海外帰国患者からのIMP-4カルバペネマーゼ遺伝子(*blaIMP-4*)保有CRE検出事例 19, 百日咳菌検出における遺伝子検査法および培養法の比較 21

本誌に掲載されている特集の図、表は、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および病原体検出に関するデータ、ならびに 2) 感染症に関する上記 1) 以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている: 地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

<特集> 百日咳 2025年 11月現在

図1. 診断週別百日咳患者届出数, 2018年第1週～2025年第44週 (n=122,955)



百日咳は、感染症法に基づく医師の届出基準では「百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) 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特有のけいれん性の激しい咳嗽である。国内では従来、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン (DPT-IPV) が定期接種として接種されてきたが、2024年4月からDPT-IPVにヘモフィルス・インフルエンザ菌b型 (Hib) ワクチンを加えたDPT-IPV-Hibが定期接種に導入された (本号3ページ)。百日せきワクチンの免疫効果は約4～12年で減弱すると見積もられており、既接種者も感染することがあるが、症状は非典型的であることが多い。家族等ワクチン未接種児の周囲にいる者が感染し、新生児や乳児が罹患すると重症化することもある。海外では乳児の百日咳予防策の1つとして、妊婦を含む青年・成人への成人用3種混合ワクチン (Tdap: 国内未承認) の接種が推奨されている (IASR 40: 14-15, 2019) が、日本ではDPTを任意接種で使用するができる。

2018年1月1日から、百日咳は感染症法に基づく5類感染症全数把握対象疾患となった (IASR 39: 13-14, 2018)。これにより、感染症発生動向調査に届け出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/kekaku-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、遺伝子検出検査がある (IASR 38: 33-34, 2017)。菌培養検査は特異性に優れるが、特殊な培地を要するだけでなく、百日咳菌の発育が遅いため、臨床検体からの分離・培養は容易ではない。血清学的検査としては、世界的に抗百日咳毒素抗体 (抗PT-IgG) の抗体価が用いられている。これに加え、国内では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、そして2021年に百日咳菌抗原を検出するイムノクロマト法がそれぞれ健康保険適用された。遺伝子検出検査は最も感度が高く、国内では、世界的に採用されているリアルタイムPCR (polymerase chain reaction) 法のほか、特異性が高くリアルタイムPCR法よりも簡便・迅速な検査法として開発された百日咳菌LAMP (loop-mediated isothermal amplification) 法、さらに近年普及が進んでいる多項目同時PCR検査法などが診断に役立っている (本号4ページ)。なお、百日咳の検査法は患者の発症日からの時期によって用いる検査法の推奨時期があり、正確な診断には、各検査法に適した時期に採取した検体を用いることが重要である〔詳細は「感染症法に基づく医師届出ガイドライ (2ページにつづく) 〕

(特集つづき)

ン(第三版)百日咳」https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/pertussis/040/pertussis_guideline_20250326.pdfを参照のこと)。

感染症発生動向調査：2018～2025年までの週ごとの患者届出数(前ページ図1)を示す。なお、過去に本誌で掲載した百日咳特集(IASR 40: 1-2, 2019, IASR 42: 109-110, 2021)では、感染症法に基づく医師届出ガイドラインに則った症例のみを抽出していた。一方、本特集記事では、集計時点で届出・受理された全症例を解析対象としており、医師届出ガイドラインの基準を満たしているかどうかの確認は行っていない。そのため、以前の特集記事と届出数が一致しない場合がある(医師届出ガイドライン準拠症例については本号5ページを参照)。

全数届出が開始された2018年第1週～2025年第44週までの間に感染症発生動向調査に届出された百日咳患者は122,955例であった。2018年、2019年には年間でそれぞれ12,118例、16,847例の届出があったが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行した2020～2023年は年間届出数が3,000例未満にとどまった。しかし、2024年の後半以降、百日咳の届出数は増加し、2025年には第1～44週の届出数が過去の年間届出数を大きく上回る84,911例に達した。COVID-19の流行期間中に百日咳の患者届出数が減少し、その後急増する傾向は、日本だけでなく世界各国で観察されている(本号7ページ)。

年齢群別では、2024年、2025年は10代の患者が占める割合が大きく増加した(図2)。2018～2025年に届出された患者のうち、百日咳に罹患すると特に重症化しやすいとされる6か月未満の乳児の患者数は3,065人(2.5%)であった。また、1～14歳の症例のうち約60～70%で4回の予防接種歴があった一方で、本来、少なくとも1回の定期接種を受けていると想定される1～4歳の年齢群の症例においては、10%弱で接種歴がなかった(図3)。

2025年第1～44週に届出された患者のうち、医師届出ガイドラインの基準を満たしたものは83,793例で、感染経路が把握された症例の大部分は、同胞(兄弟姉妹)や父親、母親との接触による家庭内感染であった(本号5ページ)。

百日咳抗体保有状況：2023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0～5か月で100%近く、月齢6～11か月で約90%であった(<https://id-info.jihs.go.jp/>

図2. 届出百日咳患者の年齢分布, 2018年第1週～2025年第44週 (n=122,955)

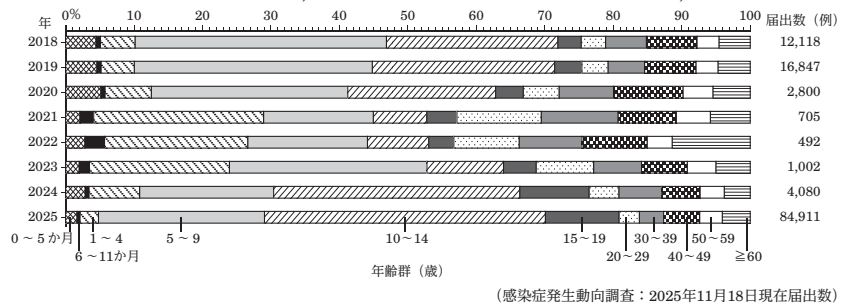
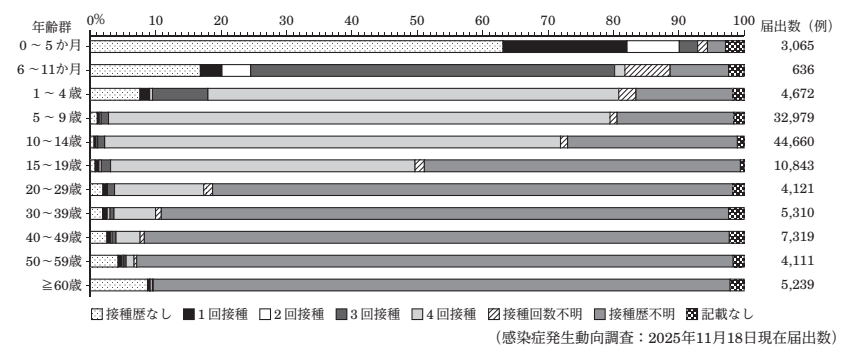


図3. 年齢群別・予防接種歴別百日咳患者届出数, 2018年第1週～2025年第44週 (n=122,955)



surveillance.nesvdp/2023/pertussis/yosoku/index.html)。しかし、その後抗体保有率は低下し、8, 9, 12, 17歳では30%を下回っていた。また、2023年度は、過去の調査(2013, 2018年度)と比較して学童期以降の抗体保有率が全体的に低下しているだけでなく、年齢にともなう抗体価の上昇傾向も明確には認められなかった。

百日咳の病原体と分子疫学：百日咳菌は、PT遺伝子のプロモーター領域(*ptxP*)の遺伝子多型により*ptxP1*系統と*ptxP3*系統に大別される。近年、百日咳菌の流行株は、従来主流であった*ptxP1*系統から*ptxP3*系統にシフトしていることが報告されている(本号8ページ)。また、治療の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に耐性を有する百日咳菌(macrolide-resistant *B. pertussis*: MRBP)が国内でも問題視されており、MRBPの検査手法に関する知見が更新されている(本号9ページ)。また、病原体検査に基づく治療の重要性も指摘されている(本号10ページ)。引き続き臨床分離株の解析(本号13, 14 & 16ページ)やMRBPのモニタリングを継続することが重要である。

おわりに：百日咳は2018年1月1日から開始された感染症発生動向調査への全数届出により、届出患者の年齢分布や症状、予防接種歴などの詳細な疫学情報が得られるようになった。加えて、2025年11月10日に公布された『急性呼吸器感染症に関する特定感染症予防指針』の対象疾患に定められており(本号17ページ)、今後の急性呼吸器感染症対策の基盤強化に加え、百日咳の予防・対策の検討と実施のさらなる推進が期待される。

<特集関連情報>

百日咳の予防接種

はじめに

百日咳は百日咳菌による感染症で、感染力が強く基本再生産数 (R_0) は12-17とされている¹⁾。感染症法に基づく5類感染症の全数把握疾患であり、2019年の報告では生後6か月未満(5%), 5~15歳未満の学童期(63%), 30~50代成人(16%)に集積がみられた。また、生後6か月未満の届出の内訳は生後2か月以下の未接種児が主で、感染源は多くが家族、特に同胞(兄弟)であった(<https://id-info.jihs.go.jp/niid/ja/pertussis-m/pertussis-idwrs/9463-pertussis-20200306.html>)。

百日せきワクチン接種歴のある年長児以降は長引く咳が主な症状で軽症である一方、ワクチン未接種の乳児では非常に重篤となりうる。特に新生児では、無呼吸とそれにとまなう低酸素血症によるけいれん、白血球増多、肺高血圧症等をきたし、致死率は3%にも上る¹⁾。

2025年は全国で百日咳の流行がみられ、乳児重症例、死亡例が相次いで報告された²⁻⁴⁾。特に近年のマクロライド耐性百日咳菌の出現⁵⁾は、乳児百日咳治療をより困難にしており、ワクチンによる予防の重要性が一層増して再認識されている。

国内で使用可能なワクチン

現在、国内では百日せき含有ワクチンは5種混合ワクチン(沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン:DPT-IPV-Hib)、3種混合ワクチン(DPT)の2種類がある。不活化ワクチンであり、3回接種で高い抗体陽転率が確認されているが、一定期間で減衰することが課題である。

DPT-IPV-Hibは添付文書上、小児(15歳未満)が対象で接種回数は4回とされており、以降の追加接種は原則DPTが用いられる。DPTの添付文書には、定期接種終了後の小児への追加免疫においては標準として11歳以上13歳未満の者に0.5mLを1回接種、また、成人は1回0.5mLを接種、と記載されている。

なお、4種混合ワクチンは2025年に販売が終了した。

定期接種

日本の現行制度では、できるだけ早期に乳児を百日咳から守る目的で、生後2か月の接種開始が推奨されている。従来、接種開始月齢は生後3か月であったが、2023年4月に変更された。初回免疫として生後2か月から20日以上あけて3回、追加接種は初回免疫終了後標準的には6~18か月までの間隔をおいておおむね1歳時に1回、計4回を接種する(定期接種対象年齢は生後2か月~90か月に至るまで)。現状、非常に高い定期接種実施率が維持されている。

任意の追加接種

2023年度感染症流行予測調査報告書([https://id-](https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/nesvdp/report/2023/12.pdf)

[info.jihs.go.jp/surveillance/nesvdp/report/2023/12.pdf](https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/nesvdp/report/2023/12.pdf))によると、百日咳抗体保有割合は0歳の90%以上から1歳以降下降し、9歳を底に再び緩やかに上昇する。学童期の百日咳罹患者が多いこと、および定期接種時期を考慮すると、この抗体保有割合の上昇は自然感染による抗体陽転を反映しているものと推察される。また、2018年度の結果に比べ、4歳以上の各年齢群で5.7~29.8%の抗体保有割合の低下が認められ、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)流行中の自然感染機会の減少の影響が示唆された。

この学童期の百日咳予防を目的に、日本小児科学会から就学前の1年間、5~6歳でのDPT追加接種が推奨されている。加えて11~12歳に定期接種の2種混合ワクチン(DT)の代わりに、DPTを任意接種してもよい旨が提示されている⁶⁾。

また、出生直後からワクチン接種可能な月齢に達するまでの間、母体からの移行抗体による乳児百日咳予防を目的とした、妊婦への百日せきワクチン接種が各国で導入されている。英国では2011~2012年の百日咳流行を受けて2012年に導入、2019年に定期接種に位置づけられた(妊娠ごと妊娠20~32週での接種を推奨)。生後8週までの乳児百日咳発症、入院および死亡に対する高い予防効果(約90%)が報告されている⁷⁾。また、米国⁸⁾も2012年から妊娠ごと妊娠27~36週の接種が推奨されている。しかし、各国でCOVID-19流行下において接種率低下が指摘された^{9,10)}。

諸外国では、妊婦接種にTdapと呼ばれる成人用3種混合ワクチン(DPTに比べ百日咳およびジフテリア毒素抗原量が減量)が用いられるが、日本では製造販売承認されておらず、DPTを用いる(国内では妊娠28週以降の妊婦を対象に臨床試験を実施)¹¹⁾。

妊娠中の接種によって、母体自身も百日咳から守られ、母が新生児への百日咳の感染源となる事態を防ぐ意味でも接種の意義がある。

おわりに

2025年は百日咳の流行を受けて、DPTの需要が急激に増加し、供給量を大きく上回る事態となった。

2020年1月開催の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会では、「乳児の重症化予防」を目的とした以下6つの案が整理された:(1) 5~7歳の就学前児への追加接種、(2) 11~12歳への追加接種(DTからDPTへの変更)、(3) 接種開始月齢を生後2か月に前倒し、(4) 接種スケジュール全体の変更(生後2か月、3か月、1歳半、5~7歳)、(5) 妊婦への追加接種、(6) 妊婦の家族への追加接種¹²⁾。このうち(3)がすでに導入され、(1)、(2)、(5)は任意接種として実施されつつある。同審議会では案の提示とともに、順次の検討が望ましい旨も言及された。今後、必要なワクチンの接種を安定的に行う観点からも、引き続きの検討が望まれる。

参考文献

- 1) Mattoo S, *et al.*, Clin Microbiol Rev 18: 326–382, 2005
- 2) 谷口公啓ら, IASR 46: 42–43, 2025
- 3) 荒木孝太郎ら, IASR 46: 41–42, 2025
- 4) 中村祥崇ら, IASR 46: 108–110, 2025
- 5) Feng Y, *et al.*, Lancet Reg Health West Pac 8: 100098, 2021
- 6) 公益社団法人日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会, 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール (2025年10月改訂版)
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=138
- 7) UK Health Security Agency, Green Book Chapter 24 Pertussis
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6847354a0392ed9b784c01f0/Green_Book_on_Immunisation_Chapter_24_Pertussis_5_6_25.pdf
- 8) CDC, Tdap Vaccination for Pregnant Women
<https://www.cdc.gov/pertussis/vaccines/tdap-vaccination-during-pregnancy.html>
- 9) Principi N, *et al.*, Vaccines (Basel) 12: 1030, 2024
- 10) Zhang X, *et al.*, eClinicalMedicine 90: 103651, 2025
- 11) 日本産科婦人科学会, 乳児の百日咳予防を目的とした百日咳ワクチンの母子免疫と医療従事者への接種について, 2025年4月25日
- 12) 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会, 第49回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会資料, 2022
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001229692.pdf>

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

予防接種研究部

森野紗衣子 菊池風花 林 愛

新井 智 高梨さやか

感染症疫学センター

北村則子 鈴木 基

細菌第二部

大塚菜緒 見理 剛

<特集関連情報>

多項目PCR検査等で気づかれた滋賀県内の百日咳の流行

はじめに

2024年6月中旬以降, 滋賀県守山市および大津市(湖西地域)において, 百日咳が相次いで報告される

ようになった。乳幼児への感染が懸念されたことから, 滋賀小児科医学会に協力を依頼し, 情報共有と調査を実施した¹⁾。会員から報告された百日咳症例の検出地域や時期, 臨床症状をまとめ, 検査方法や予防接種の課題について検討する。

調査の方法

2024年6月17日～11月20日の期間に, 滋賀小児科医学会メンバーリスト(ML)参加医療機関において百日咳を診断した会員(医師)には, 専用フォームへの報告を依頼し, 年齢, 性別, 発症日, 来院時の主訴, 検査法, ワクチン接種歴, などを収集した。得られたデータは匿名化のうえ統計的に処理し, 滋賀県感染症情報センターが公表する「感染症発生動向調査週報(SIDWR)」²⁾と比較した。

結 果

調査期間において62例の百日咳症例の報告があった。報告が始まった2024年第25～28週の4週間に18例の報告があり, 多項目PCR法にて13例(72.2%), LAMP法にて5例(27.8%)が診断されていた。調査対象全体では, 多項目PCR法が31例(50.0%), LAMP法が25例(40.3%), 抗体検査(抗PT IgG法)が6例(9.7%)であった。抗原検査による診断例はなかった。

報告があった医療機関の所在地は, 守山市が40例(64.5%), 大津市が10例(16.1%), 長浜市9例(14.5%), 高島市3例(4.8%)と, 最多は守山市内の医療機関からであり, 地域集積性を認めた。会員からの報告の推移は, おおむねSIDWRと一致した。

年齢分布では, 12歳が10例で最多, 次いで6歳が多く, 小学校高学年～中学生にかけての年齢層に集中していた。これは百日咳に対する抗体価の低下が指摘されている年齢と一致していた³⁾。一方, 5歳以下の報告はなく, 3種混合ワクチン(DPT)により抗体価が高いためか, あるいは, 検査実施が難しかった可能性が考えられた。

初診時の臨床症状は, 「持続する咳嗽」は全例(100.0%)で, 次いで「夜間の咳き込み」が43例(69.4%)で認められた。一方, 典型的なスタックートは4例(6.5%), ウーブは1例(1.6%)と少なかった(次ページ図)。発症から検査までの日数は6～10日が多く, 平均11.5日であった。この期間に児童間で感染拡大を生じている可能性があった。

「世帯内感染でない」と判断された報告は50例(80.6%)と大半を占め, 多くの症例で学校など集団生活を通じた感染が推定された。ワクチン接種歴を確認できた34例のうち33例(97.1%)は, DPTなどの百日せき含有ワクチンを接種済みであり, 免疫低下による再感染が示唆された。

考 察

本調査では, 教科書的な百日咳像を呈する例は少なく, 年長児における軽症・非典型例が多数を占めた。

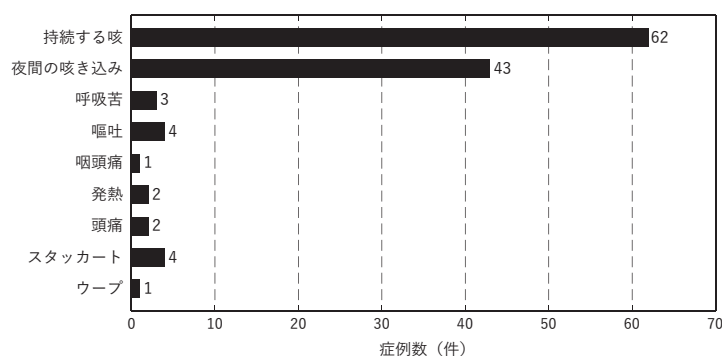


図. 初診時の臨床症状 (n=62)

多項目PCR検査の普及により、見過ごしやすい軽症例が検出可能となり、地域での流行を早期に把握できたと考えられる。また、MLを介した会員間の迅速な情報共有が、百日咳を念頭に置いた診療を促し、さらなる検出増加につながったと推測される。

百日咳の診断には、百日咳菌抗原検出キットも診療現場で普及が始まっているが、感度特異性に問題が指摘されている⁴⁾。しかし本調査では、大半が感度や特異性が高いPCR法やLAMP法が用いられ、発症から数週間経過している症例においては抗体検査による診断も行われており、疑似症例が極めて少ない症例集積と考えた。一方、小児科を標榜する医院の多くは包括診療を選んでおり、低年齢児へのPCR検査実施が難しく、乳幼児での感染実態は十分に把握されていない可能性があった。

SIDWR第45週(2024年10月28日～11月13日)の百日咳の届出数を、令和4(2022)年1月1日住民基本台帳人口〔令和3(2021)年1月1日～12月31日〕の都道府県人口当たりで換算すると、滋賀県は10万人当たりで8.34例の届出数となった。これは47都道府県で4番目に多く、特に地域的に報告が多いと考えた。若年者人口が多い滋賀県では、特に乳幼児の感染の懸念が大きく、百日咳の検出状況や臨床的特徴を臨床医において共有する必要があると考えた。

国立感染症研究所の年齢／年齢群別抗体保有状況によると、百日咳抗体価は5～12歳で低下し、2023年時点では抗体保有率がさらに減少している³⁾。これを受けて日本小児科学会は、3種・4種混合ワクチンの4回接種を終えた就学前児への追加接種、さらに11～12歳でのDPT接種を推奨している⁵⁾。しかし、これらは任意接種であり、現時点での接種率は高くない。学童期以降の百日咳免疫の維持と、地域的な流行抑止を目的とした公費助成制度の整備が急務である。

一般小児科開業医において多項目PCR検査が備わったことで、網羅的に病原体探査が行われ、初期から百日咳の流行に気づいた事例と考えた。そして、臨床的特徴が地域の小児科医間で共有されたことにより、百日咳を視野に入れて診療が行われ、以後も検出が続いたと考えた。日頃遭遇しない感染症の出現にも備え、

多項目PCR検査の普及と、病原体検出状況や、臨床症状の共有を目指したネットワークを平時から整備しておくことは重要と考えた。

謝辞：百日咳診断および症例報告にご協力いただいた滋賀小児科医会会員の先生方に、心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 西藤成雄ら, 滋賀医学 47: 47-53, 2025
- 2) 滋賀県感染症情報センター, 感染症情報 <https://www.pref.shiga.lg.jp/eiseikagaku/kansensyou/info/307997.html>
- 3) 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト, 百日咳抗体保有状況の年度比較2023, 年齢／年齢群別の百日咳抗体保有状況の年度比較, 2013～2023年 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/12800-pertussis-yosoku-year2023.html>
- 4) 令和5(2023)年度厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業), 「百日咳とインフルエンザに関するサーベイランス手法及びワクチン効果の評価に資する研究」分担研究報告書, 百日咳菌抗原キット「リボテスト百日咳」の精度評価と偽陽性原因の探索 https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202318017A-buntan1.pdf
- 5) 公益社団法人日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会, 日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール(2025年10月改訂版) https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=138

西藤小児科

こどもの呼吸器・アレルギークリニック
西藤成雄

<特集関連情報>

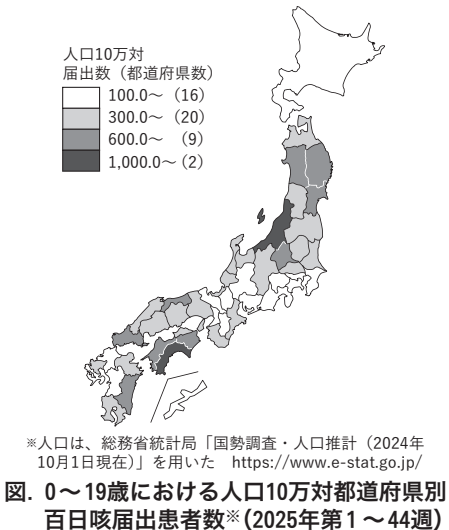
2025年における届出ガイドラインに則った国内百日咳の疫学のまとめ

はじめに

百日咳は、2018年1月1日以降、感染症法上の小児科定点把握対象疾患から5類全数把握対象疾患へと変更された。感染症発生動向調査への届出数のうち、感染症法に基づく届出基準に合致していることが医師届出ガイドライン(第三版)(届出ガイドライン)¹⁾に則って確認された届出数は、2018年11,190例、2019年15,974例と推移していたが、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が流行した2020～2022年には大きく減少し、2020年2,671例、2021年712例、2022年469例であった。その後、COVID-19にともなう水際対策の緩和後の2023年以降、届出数の増加がみられ、2025年は第1～44週(11月5日時点)で83,793例の届出があり、2024年同

表. 各診断年における百日咳届出例の年齢分布 (2018年～2025年第44週)

	0～5か月	6～11か月	1～4歳	5～9歳	10代	20代以上
2025年 (n=83,793)	1.7% (1,416)	0.4% (366)	2.7% (2,236)	24.3% (20,377)	51.9% (43,520)	18.9% (15,878)
2024年 (n=3,969)	2.9% (115)	0.6% (22)	7.6% (301)	19.7% (780)	46.1% (1,828)	23.3% (923)
2023年 (n=966)	2.1% (20)	1.6% (15)	20.8% (201)	29.0% (280)	15.7% (152)	30.8% (298)
2022年 (n=469)	3.0% (14)	2.8% (13)	22.2% (104)	17.5% (82)	12.8% (60)	41.8% (196)
2021年 (n=712)	2.1% (15)	1.8% (13)	24.7% (176)	15.7% (112)	11.8% (84)	43.8% (312)
2020年 (n=2,671)	5.3% (141)	0.6% (16)	6.5% (173)	29.2% (779)	26.0% (694)	32.5% (868)
2019年 (n=15,974)	4.7% (748)	0.6% (100)	4.9% (776)	35.6% (5,680)	30.8% (4,924)	23.5% (3,746)
2018年 (n=11,190)	4.5% (506)	0.7% (74)	5.0% (564)	38.0% (4,248)	29.1% (3,261)	22.7% (2,537)



時期 (2,656例) の32倍となった。本稿では、直近の2025年第1～44週に診断・届出され、届出ガイドラインに合致した百日咳症例の疫学状況を報告する。なお、各年の情報については「全数報告サーベイランスによる国内の百日咳報告患者の疫学」としてwebサイトに公開されている²⁾。

発生状況

2025年第1～44週までに届出のあった83,793例について、性別は男性41,857例 (50%)、女性41,915例 (50%) であった (不明21例を除く)。年齢中央値は12 (四分位範囲9～16) 歳で、10～19歳が43,529例 (52%) で最も多く、次いで5～9歳が20,377例 (24%) であり、前年までと比して大きく増加した (表)。重症化が懸念される乳児の届出数は2025年に著しい増加を示し、0～5か月児では2019年と比較して1.9倍、6～11か月児では3.7倍に増加した。なお、届出時点の情報として、発生動向調査上で確認された死亡例4例のうち2例が6か月未満児であった。感染経路が把握された13,222例のうち、同胞 (兄弟姉妹) との接触による感染が9,788例 (74%) と最も多く、次いで母親1,604例 (12%)、父親1,235例 (9%) と、家庭内感染が大部分を占めた (感染経路の重複あり)。なお、検査診断方法は2018年時点では分離・同定が123例 (1%)、遺伝子検出 (PCR法/LAMP法/その他) が5,483例 (49%)、単一血清抗体価高値が5,035例 (45%)、臨床決定は223例 (2%) であった。2025年では分離・同定が971例 (1%)、遺伝子検出 (PCR法/LAMP法/その他) が51,509例 (61%)、単一血清抗体価高値が16,489例 (20%)、臨床決定は2,355例 (3%) であり、新たな診断方法として2021年に加わったイムノクロマト法による抗原検出²⁾ は12,039例 (14%) であった。

また、百日咳届出患者 (0～19歳) の都道府県別人口10万人当たりの届出数は、高知県 (1,112.6例)、新潟県 (1,040.5例)、山口県 (821.0例)、群馬県 (813.8例) の順に多く、届出状況には地域差が認められた (図)。

なお、重症例や死亡例に関する疫学情報のまとめも寄せられている^{3,4)}。

まとめ

2025年は、学童期～若年層の届出が最も多く、家族内では同胞間の感染が多くを占めていた。学校等での曝露を契機に家族内で乳児へ感染を広げた事例も示されており、学童期での流行が家族内での接触機会に一定の影響を及ぼしている可能性が考えられた⁵⁾。重症化リスクの高い乳児、特に6か月未満児がいる世帯では、家族内での感染に注意する必要がある。百日咳の感染予防には、定期接種の対象月齢に達した乳児は速やかに百日せき抗原含有ワクチンを接種することが最も重要である。また、流行が認められた地域では、学童期～若年層を含め、乳児や妊婦の周囲にいる者は、長引く咳症状等に対し百日咳を積極的に疑い、早期受診や感染予防行動を心がけることが求められる。

参考文献

- 1) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所、感染症法に基づく医師届出ガイドライン (第三版) 百日咳、令和7 (2025) 年3月26日
https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/pertussis/040/pertussis_guideline_20250326.pdf
- 2) 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト、感染症サーベイランス情報のまとめ・評価
<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idss/index.html>
- 3) 中村祥崇ら、IASR 46: 108–110, 2025
- 4) 加納恭子ら、IASR 46: 206–208, 2025
- 5) Luo F, *et al.*, BMC Infect Dis 25: 198, 2025

国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所
実地疫学専門養成コース (FETP)
立花佳弘 清水恭子 小倉弘也
田中昌子
感染症サーベイランス研究部

小林祐介 駒瀬勝啓 高橋琢理
神垣太郎
応用疫学研究センター
塚田敬子 砂川富正

<特集関連情報>
海外の百日咳流行状況

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) パンデミックの影響により、2020～2022年の世界の百日咳報告数は例年を大きく下回った。しかし、2023年にはCOVID-19パンデミック前の水準に戻り、2024年には前年の約6倍に急増した¹⁾。本稿では、世界保健機関 (WHO) が区分けする6つの地域の中から、近年百日咳の流行がみられた地域の状況について報告する (表)。なお、各地域の中から、衛生状況 (ワクチン接種率90%を基準) と経済状況 (国民1人当たりの収入) が良好・不良である国を1カ国ずつ選定した (表中各地域の上段・下段)。

南北アメリカ地域 (AMR) : 米国では、百日咳報告数がCOVID-19パンデミック期に減少し、COVID-19パンデミック後に大幅に増加する傾向がみられた (2024年 : 35,435件、10.6件/10万人)²⁾。また、南米ボリビアでは2023年に百日咳流行が報告されている (6.8件/10万人)³⁾。

ヨーロッパ地域 (EUR) : 英国とウクライナにおいても、米国と同様にCOVID-19パンデミック期に減少していた百日咳報告数がCOVID-19パンデミック後の2023～2024年にかけて急増した。2024年の報告数は英国が26,277件、ウクライナが7,545件であった。

西太平洋地域 (WPR) : オーストラリアでも同様の傾向が認められ、2024年には世界でも突出した百日咳報告数を記録した (57,167件、215件/10万人)⁴⁾。また、パプアニューギニアでは2023年に前年の約230倍もの百日咳症例が報告された (1,840件、17.7件/10万人)³⁾。

東地中海地域 (EMR) : サウジアラビアでは、2024

年に前年の約11倍の百日咳報告数があった (1,090件)。また、アフガニスタンでは2023年に流行がみられた (1,531件、3.7件/10万人)³⁾。

東南アジア地域 (SEAR) : マレーシアでは、百日咳報告数がCOVID-19パンデミック期に減少し、2023年にCOVID-19パンデミック前の水準に戻った (1,203件、3.4件/10万人)。インドネシアでは、2023年に前年の約5.2倍の報告があった (2,163件、0.8件/10万人)。

アフリカ地域 (AFR) : チュニジアでは、COVID-19パンデミック期にはほとんど百日咳報告がなかったが、2023年に148件、2024年に252件報告された。また、ニジェールでは2022年頃から増加し、2023年は1,190件報告された。

上述した国々では、COVID-19パンデミック期に一時的に百日咳報告数が減少し、COVID-19パンデミック後に急増するという共通した傾向が認められた。COVID-19パンデミック後の百日咳流行には、COVID-19対策によって生じた自然感染の減少が関与していると考えられている⁵⁾。その他にも菌の抗原変異、PCRや呼吸器パネル検査導入による検出技術の向上等が要因として考えられているが、流行の背景は国によって様々である⁵⁾。

また、百日咳流行がみられた2024年の米国、オーストラリアでは、青年期の百日咳患者が中心となっている^{2,6)}。これらの国における百日せきワクチン接種率 (対象者がDPTを含むワクチンを3回接種した割合) は2000～2024年で95%前後と高水準を維持しており⁷⁾、以前から指摘されているように、無細胞ワクチンの免疫持続期間の短さが青年期の患者の集積に関与していることが考えられる⁵⁾。

現在、2023～2024年に百日咳が流行した多くの国では、百日咳報告数のピークは過ぎつつあるが、地域によっては報告数が増加しているところもある^{6,8,9)}。また、百日咳では成人は症状が軽微なため見逃されることもあり、依然として重症化しやすい乳児が百日咳に感染するリスクが存在する。したがって、乳児への感

表. 各国における百日咳報告数

WHO地域区分と加盟国抜粋		COVID-19パンデミック前		COVID-19パンデミック期			COVID-19パンデミック後		報告数倍率 ²⁾
		2018年	2019年	2020年	2021年	2022年	2023年	2024年	
南北アメリカ地域 (AMR)	米国 ¹⁾	15,609	18,617	6,124	2,116	3,044	7,063	35,435	≥1,000
	ボリビア	21	29	12	0	223	827	55	
ヨーロッパ地域 (EUR)	英国	3,423	4,613	1,226	54	79	942	26,277	100-<1,000
	ウクライナ	2,214	2,314	1,041	91	32	707	7,545	50-<100
西太平洋地域 (WPR)	オーストラリア	12,555	12,021	3,457	550	479	2,442	57,167	10-<50
	パプアニューギニア	0	462	51	10	8	1,840	3	5-<10
東地中海地域 (EMR)	サウジアラビア	160	326	95	43	17	100	1,090	N.A. or <5
	アフガニスタン	488	N.A.	N.A.	108	331	1,531	921	
南東アジア地域 (SEAR)	マレーシア	892	915	136	11	101	1,203	479	
	インドネシア	40	27	36	N.A.	414	2,163	2,466	
アフリカ地域 (AFR)	チュニジア	143	125	11	2	5	148	252	
	ニジェール	517	583	385	9	670	1,190	206	

報告数は「WHO, THE GLOBAL HEALTH OBSERVATORY」のデータを使用した (データアクセス日 : 2025年11月19日) N.A. : データなし

注意 : 国ごとにサーベイランス方法が異なるため、国どうしの患者報告数の比較はできない

¹⁾ 米国の2018～2023年は「CDC, Pertussis Cases by Year」、2024年は「CDC, 2024 Provisional Pertussis Surveillance Report」のデータを使用した

²⁾ 2018～2024年のうち、最も患者報告が少なかった年の報告数に対する各年の患者報告数倍率を色調段階表示した

染を防ぐため、妊婦へのワクチン接種や基礎免疫獲得を目的とした定期接種の推進が求められる。

参考資料

- 1) WHO, Pertussis reported cases and incidence
<https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/pertussis-reported-cases-and-incidence>
- 2) CDC, 2024 Provisional Pertussis Surveillance Report
https://www.cdc.gov/pertussis/media/pdfs/2025/01/pertuss-surv-report-2024_PROVISIONAL-508.pdf
- 3) Bricks LF, *et al.*, Vaccines 12: 1346, 2024
<https://doi.org/10.3390/vaccines12121346>
- 4) Moa AM, Vaccines 13: 1029, 2025
<https://doi.org/10.3390/vaccines13101029>
- 5) Wang S, *et al.*, Hum Vaccin Immunother 21: 2513729, 2025
<https://doi.org/10.1080/21645515.2025.2513729>
- 6) ACDC, National Notifiable Disease Surveillance System, National Communicable Disease Surveillance Dashboard
<https://nindss.health.gov.au/pbi-dashboard/>
- 7) WHO, Diphtheria tetanus toxoid and pertussis (DTP) vaccination coverage
<https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/diphtheria-tetanus-toxoid-and-pertussis-%28dtp%29-vaccination-coverage>
- 8) CDC, Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Weekly Tables
公開先: CDC Stacks (<https://stacks.cdc.gov/>)
- 9) UKHSA, Confirmed cases of pertussis in England by month, 2024
<https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024/confirmed-cases-of-pertussis-in-england-by-month>

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

細菌第二部

後藤雅貴 大塚菜緒 小出健太郎

<特集関連情報>

百日咳菌の基礎と近年の分子疫学的動向

ワクチン導入により百日咳の発生は世界各国で大きく減少したものの、近年その再興が報告されている。その背景には、病原体である百日咳菌が、ワクチンや抗菌薬といった人為的な選択圧のもとで進化し、集団構造を遺伝的に変化させてきたことがある。ここでは、細菌学的特徴・病原性・分子疫学的変遷の観点から、百日咳菌の特性と近年認められる変化について概説する。

細菌学的特徴

百日咳菌はグラム陰性の短桿菌で、偏性好気性細菌に分類される。自然宿主はヒトに限られており、乾燥や温度変化などの環境ストレスに弱いため、体外では長時間生存できない。こうした性質は、百日咳菌がヒトの気道という限定された環境に特化して適応したことを示唆する¹⁾。また、実験や臨床検査において百日咳菌の培養は容易ではなく、本菌は多くの栄養素を必要とするため通常の細菌培地では十分な発育を示さない。培養には、ウマ脱繊維血液を用いたBordet-Gengou血液寒天培地や、人工合成培地であるCFDN寒天培地など、特別に調製された培地が必要となる。さらに、百日咳菌は増殖速度が遅く、鼻咽頭スワブなどの臨床検体から可視的なコロニーを形成するまで1週間前後を要する。このように、環境への脆弱性と発育の遅さが重なり、菌株解析の前提となる臨床検体からの分離・培養は、現在でも容易ではない。

病原性

百日咳菌の病原性は、気道上皮への付着因子と複数の毒素が作用することで成立する²⁾。感染はまず、線毛 (Fim2, Fim3)、繊維状赤血球凝集素 (FHA)、パータクチン (Prn) などの付着因子が気道上皮に結合し、菌が定着することから始まる。その後、百日咳菌は百日咳毒素 (PT) をはじめとする多様な毒素を産生し、宿主の免疫応答を攪乱する。PTはリンパ球増多症の誘導や炎症制御の破綻など、多彩な生物学的作用を示すほか、アデニル酸シクラーゼ、気管上皮細胞毒素、皮膚壊死毒素なども免疫回避や上皮障害を通じて感染の進展に寄与する。こうした毒素作用が重層的に加わることで、気管上皮の損傷や神経反射の過敏化が生じ、百日咳特有の発作性咳嗽が引き起こされる。また、感染後期には菌数が減少しても毒素の影響や組織傷害が残存するため、咳嗽が遷延しやすいことが知られている。

分子疫学的変遷

百日咳菌の分子疫学では、従来用いられてきた反復配列多型解析 (multilocus variable-number tandem-repeat analysis: MLVA) に加え、近年は whole-genome sequencing (WGS) が広く用いられるようになった。MLVAは長年、世界的流行株である MLVA タイプ (MT) 27 の拡大状況を把握するうえで重要な役割を果たしてきた。しかし、MT27が多くの国や地域で流行株集団の大半を占める状況が常態化するにつれ、伝播経路の推定や株間の微細な関連性を解明するには分解能が不十分であると指摘されるようになった。これに対して、WGSに基づく一塩基多型解析は、きわめて高い分解能を有しており、百日咳菌集団の系統構造を精緻に解析するとともに、国境を越えた伝播ネットワークの解明をより高精度に可能とする手法として、現在では分子疫学研究の中核を担うに至っている。

百日咳菌はワクチンや抗菌薬による選択圧のもとで進化を続けており、この数十年で世界的な流行株の構造が大きく変化している。現在使用されている無細胞百日せきワクチンはPT, FHA, Prn, Fim2/3などを抗原として含むが、1990～2000年代を境にこれら抗原遺伝子に変異を持つ株が世界的に増加した³⁾。そのなかでも、PTプロモーター変異株 (*ptxP3*) の拡大は顕著であり、従来主流であった*ptxP1*系統からの置換が多く、多くの国や地域で確認されている。加えて、薬剤耐性株の出現は、近年の百日咳菌進化を考えるうえで重要な現象である。マクロライド耐性株は、1990年代にまず米国で散発的に数例が報告されたものの、その後長期間にわたり世界的に稀な存在であった。ところが、2010年代に中国で突如として高頻度で検出されるようになり、一部地域では耐性率が70-90%に達するなど、短期間で急速に拡大した。MLVAを用いた研究によると、中国で初期に検出された耐性株はMT55・MT104・MT195など複数の系統 (いずれも*ptxP1*) で生じていたが、近年分離される耐性株の大多数は*ptxP3*を持つMT28に属している。WGS解析でも、MT28のマクロライド耐性株が互いに遺伝的に近縁であることが確認されており、耐性獲得を契機として特定の系統が選択的に拡大した可能性が示唆されている⁴⁾。さらに、中国で出現したMT28-*ptxP3*耐性株が日本・フランス・米国でも検出されており、耐性株の国際的な拡散を裏付ける所見と考えられる。

まとめ

百日咳菌はヒトのみを自然宿主とする宿主特異性の高い細菌であり、限られた生態ニッチに適応した性質と、多彩な毒素による病原性をあわせ持つ。その一方で、ワクチンや抗菌薬といった人為的な選択圧のもとで進化を続け、*ptxP3*系統の台頭やマクロライド耐性株の国際的拡散など、集団構造は大きく変容している。WGSを用いた分子疫学的監視により、これらの動態は以前より明確に把握できるようになった。しかし、本菌の進化は現在も進行中であり、流行予測やワクチン戦略、治療方針には最新の知見に基づく継続的な検討が求められる。

参考文献

- 1) Parkhill J, *et al.*, Nat Genet 35: 32-40, 2003
- 2) Melvin JA, *et al.*, Nat Rev Microbiol 12: 274-288, 2014
- 3) Bart MJ, *et al.*, mBio 5: e01074, 2014
- 4) Xu Z, *et al.*, J Clin Microbiol 63: e0106425, 2025
doi:10.1128/jcm.01064-25

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

細菌第二部

小出健太郎 大塚菜緒 後藤雅貴

<特集関連情報>

マクロライド耐性百日咳菌の検査 up to date

2025年の百日咳流行の一因として、海外からの訪日客を介したマクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) の国内侵入と拡大が挙げられる。百日咳菌は23S rRNA遺伝子の2,047番目塩基がAからGに点変異 (A2047G) することで百日咳治療の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に対して高度耐性となることが知られており、本機構がこれまで唯一報告のある耐性機構である。百日咳の検査診断法は、民間検査会社の受託検査も含め広く利用可能であるが、マクロライド耐性検査に関しては研究機関や病院検査室などで独自に実施されている。本稿では、MRBPの検査について、最近の知見を報告する。

薬剤感受性試験

百日咳菌は生育が遅く、臨床材料から菌が分離できるまで7日間程度を要する。そのため、分離菌株を用いた薬剤感受性試験は迅速性に欠けるが、薬剤耐性という表現型を調べるには最も確実な方法である。百日咳菌の薬剤感受性はEtest® (Etest) やディスク法を用いて調べることができる。しかし現在、米国臨床検査標準協議会 (CLSI) および欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会 (EUCAST) では、百日咳菌の薬剤感受性試験について標準的な試験方法や薬剤感受性結果の解釈 (ブレイクポイント) が設定されていないため、他施設との測定結果の比較には注意が必要である¹⁾。当室では、通常Bordet-Gengou血液寒天培地を用いたEtestにより薬剤感受性を測定している。次ページ表に2024～2025年の国内分離株 (78株) について、マクロライド系抗菌薬 (erythromycin, clarithromycin, azithromycin) およびMRBP感染症の代替治療薬として使用されるtrimethoprim/sulfamethoxazole (ST合剤) ならびにpiperacillin (PP), minocycline (MC) の薬剤感受性をEtestで測定した結果を示す。マクロライド系抗菌薬の感受性は23S rRNA遺伝子のシーケンス配列と一致しており、野生型株 (A2047) では<0.064 µg/mL、変異型株 (A2047G) では>256 µg/mLと、感受性が二極化していた。中国では、ST合剤に対して低感受性の株が出現しているとの報告があるが²⁾、国内分離株での感受性は良好であった。PPおよびMCに関しても、測定したすべての菌株で高い感受性が確認された。

23S rRNA遺伝子の変異同定試験

臨床検体からの精製DNAや分離菌株を対象として、23S rRNA遺伝子のA2047G変異の有無を同定することで、百日咳菌感染株のマクロライド系抗菌薬に対する感受性を推定することができる。

23S rRNA遺伝子の配列は多くの細菌種で保存性が高いため、臨床検体DNAを対象としたサンガーシー

表. 百日咳菌臨床分離株のEtest薬剤感受性調査 (2024～2025年分離株, 78株*)

Antimicrobial agent [†]	Number (%) of isolates with MIC (μg/mL)												Tohama I [§] MIC (μg/mL)	
	<0.016	0.02	0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	4	16	64	256		>256
EM	5 (6.4)	5 (6.4)	4 (5.1)										64 (82)	0.047
CH	4 (5.1)	4 (5.1)	6 (7.7)										64 (82)	0.032
AZ	4 (5.1)	5 (6.4)	5 (6.4)										64 (82)	0.047
TS			21 (26.9)	26 (33.3)	30 (38.5)	1 (1.3)								0.032
PP	78 (100.0)													<0.016
MC		8 (10.3)	29 (37.2)	24 (30.8)	17 (21.8)									0.094

*23S rRNA gene sequence: 野生型 (A2047) 14株, 変異型 (A2047G) 64株
[†]EM: erythromycin, CH: clarithromycin, AZ: azithromycin, TS: trimethoprim/sulfamethoxazole, PP: piperacillin, MC: minocycline
[§]百日咳菌Tohama 1株は国内百日せきワクチン製造株として使用されている。マクロライド感受性株として最小発育阻止濃度 (MIC) 値の比較のために記載した

ケンス解析の際には注意すべき点がいくつかある。まず、PCR増幅長は約615-bpとし、さらにタッチダウンPCRプログラムを使用するなど、特異性を高める工夫をすると良い³⁾。判読塩基長を短くするほど類似配列を有する細菌種が増えるため、まずは得られたシーケンス配列が百日咳菌のものであることをBlast検索により確認する。また稀に、夾雑菌またはマクロライド感受性菌由来の波形と、MRBP由来の波形が混在してA/Gヘテロの波形がみられることがあるため、SNP positionの塩基波形にも注意が必要である。分離菌株が得られている場合には、サイクリングプローブ法を使用したリアルタイムPCR法であるA2047G-Cycleleave PCR法により、当該遺伝子変異の有無を容易に同定することができる⁴⁾。しかし、本法は臨床検体DNAを用いた場合に非特異増幅が発生するなどの不具合が報告されており、臨床検体DNAを対象とした使用は推奨されない。

百日咳菌マクロライド耐性株の国内分布状況について、厚生労働科学研究費・レファレンス研究班で地方衛生研究所の検査状況を調査したところ、2025年第3四半期(7～9月)に検査された分離菌株もしくは百日咳患者の臨床検体DNA計371検体のうち79.5%で変異型株(A2047G)が検出されていた⁵⁾。日本国内のMRBP検出状況は、2018年に散発的な分離報告が2件あったのみであったため、今般の百日咳流行とともに急速に全国へ広がったことが認識された。

百日咳菌のマクロライド耐性検査の需要が高まっていることを受け、国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所では病原体検出マニュアル「別冊 マクロライド耐性百日咳菌検査」を公開した⁶⁾。今後も病原体サーベイランスを継続し、地域の百日咳菌および薬剤耐性株の動向を監視していくことが重要である。

謝辞: 百日咳患者検体ならびに分離菌株をご提供いただいた医療機関ならびに行政機関の皆様、また百日咳菌検査実績調査にご協力いただいた地方衛生研究所の皆様に感謝いたします。

参考文献

1) Hill BC, *et al.*, J Clin Microbiol 38: 1151–1155, 2000
2) Hu Y, *et al.*, Diagn Microbiol Infect Dis 111: 116597, 2025
3) Wang Z, *et al.*, Clin Microbiol Infect 20: O825–O830, 2014
4) Kamachi K, *et al.*, Emerg Infect Dis 26: 2511–2513, 2020
5) 厚生労働省厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 (25HA2001), 2025年度百日咳検査実績調査, 2025
6) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 別冊 マクロライド耐性百日咳菌の検査 初版, 令和8年1月

国立健康危機管理研究機構
国立感染症研究所
細菌第二部
大塚菜緒 小出健太郎 後藤雅貴

<特集関連情報>
病原体検査に基づくマクロライド耐性百日咳菌感染症の治療への取り組み

近年、諸外国においてはマクロライド耐性百日咳菌(macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP)の台頭が目立ってきたものの^{1,2)}、国内ではこれまで散発的な報告にとどまっていた³⁻⁵⁾。一方で、2024年に入り全国各地でMRBPの報告が相次ぐ危急的事態となっている⁶⁻⁸⁾。

今回、我々は百日咳流行の端緒からマクロライド系抗菌薬の臨床的効果が顕著に認められない症例を経験し、耐性株の出現を強く懸念して病原体検査に基づく治療に取り組んだ。

滝川市立病院では、2024年6月～2025年9月までの期間に百日咳疑い147例を検査し51例を百日咳と診断し

た。年齢中央値は11.3〔四分位範囲 (IQR) : 8.5-13.7〕歳であった。147例のうちPCRは138例で実施し、23例 (16.7%) で陽性となった。PT抗体価の測定は133例に実施し、単血清高値11例 (8.3%)、ペア血清有意上昇が5例 (3.8%) であった。陽性確定者との疫学的リンクを有する臨床決定例は11例であった。培養検査は118例に実施し、17例 (14.4%) で百日咳菌を分離した。

百日咳と診断した51例には、まずマクロライド系抗菌薬の投与を原則としたが、そのうち20例 (39.2%) はマクロライド系抗菌薬投与でも臨床症状が改善せず、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST合剤) への変更を要した。ST合剤を投与した20例中6例 (30.0%) は、薬疹が疑われたためST合剤を中止した。薬疹出現までの日数の中央値は9.5 (IQR : 8.25-10) 日であった。

百日咳菌17株は23S rRNA 遺伝子のシーケンス解析、反復配列多型解析 (multilocus variable-number tandem-repeat analysis: MLVA) 遺伝子型別およびETEST[®] によるマクロライド系抗菌薬への薬剤感受性試験の結果、いずれもMLVAタイプ (MT) 28-MRBPと判断された (表)。

MRBP感染17例のうち、16例ではマクロライド系抗菌薬により初期治療を開始し、8例では自然軽快した。7例では、ST合剤に切り替えることで症状軽快を認めた。1例では、当初からST合剤を使用した (先に同胞のMRBP発症が判明していた)。ST合剤を要した症例の中で呼吸困難感が強かった2例ではステロイド静注ならびにミノサイクリン (MINO) 静注を併用した。別の2例では、マクロライド系抗菌薬とMINOの内服を併用した。マイコプラズマ感染を併発した幼児1例では、トスフロキサシンも使用した。MINOを歯牙形成期にある8歳未満の小児に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全や、一過性の骨発育不全を起こすことがあるため投与を避けるべき⁹⁾ とされており、本

研究でもMINOは8歳以上の症例に限定して使用した。

病原体検査に基づく治療を目指したが、百日咳菌の培養には相当な時間を要するため、薬剤感受性試験に基づく耐性評価は容易ではない。また、病院検査室では耐性遺伝子変異の迅速同定も実施が困難である。そこで、抗菌薬を切り替えるための指標として小児百日咳の臨床症状に基づく重症度評価であるModified Preziosi Scale (MPS, 7点以上が重症)^{10, 11)} を用いた治療効果の評価を試みた (次ページ図, 次ページ補足表)。百日咳菌感染の全51例のMPS推移をみると、初診時にMPS 4.5以上の評価であった症例が、抗菌薬投与5日目にMPS 3.0未満に低下していることが有効性の目安となりそうであった (次ページ図A)。MRBP感染17例のうち9例では、マクロライド系抗菌薬を5日間投与してもMPSはほとんど変動しなかったが、ST合剤もしくはMINOへの切り替えによりMPSが低下していた (次ページ図B)。MRBP分離株の薬剤感受性試験でもMINOへの感受性が確認されており、薬疹の出現などによりST合剤が使用できない場合には、8歳以上であればMINO選択の可能性もあり得ると考えられた。一方、MRBP感染症に対する治療であっても、およそ半数 (8例/17例) はマクロライド系抗菌薬使用により症状の軽快が可能であった。この現象はマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの治療でも同様のことが報告されており、マクロライド系抗菌薬の持つ抗炎症作用や免疫調節作用が影響したのかもしれない¹²⁾。百日咳治療に際しては、まずはマクロライド系抗菌薬投与から開始し、MRBPの同定または臨床的不応の所見から、機を逃さずに適切なタイミングでST合剤への変更をためらわないことが重要であると考えられた。

当院では、院内検査室で多くの百日咳菌分離および抗菌薬感受性試験を実施することができ、これは治療方針の決定に大きく役立つものであった。グローバル

表. 北海道滝川市立病院で分離された百日咳菌17株の薬剤感受性試験結果^{a)}

Isolate	MLVA type	MIC (μg/mL) ^{b)}							
		EM	CAM	AZM	CLDM	TMP-SMZ	MINO	ABPC	LVFX
T-01	MT28	>256	>256	>256	>256	0.230	0.320	0.125	0.120
T-02	MT28	>256	>256	>256	>256	0.094	0.023	0.250	0.016
T-03	MT28	>256	>256	>256	>256	0.023	0.047	0.125	0.008
T-04	MT28	>256	>256	>256	>256	0.320	0.320	0.094	0.120
T-05	MT28	>256	>256	>256	>256	0.470	0.320	0.125	0.120
T-06	MT28	>256	>256	>256	>256	0.032	0.064	0.125	0.012
T-07	MT28	>256	>256	>256	>256	0.047	0.064	0.125	0.008
T-08	MT28	>256	>256	>256	>256	0.023	0.064	0.125	0.012
T-09	MT28	>256	>256	>256	>256	0.008	0.023	0.125	0.012
T-10	MT28	>256	>256	>256	>256	0.016	0.032	0.125	0.012
T-11	MT28	>256	>256	>256	>256	0.008	0.016	0.250	0.012
T-12	MT28	>256	>256	>256	>256	0.006	0.016	0.250	0.012
T-13	MT28	>256	>256	>256	>256	0.008	0.047	0.125	0.012
T-14	MT28	>256	>256	>256	>256	0.023	0.094	0.125	0.012
T-15	MT28	>256	>256	>256	>256	0.012	0.032	0.125	0.008
T-16	MT28	>256	>256	>256	>256	0.012	0.047	0.125	0.016
T-17	MT28	>256	>256	>256	>256	0.012	0.032	0.125	0.012

a) 薬剤感受性試験はETEST[®] (バイオメリュール) を用いて実施した
b) 各種抗菌薬の略語 EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, CLDM: clindamycin, TMP-SMZ: trimethoprim-sulfamethoxazole, MINO: minocycline, ABPC: ampicillin, LVFX: levofloxacin

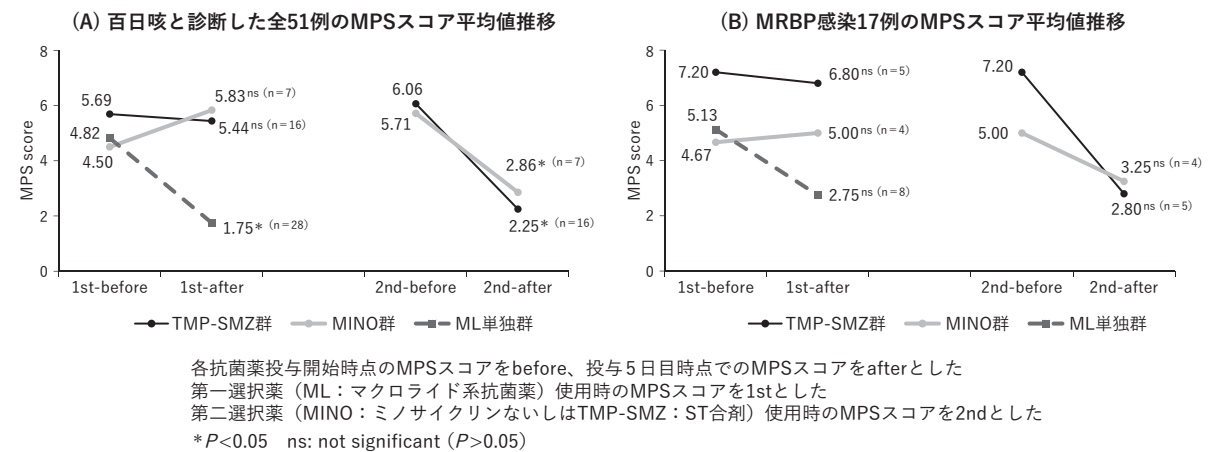


図. 百日咳菌感染51例の第一選択薬または第二選択薬投与前後でのModified Preziosi scale (MPS) スコアの推移

補足表. Modified Preziosi scale (MPS) の構成要素

生後6週間未満の乳児 (下記のいずれかを認める)		生後6週間以上の乳児 (咳嗽に加えて下記1つ以上を認める)	
MPS 構成要素	要素点	MPS 構成要素	要素点
無呼吸	6	無呼吸	6
死亡	6	死亡	6
Whoopを伴う典型的咳発作	4	Whoopを伴う典型的咳発作	4
Whoopの無い典型的咳発作	3	Whoopの無い典型的咳発作	3
胸部X線写真での異常所見	3	胸部X線写真での異常所見	3
痙攣	3	痙攣	3
多呼吸 (>60回/分)	3	多呼吸 (>50回/分)	3
陥没呼吸	3	陥没呼吸	3
チアノーゼ	3	チアノーゼ	3
嗜眠	3	結膜出血	2
哺乳不良	3	咳き込み嘔吐	2
結膜出血	2	鼻水	1
咳き込み嘔吐	2	38℃以上の発熱	1
鼻水	1		
咳	1		
38℃以上の発熱	1		
非特異的上気道症状	1		

注1) 乳児の週齢により評価要素表を使い分ける
注2) 合計7点以上を重症とする
参考文献10) : Gill CJ, *et al.*, Clin Infect Dis 63: S154-S164, 2016, Supplementary Table 2を和訳

化が加速する現代において、すでに日本国内にMRBPが広まっていることが想定されることから、病原体検査に基づく適切な治療が重要である。また、MPSの臨床的有用性についても引き続き検討していきたい。

謝辞: 百日咳菌分離株の耐性遺伝子変異の同定、MLVA遺伝子型別を実施していただきました国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所・細菌第二部の先生方に深謝いたします。

参考文献

- 1) Yang Y, *et al.*, PLoS One 10: e0138941, 2015
- 2) Feng Y, *et al.*, Lancet Reg Health West Pac 8: 100098, 2021
- 3) Yamaguchi T, *et al.*, JJID 73: 361-362, 2020
- 4) Koide K, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 31: 263-269, 2022
- 5) Koide K, *et al.*, Microbiol Resour Announc 11: e0071822, 2022
- 6) 荒木孝太郎ら, IASR 46: 41-42, 2025
- 7) 谷口公啓ら, IASR 46: 42-43, 2025

- 8) 上田 豊ら, IASR 46: 43-45, 2025
- 9) KEGG, 医療用医薬品: ミノサイクリン塩酸塩 (ミノマイシン錠50mg 他)
https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00062327 (2025年12月19日アクセス)
- 10) Gill CJ, *et al.*, Clin Infect Dis 63: S154-S164, 2016
- 11) Desjardins M, *et al.*, Can Commun Dis Rep 44: 190-195, 2018
- 12) Ding G, *et al.*, Eur J Pediatr 183: 3001-3011, 2024

滝川市立病院

小児科

松本日出男 平木雅久 黒澤洋一

臨床検査科

齊藤友樹 工藤結香 阿部 隆

<特集関連情報>

沖縄県におけるマクロライド耐性百日咳菌の浸潤状況とゲノム解析

百日咳は、百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) によって起こる急性の気道感染症である。沖縄県における百日咳届出数は、2020～2023年は過去最多であった2019年に比べ低く推移していたものの、2024年の第38週以降届出の増加がみられ、2024年は年間累計85件、2025年には第46週までに年間累計1,037件が届出されている。百日咳菌の治療にはマクロライド系抗菌薬が第一選択薬であるが、近年マクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) の出現が問題視されている。日本では、2018年に東京都および大阪府でMRBPが初めて検出されて以降検出されていなかったが、2024、2025年に東京都、大阪府、茨城県、鳥取県、沖縄県から相次いで検出された¹⁻⁶⁾。今回、沖縄県における百日咳菌のマクロライド耐性率やMRBPの遺伝的系統について報告する。

2024年11月～2025年6月までに沖縄県内66の医療機関から届出のあった105症例から鼻腔スワブを収集した。そのうち、鼻腔スワブ101検体からDNeasy Blood & Tissue Kitを用いてDNAを抽出し、real-time PCRにより百日咳菌の有無を確認し、百日咳菌遺伝子陽性検体について23S rRNAシーケンシングによるマクロライド耐性変異検出を実施した。加えて、鼻腔スワブ104検体をCEX加Bordet-Gengou培地に接種し、36℃にて最大7日間培養後、疑わしいコロニーからボイル法によりDNAを抽出し、前述同様、百日咳菌同定およびマクロライド耐性変異検出を実施した。得られた百日咳菌株はすべて、DNeasy Blood & Tissue KitによりゲノムDNAを抽出し、QIAseq FX DNA library UDI Kitを用いてライブラリを作製し、iSeq100によりシーケンシングを実施した。得られたリードをShovill 1.1.0に

てアセンブル後、checkm 1.2.2にてcompleteness > 99%, contamination < 1 %を確認した。得られたリードデータはSNPCasterを用いて、core genome single nucleotide polymorphism (cgSNP) 解析を実施し、Tohama Iをリファレンス配列として系統樹を作成した(図)。

臨床検体101検体中96検体から百日咳菌遺伝子が検出された。百日咳菌遺伝子陽性96検体の23S rRNAシーケンシングを実施したところ、96検体中77検体(80.2%)は変異型、5検体(5.2%)は野生型と判定され、14検体(14.6%)は23S rRNAの増幅が認められず、判定不能であった。

104検体中65検体(62.5%)から百日咳菌が分離された。ゲノム解析により、62株がMRBP、3株がマクロライド感受性百日咳菌(MSBP)と同定された。このうち、MRBP 20株、MSBP 2株の薬剤感受性試験をETEST[®]エリスロマイシンで実施したところ、MRBP 20株の最小発育阻止濃度(MIC)はすべて> 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、MSBP 2株は0.023-0.064 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。この22株の薬剤感受性試験結果とゲノム解析による23S rRNA変異の有無はすべて一致した。

本研究で分離された百日咳菌65株と、公共データベースに登録されていた中国(2016年: BP7, 2022年: P745)、日本〔2018年: BP616(大阪府), BP625(東京都)〕、フランス(2024年: FR7302)のMRBPおよび中国で分離されたMSBP 2株のゲノム情報を入手し、cgSNP解析により比較した(図)。本研究で分離されたMRBP 62株は最大10 SNPs以内の比較的近縁な4系統(Cluster 1-4)に分類され、その大部分(47株, 75.8%)がCluster 1に分類された。本研究のMRBPは2018年に分離された東京都、大阪府のMRBPと系統が大きく異なっており、Cluster 3は2024年のフランス株、Cluster 4は2022年の中国株と遺伝的に近縁であったが、Cluster 1と2は登録株に遺伝的系統に近い株が存在しない系統であった。

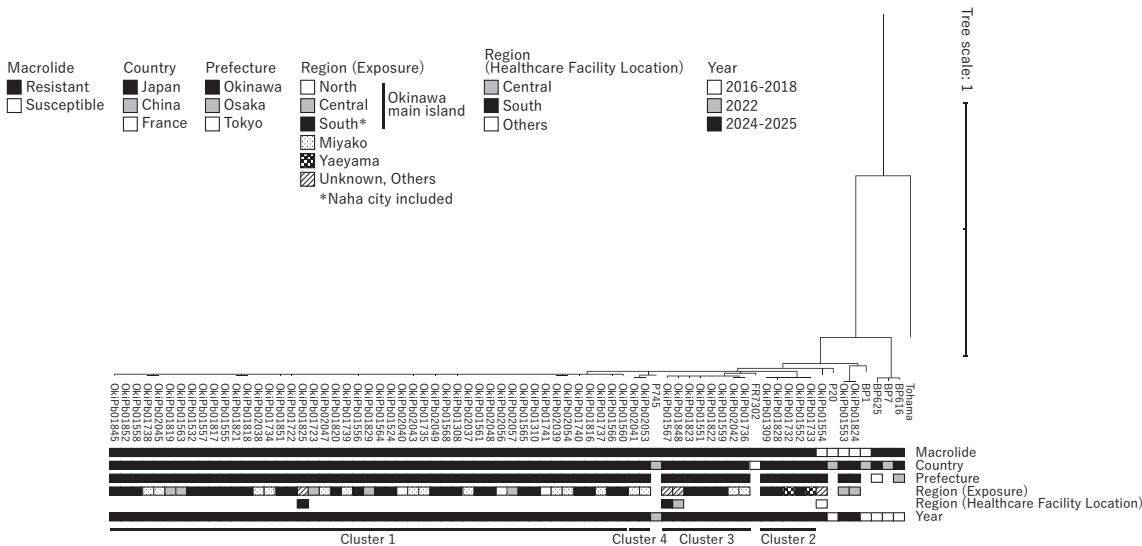


図. 沖縄県で分離された百日咳菌のcgSNP解析に基づく系統樹

沖縄県において検出される百日咳菌のマクロライド耐性率は非常に高かった。しかし、今回の検証では、抗菌薬投与歴の情報を求めなかったため、マクロライド系抗菌薬投与後に採取した検体は除外しておらず、耐性率は過大評価になっている可能性は否定できない。ゲノム解析において、MRBPは遺伝的に異なる4系統が県内で伝播拡散していることが明らかとなった。MRBPの伝播経路の推定や日本全体の拡散状況を把握するために、今後、積極的な菌株収集およびゲノム解析が重要である。なお、本研究におけるゲノム情報は公的データベースに登録した (BioProject No. PRJDB20292, PRJDB20413, and PRJDB37898)。また、各Clusterの代表株を国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所細菌第二部へ分与し、ナショナルバイオリソースプロジェクト (NBRP) へ寄託した。

参考文献

- 1) 荒木孝太郎ら, IASR 46: 41-42, 2025
- 2) 谷口公啓ら, IASR 46: 42-43, 2025
- 3) 上田 豊ら, IASR 46: 43-45, 2025
- 4) 中村祥崇ら, IASR 46: 108-110, 2025
- 5) Iwasaki T, *et al.*, J Infect Chemother 31: 102727, 2025
- 6) Kakita T, *et al.*, JJID 10: 7883, 2025

沖縄県保健医療介護部
衛生環境研究所感染症研究センター
北部保健所健康推進班
中部保健所健康推進班
南部保健所健康推進班
宮古保健所健康推進班
八重山保健所健康推進班
地域保健課
那覇市保健所保健総務課

<特集関連情報>

愛媛県で検出された百日咳菌のマクロライド耐性状況調査について

はじめに

百日咳の届出数は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が流行した2020～2022年に減少したが、2024年以降急増し、2025年には、全国、当県ともに過去最多となった^{1, 2)}。近年、中国を中心とした諸外国でマクロライド耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) の出現と拡大が問題となっている³⁾。わが国でも、2018年以降、複数地域からMRBPの検出が報告されたが、実態には不明な点も多い。臨床的にマクロライド系抗菌薬の効果 (感受性) を判断するのは困難であり、県内の医療関係者からの要望も鑑み、感染症法に基づく積極的疫学調査によりMRBPの調査を実施した。

調査の対象と方法

県健康増進課、県6保健所、松山市保健所の協力を得て、2025年7月3日～8月31日の期間に、県内の26医療機関において抗原検査 (リボテスト) または遺伝子検査 (SpotFire法, LAMP法等) によって百日咳と診断された症例から検体を収集し、当研究所においてMRBPの遺伝子検査を実施した。リボテストの場合は検査残液を検体として用い、遺伝子検査の場合は、検査残液を用いるか、鼻咽頭ぬぐい液を再度採取した。また、医療機関で分離された菌株も用いた (次ページ表1)。百日咳菌の同定は4Plex qPCR法によって行い⁴⁾、MRBPは23S rRNA遺伝子のシーケンスによって判定した⁵⁾。加えて、鼻咽頭ぬぐい液からの分離株および医療機関からの分離株 (計8株) についてゲノム解析を実施した。分離株については、調査期間以前に検体採取された3株を含む。

結果と考察

調査期間中に88症例から、のべ89検体が収集された (2種類の検体が収集された症例が1例)。このうち、66症例の検体が百日咳菌遺伝子陽性であった (陽性率75.0%) (次ページ表1)。陽性症例の年齢区分では、10～14歳が最も多く、5～9歳が次に多かった (次ページ表2)。男女間で大きな相違はなかった。ワクチン接種については、0～4歳の5例は未接種で、5歳以上では41例が4回接種済み、1例が未接種、19例が接種歴不明であった。百日咳菌陽性66例の検体の23S rRNA遺伝子を解析したところ、57例の検体に変異型 (A2047G) で (86.4%)、9例の検体が野生型 (A2047) であった (13.6%) (次ページ表2)。

分離株8株 (検体採取日: 2025年5月16日～8月29日) について、全ゲノム解析を実施した。百日咳菌の病原因子遺伝子 (*ptxA*, *prn*, *fhaB2400_5550*) や毒素遺伝子のプロモーター領域 (*ptxP*) には遺伝子多型がみられるが、これらの8株 (R07E088-153) は *prn* を除いて同じ遺伝子アレル (*ptxP3/ptxA1/fhaB1*) を有し (次ページ図A)、SNP解析でも相互に極めて近縁であった (0-8 SNPs) (次ページ図B)。

今回の調査により、2025年に県内で流行している百日咳菌の大部分がMRBP (86.4%) であることが明らかにされた。分離株8株は同じ遺伝子アレル (*ptxP3/ptxA1/fhaB1*) を有し、SNP解析でも極めて近縁であることから、県内に流入した共通の系統の株からSNPsを蓄積しながら流行が拡大した可能性が示唆される。また、この系統は従来の国内株よりも中国の株に近縁であり、中国や周辺諸国から日本に流入したことが示唆されている⁶⁾。今回の結果は、臨床医の治療方針の決定や学校保健安全法上の判断 (適切な抗菌療法後の登校) においても有益な情報となった。現時点で利用可能なMRBPの迅速検査法はなく、地方衛生研究所でのMRBP関連検査が重要である。

表 1. 百日咳症例検体の種類別内訳と百日咳菌遺伝子陽性率

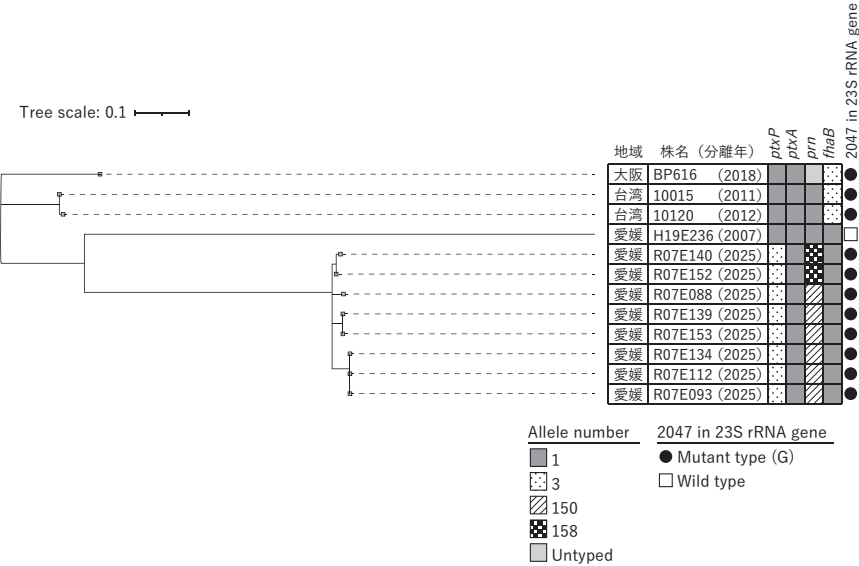
検体種類	分離株	鼻咽頭ぬぐい液	リボテスト残液	SpotFire/LAMP検査残液	検体数合計 (症例数合計)	比率 (%) (症例)
百日咳遺伝子陽性	5	9	45	8	67 (66) *	75.0%
百日咳遺伝子陰性	0	6	16	0	22 (22)	25.0%
合計	5	15	61	8	89 (88) *	-

* 同一症例から2種類の検体（鼻咽頭ぬぐい液、SpotFire検査残液）が収集された1例が含まれる

表 2. 百日咳陽性症例の年齢別内訳と耐性遺伝子変異検出状況

年齢区分 (歳)	0	1～4	5～9	10～14	15～19	≥20	合計
変異型 (A2047G)	3	2	17	29	5	1	57 (86.4%)
野生型 (A2047)	0	0	1	5	2	1	9 (13.6%)
合計	3	2	18	34	7	2	66

A. 系統解析 (12株)



B. SNP解析 (9株)

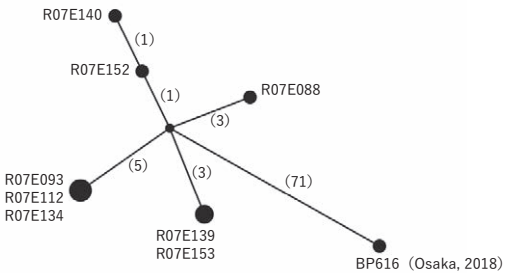


図. 愛媛県由来マクロライド耐性百日咳菌 (MRBP) 8株を含む百日咳菌株のゲノム解析

謝辞: 本調査にご協力いただいた, 県健康増進課, 県保健所, 松山市保健所, 県内医療機関の関係者の皆様に深謝申し上げます。MRBPの解析にご助言いただいた, 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所細菌第二部・大塚菜緒先生に深謝申し上げます。

参考文献

1) 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト, 百日咳の発生状況について, 2025年4月22日時点
<https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/pertussis/>

020/2504_pertussis_RA.html

2) 愛媛県感染症情報センター, 愛媛県感染症情報, 発生動向の概況, 百日咳, 2025年4月11日
<https://www.pref.ehime.jp/uploaded/attachment/145123.pdf>

3) Feng Y, *et al.*, Lancet Reg Health West Pac 8: 100098, 2021

4) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版, 2024年3月改訂
<https://id-info.jihs.go.jp/relevant/manual/010/Pertussis20240327.pdf>

5) Wang Z, *et al.*, Clin Microbiol Infect 20: O825-O830, 2014

6) Iwasaki T, *et al.*, J Infect Chemother 31: 102727, 2025

愛媛県立衛生環境研究所
木村千鶴子 平井真太郎 岡部愛理
烏谷竜哉 木村琴葉 大野智也佳
四宮博人
愛媛県立中央病院
越智史博
愛媛県小児科医会
井上哲志

<特集関連情報>

富山県におけるマクロライド耐性百日咳菌の流行状況

はじめに

近年、百日咳治療の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬耐性百日咳菌 (macrolide-resistant *Bordetella pertussis*: MRBP) が問題となっている。MRBPはマクロライド系抗菌薬の治療効果低下により、二次感染等による感染拡大リスクを高める恐れがある。国内では2018年に初めてMRBPの散発事例が報告され、その後、百日咳の届出数が増加した2024年にMRBPの地域内流行や複数の散発事例が報告された¹⁾。2025年4月時点でMRBPは全国9都道府県における検出が報告されている¹⁾。当所では富山県のMRBPの浸淫状況を調査する目的で、県内の小児科医療機関の協力を得て百日咳菌の分離・細菌学的解析を行った。

対象と方法

2025年3～8月までに、県内2カ所の小児科医療機関が実施した病原体遺伝子検査 (FilmArrayシステム) で百日咳菌が検出された93例の鼻咽頭ぬぐい液の検査後の残液、および行政検査目的で当所に搬入された百日咳患者の鼻咽頭ぬぐい液1検体の計94検体について、百日咳菌検査を行った²⁾。菌分離にはボルデテラCFDN寒天培地を用いた。分離株のIS48I-PCRを行い、IS48I陽性株の*recA*遺伝子の塩基配列を解析した。解析した*recA*遺伝子配列が*B. holmesii*特異的配列でなく、百日咳菌の塩基配列に一致することを確認し、百日咳菌と同定した。また、分離株および臨床検体の23S rRNA遺伝子のシーケンスを行い、百日咳菌マクロライド耐性遺伝子変異A2047G (変異型A2047G) を検出した。分離株の反復配列多型解析 (multilocus variable-number tandem-repeat analysis: MLVA) を行い、分離株の遺伝子型を型別した^{2,3)}。本調査は富山県衛生研究所倫理審査委員会より承認を得たうえで実施した (承認番号: R7-4)。

結果および考察

県内の3医療機関から提供された臨床検体の細菌学的検査結果の概要を図に示す。提供検体数は、八木小児科医院、くれはキッズクリニック、厚生連高岡病院がそれぞれ89検体、4検体、1検体であった。培養検査の結果、94症例の56.4% (53/94症例) で百日咳菌が分離された。分離株の96.2% (51/53株) で変異型A2047Gが検出された。百日咳菌分離陰性の41症例について、臨床検体から変異型A2047Gの検出を行った。その結果、変異型A2047Gが68.3% (28/41検体)、野生型A2047が4.9% (2/41検体)、判定不可が26.8% (11/41検体) であった。これらの結果から、94症例全体の84.0% (79/94症例) で分離株もしくは臨床検体で変異型A2047Gが判明した。

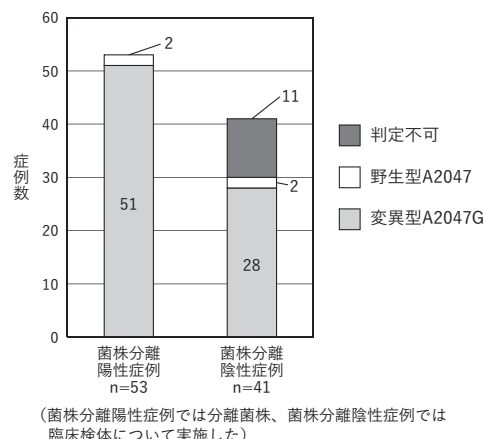


図. 百日咳症例におけるマクロライド耐性遺伝子変異検出状況

分離株53株のMLVAによる遺伝子型別の結果、MLVAタイプ (MT) 28が50株、MT27, MT158, MT60が各1株であった。MT28およびMT60は変異型A2047G株であり、MT27, MT158は野生型A2047株であった。また、変異型A2047GのMT28が分離株の94.3% (50/53株) を占めた。国内の主要な百日咳菌の遺伝子型は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行前 (2019年以前) はマクロライド感受性のMT27であったが、2024年以降はマクロライド耐性であるMT28が増加している¹⁾。したがって、県内で流行したMRBPは全国的流行の一部であると考えられた。一方、MT60のMRBPが1症例から検出された。MT60は国内ではこれまでに報告はなく、2020年以降に中国で検出されたMRBPである。MT60はゲノム系統解析からMT28に高い相同性を持つMRBPであることが報告されている⁴⁾。MT60が分離された患者に海外渡航歴はなかったため、MT60はすでに国内に流入している可能性が示唆された。また、MT158はカンボジアや台湾で報告され、2019年以前には国内で検出されていない⁵⁾。MT60およびMT158が分離されたことから、COVID-19流行後の海外からの渡航者の増加にともない、これらの国外の百日咳菌流行株が持ち込まれた可能性が推察される。

2024～2025年にかけて全国的な百日咳の流行がみられた。この全国流行におけるMRBPの影響の程度は現時点では不明であるが、新たな遺伝系統の国内での流行状況を把握するため、今後も継続的に国内で検出される百日咳菌の状況について調査する必要があると考えられる。今回調査した症例の94.7% (89/94症例) は1医療機関由来であることから、本調査の結果は富山県全体を代表しない可能性がある。

謝辞: 本調査について貴重な情報と試薬等を提供いただきました国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所細菌第二部第一室・大塚菜緒先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト、百日咳の発生状況について、2025年4月22日時点

https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/pertussis/020/2504_pertussis_RA.html

- 2) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版, 2024年3月改訂

<https://id-info.jihs.go.jp/relevant/manual/010/Pertussis20240327.pdf>

- 3) Schouls LM, *et al.*, J Bacteriol 186: 5496-5505, 2004
 4) Xu Z, *et al.*, J Clin Microbiol 63: e0106425, 2025
 5) Koide K, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 31: 263-269, 2022

富山県衛生研究所

細菌部

清水ひな 木全恵子 齋藤和輝

池田佳歩 大島萌愛 金谷潤一

大石和徳

研究企画部

前西絵美 田村恒介 笹島 仁

八木小児科医院

八木信一

くれはキッズクリニック

草開祥平

厚生連高岡病院

一色亮佑

富山市保健所

澤武功純 瀧波賢治

富山県

高岡厚生センター

竹原美香 松岡道則 長瀬博文

厚生部健康対策室感染症疾病対策課

扇 のぞみ 川尻百香 竹内比佐子

<特集関連情報>

急性呼吸器感染症 (ARI) に関する特定感染症予防指針の策定について

次の感染症危機対応を見据えた新たな感染症サーベイランスの導入

「急性呼吸器感染症に関する特定感染症予防指針」の前に, 令和7(2025)年4月7日からわが国に導入された急性呼吸器感染症 (Acute Respiratory Infection: ARI) サーベイランスについて話をしたい。

令和2(2020)年にパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) をはじめとして, これまで世界で大流行した感染症は, 飛沫感染等を主な感染経路とする呼吸器感染症が多い。呼吸器感染症は, ウイルスや細菌等多様な病原体によって引き起こされ, 飛沫や接触等により感染し, 臨床症状としては, 上気道炎 (鼻炎, 副鼻腔炎, 咽頭炎, 喉頭炎), 下気道

炎 (気管支炎, 細気管支炎, 肺炎) を引き起こす。このように, 呼吸器感染症には感染経路・臨床症状等, 共通するところも多い。そこで, これらを1つの「症候群」として捉え, 患者数や病原体検出状況等の発生動向を一体的に把握する仕組みが求められた。

厚生労働省および国立感染症研究所 (現在の国立健康危機管理研究機構) では, COVID-19対応の真っ只中, 平行して次の感染症危機対応を見据えた検討が行われ, その中には, ARIサーベイランスの導入に関する検討も含まれていた。このARIサーベイランスは, 一定の症例定義に一致する患者数の発生を把握する「症候群サーベイランス」の1つであり, このほかにインフルエンザ様疾患 (Influenza-Like Illness: ILI) サーベイランスという手法もある。これら, ARIサーベイランス, ILIサーベイランスは諸外国でも導入されており, 導入する地域や対象とする医療機関の性質や数等, 具体的な実施方法も多様である。

ARIサーベイランス導入に当たっての壁のひとつは, 法律であった。わが国の, 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 [平成10(1998)年法律第114号。以下, 感染症法] には, 個々の感染症名が列挙されており, それら個々の感染症の発生動向を把握することが前提とされた仕組みになっている。一方で, 今回導入された「症候群サーベイランス」は, 定めた症例定義 (※) に一致した患者の中に, すでに感染症法に列挙されている感染症の患者も含まれる可能性を踏まえた設計にする必要があったため, 感染症法上の取り扱いや運用方法の検討に時間を要した。さらに, 導入に当たっては, 厚生労働科学研究¹⁾における検討・検証に加え, 厚生科学審議会感染症部会²⁾において複数回にわたり議論され, さらに, 医療機関, 学会等の関係者の皆様からのご意見をいただき, 多角的な視点において検討がされた。

関係者の皆様のご協力の結果, 令和7(2025)年4月7日付けで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施行規則の一部を改正する省令 [令和6(2024)年厚生労働省令第156号] が施行され, ARIを感染症法の5類感染症に位置づけ³⁾, わが国において平時より, (1) 流行しやすいARIの発生動向を把握すること, (2) 未知の呼吸器感染症が発生し増加しはじめた場合に迅速に探知できる体制を整備すること, (3) 国内のARIの発生状況について, 国民や医療関係者の皆様へ情報が共有できる体制を整備することを目指してARIサーベイランスが導入されることとなった。

ARIサーベイランスは導入して間もないことから, その運用については課題も多く, 改善しながらより良い設計にしていく努力が必要であり, 引き続き多方面からご意見いただきたい。しかしながら, これまで記したとおり, 次の感染症危機対応を見据えたARIサーベイランスの導入は, わが国における感染症対策の考

え方を変えた転換点といえるだろう。

「急性呼吸器感染症に関する特定感染症予防指針」の策定

ARIを感染症法の5類感染症に位置付け、ARIサーベイランスの実施により一体的な把握が可能になったことを踏まえ、その対策についても一体的に行えるよう、これまでの「インフルエンザに関する特定感染症予防指針」(以下、インフルエンザ予防指針)を廃止し、新たに「急性呼吸器感染症に関する特定感染症予防指針」〔令和7(2025)年厚生労働省告示第296号。以下、ARI予防指針〕を令和7(2025)年11月10日に公布⁴⁾した。

ARI予防指針に期待される効果⁵⁾は、主に3点ある。まずは、平時における基本的な感染症対策等による発生の予防・まん延の防止、良質かつ適切な医療の提供、正しい知識の普及等の観点から、インフルエンザ予防指針を参考に、国、都道府県等、医療関係者等が連携して取り組むべき対策が整理されたことである。次に、取り組むべき包括的な対策を通年で講ずることにより、個々の感染症の流行や重症者の発生を全体として抑えることが期待されることである。最後に、新たに重篤な呼吸器感染症が発生した場合にも、個々の感染症に分類できない感染症の動向把握により、いち早く未知の感染症の発生を覚知するとともに、新型インフルエンザ等対策に移行するまでの間、指針に基づく取り組みにより一定の感染拡大防止が期待できることである。

ARI予防指針の公布にあたり、感染症法に規定される感染症のうち、ARI予防指針の対象となる感染症の種類、ワクチンや治療薬等の概要⁶⁾をまとめたことも、新たな取り組みである。そして、公布にあわせ、これまで毎年、インフルエンザの流行期である冬に周知を実施していた「インフルエンザ総合対策」についても、その範囲をARI全体に改め、「急性呼吸器感染症(ARI)総合対策」⁷⁾として策定し、周知を実施している。

さて、病原微生物検出情報月報(IASR)1月号の特集テーマである「百日咳」は、ARI予防指針の対象疾患に含まれており、感染症法において5類感染症の全数把握疾患の対象として位置づけられている。今般、百日咳においては、マクロライド耐性百日咳菌(*macrolide-resistant Bordetella pertussis*: MRBP)の発生が注目されているが、ARI予防指針の中でも、「薬剤耐性の発生を防止」するための適切な抗微生物薬等の選択の重要性について明記したところである。このほかARI予防指針には、基本的な感染症対策を含む、発生の予防およびまん延の防止、各感染症に応じた対応等の包括的な対策について明記されている。感染症法に規定される感染症のうちARI予防指針の対象となる感染症の種類、ワクチンや治療薬等の概要および「急性呼吸器感染症(ARI)総合対策」とともに、ARIの感染症対策に当たって、ぜひご活用いただきたい。

※ARIサーベイランスにおける症例定義は、「咳嗽、咽頭痛、呼吸困難、鼻汁、鼻閉のいずれか1つ以上の症状を呈し、発症から10日以内の急性的な症状であり、かつ医師が感染症を疑う外来症例」である。

参考文献

- 1) 厚生労働行政推進調査事業費「医療デジタルトランスフォーメーション時代の重層的な感染症サーベイランス体制の整備に向けた研究」〔研究代表者 鈴木基(国立健康危機管理研究機構)〕
- 2) 厚生科学審議会感染症部会(第85, 86, 89, 90, 98, 99回)
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingikousei_127717.html
- 3) 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施行規則の一部を改正する省令の施行について〔令和6(2024)年11月29日付感発1129第1号厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部長通知〕
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001361828.pdf>
- 4) 急性呼吸器感染症に関する特定感染症予防指針
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001595583.pdf>
- 5) 急性呼吸器感染症(ARI)に関する特定感染症予防指針の策定について(P.3)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001553747.pdf>
- 6) 感染症法上の急性呼吸器感染症(ARI)に関する特定感染症予防指針の対象疾患の概要について〔令和7(2025)年11月時点〕
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001595210.pdf>
- 7) 令和7(2025)年度 今冬の急性呼吸器感染症(ARI)総合対策
<https://www.mhlw.go.jp/stf/index2025.html>

厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課
櫻庭唱子

<速報>

ゾフルーザ顆粒剤の承認審査における主要論点の概説—小児適応拡大にともなう低年齢での低感受性ウイルス出現リスクとその対応策—

2025年9月、抗インフルエンザ薬バロキサビル マルボキシル顆粒剤(以下、本剤)について、12歳未満かつ体重20kg未満の小児を対象とする用法および用量が承認された¹⁾。バロキサビル マルボキシルは、単回投与の利便性を有する一方、国内のバロキサビル マルボキシルに対する耐性変異株サーベイランス²⁾および国内外の複数の臨床試験¹⁾において、特に12歳未満

かつ体重20kg未満の小児で投与後に低感受性ウイルス (PA/I38変異) が比較的高頻度で検出されることが報告されている。そのため、12歳未満かつ体重20kg未満の小児に対する本剤の用法および用量が追加承認されることで、バロキサビル マルボキシシルがそれらの小児に使用されやすくなり、低感受性ウイルスが蔓延することに繋がり得る点が当該承認の審査において主要な論点となった。

審査において、本剤の本邦における製造販売業者である塩野義製薬株式会社は、バロキサビル マルボキシシルの錠剤がすでに体重10kg以上20kg未満 (主に6歳未満と想定) の小児も含めて承認されている中で、バロキサビル マルボキシシルの錠剤における製造販売後調査の結果からは、バロキサビル マルボキシシルが投与された当該小児患者のうちで、低感受性ウイルスの発現が認められた患者の割合について明らかな増加は認められていないと説明した¹⁾。しかしながら、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、錠剤の服用が一般的ではないそれらの小児における錠剤の使用経験は、12歳以上の患者に比べて限られており¹⁾、この結果をもって、本剤の対象である12歳未満かつ体重20kg未満の小児での低感受性ウイルスの出現およびその蔓延リスクが低いと判断することは適切ではないと整理した。そのうえで、抗インフルエンザ薬はすべての患者に対しては必須ではない点などを考慮し、本剤による低感受性ウイルス発現のモニタリングの強化および臨床現場の医療従事者に対して本剤の適正使用を促すための注意喚起策が必要と判断した。

これらのPMDAの見解については、感染症、ウイルス学、小児科等の外部専門家が参画した専門協議 (承認審査の過程で実施) においても支持された。専門協議では、(1) 12歳未満かつ体重20kg未満の小児において低感受性ウイルスの発現割合が高いこと¹⁾、(2) 一般に低年齢小児では免疫によるウイルス排除能力が弱い免疫特性から^{3, 4)}、偶発的に低感受性ウイルスが出現した場合に、バロキサビル マルボキシシル存在下では選択的に低感受性ウイルスが増殖しやすい可能性があること、(3) 国外と比較して国内の抗インフルエンザ薬の処方量が多いこと⁵⁾、などが指摘され、承認後の動向を慎重に監視すべきとの意見が示された。

以上の結果を踏まえ、今回の承認に際しては以下の新たな対応策が講じられた。

1. 医薬品リスク管理計画 (RMP) の強化

低感受性ウイルスの出現動向を把握するため、年間100株程度のウイルス収集を目標とした特定使用成績調査を新たに実施することとした。また、国立健康危機管理研究機構による既存の耐性株サーベイランスとの情報連携を強化する。

2. 添付文書「警告」欄の改訂

12歳未満かつ体重20kg未満の小児に対しては、他

の抗インフルエンザ薬の使用可否を勘案し、本剤の投与の必要性を特に慎重に判断すべき旨を警告欄に追記した。

3. 医療従事者向け情報提供の整備

低感受性ウイルスの動向に関する知見を適切に共有するため、医療従事者向けの情報提供資材を整備し、最新情報が迅速に提供される枠組みを構築した。

本稿では、承認審査において整理された事実と、今回の承認にともない講じられた対応策について概説した。低感受性ウイルスの動向は使用状況や流行株により変動し得ることから、承認後における継続的な監視と関連情報の適切な共有が引き続き重要となる。

参考文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、審議結果報告書、ゾフルーザ顆粒 2%包、令和7 (2025) 年8月29日
https://www.pmda.go.jp/drugs/2025/P20250903001/340018000_23000AMX00797_A100_1.pdf (2025年11月19日参照)
- 2) 高下恵美ら, IASR 40: 197-199, 2019
- 3) Simon AK, *et al.*, Proc Biol Sci 282: 20143085, 2015
- 4) Koseki N, *et al.*, Influenza Other Respir Viruses 8: 151-158, 2014
- 5) Sako A, *et al.*, PLoS ONE 18: e0291673, 2023

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
新薬審査第四部

井本成昭 佐藤大樹 鎌田修二
安藤 剛

<国内情報>

海外帰国患者からのIMP-4カルバペネマーゼ遺伝子 (*bla*_{IMP-4}) 保有カルバペネム耐性腸内細菌目細菌の検出事例

カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 感染症は感染症法上の5類全数把握疾患である。今回、国内での分離が稀な *bla*_{IMP-4} 保有CREが海外からの帰国患者から検出されたため報告する。

患者は60代男性で、2024年に中国で脳出血により入院加療、翌年帰国した。県内医療機関へ転院し、入院時検査で喀痰からメロペネムの最小発育阻止濃度 > 2 μg/mLとなる *Enterobacter cloacae* が検出され、CRE感染症として届出がなされた。

当研究所にて通知¹⁾に基づき、PCR法によりカルバペネマーゼ遺伝子探索を行ったところ、IMP-1型プライマーにより明瞭なバンドが認められた。なお、PCR試薬はTaKaRa Ex Taq[®] Hot Start Version (Takara)、サーマルサイクラーはProFlex PCR system (Applied Biosystems) を用いた。IMP-1 allプライマーを用いた

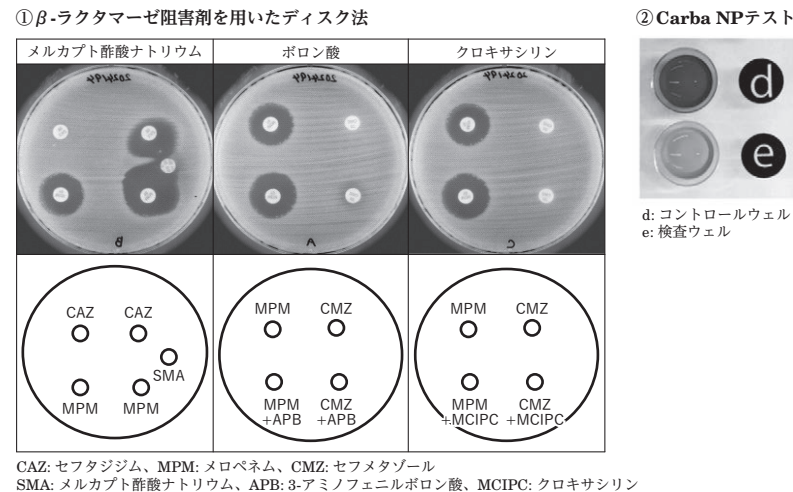


図. β-ラクタマーゼ産生性の確認試験結果

表. ディスク法による薬剤感受性試験結果

	CAZ	CMZ	IPM	MPM	FOM	SM	GM	KM	AMK	TC	CP	NA	LVFX	ST
阻止円直径(mm)	6	6	21	18	6	6	21	22	22	12	16	6	13	6
判定	R	R	I	R	R	S	S	S	S	I	I	R	R	R

CAZ: セフトアジジム, CMZ: セフトメゾール, IPM: イミペネム, MPM: メロペネム, FOM: ホスホマイシン, SM: ストレプトマイシン, GM: ゲンタマイシン, KM: カナマイシン, AMK: アミカシン, TC: テトラサイクリン, CP: クロラムフェニコール, NA: ナリジクス酸, LVFX: レボフロキサシン, ST: ST合剤, R: 耐性 I: 中間 S: 感性

サンガー法により、プライマー領域を除く配列と *bla*_{IMP-4} 参照配列 (NG_049203.1) との一致が確認された。β-ラクタマーゼ阻害剤を用いたディスク法はメルカプト酢酸ナトリウムで陽性、ボロン酸およびクロキサシリンで陰性、RAPIDEC CARBA NP検査キット (バイオメリュー®) では黄色となり陽性であった (図)。ディスク法による薬剤感受性試験の結果は表に示すとおりであった。

国内で検出されるカルバペネマーゼはIMP型が多く、かつそのほとんどがIMP-1またはIMP-6であり、その他のIMP型はほとんど検出されていない²⁾。一方海外では、台湾でIMP-8、タイでIMP-14など、国によって多く検出されているIMP型が異なり³⁾、IMP型にもいわゆる「海外型」が存在することを認識しておくことは重要である。

*bla*_{IMP-4} は1990年代に香港⁴⁾、中国⁵⁾ で確認され、現在ではオーストラリアでも検出されている⁶⁾。国内では2022年に九州沖縄地方で1例報告がある²⁾。中国ではNDM型、KPC型に次いで多く検出されており⁷⁾、本症例は中国での入院時に感染した可能性が考えられた。

本県では、2017年1月～2025年6月現在までに感染症発生动向調査によりカルバペネマーゼ産生腸内細菌目細菌 (CPE) 検出事例が71例ある。遺伝子型は *bla*_{IMP-6} が65例、*bla*_{IMP-1} が3例、*bla*_{KPC-2} が2例で、今回初めて *bla*_{IMP-4} が検出された。*bla*_{IMP-6} は県内の3保健所管内で多く、*bla*_{IMP-1} は1保健所管内、*bla*_{KPC-2} は海外由来の事例であった。県内の遺伝子型を把握することは、県内で検出されていない遺伝子型を確認した際、海外または県外からの持ち込みの可能性を疑うことができるため、県内での拡がりをリスク評価する

うえでも重要であると考える。

海外で入院加療を受けた患者からは、国内では稀な薬剤耐性遺伝子を保有している病原体が検出される可能性があるため、検体検査や患者管理には注意が必要である。平成25 (2013) 年には事務連絡⁸⁾ が発出されており、海外の医療機関において入院治療を受けていた患者を受け入れる際には、各種の薬剤耐性菌のスクリーニングを実施するなど、特段の注意が促されている。

今回、IMP-1型プライマーにて *bla*_{IMP-4} を検出することができた。病原体検出マニュアルでは⁹⁾、IMP-1型プライマーで検出される遺伝子型に *bla*_{IMP-4} は含まれていないが、IMP-1型プライマーとはForward側の配列が1塩基異なるのみであることから検出することができたと考える。また、

事務連絡では遺伝子型別を必須としていないが、今回の事例では表現型のみでは区別がつかず、遺伝子型別を実施しなければIMP-1型であることしかわからないため、稀な遺伝子型である *bla*_{IMP-4} を見逃していた可能性がある。IMP型であっても海外型の可能性があり、遺伝子型別を行うことは重要である。

海外ではCPEの検出が増加傾向で¹⁰⁾、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 対策により減少していた海外との往来頻度の回復により訪日外国人数が増加しており、海外からの薬剤耐性菌の持ち込みリスクは今後さらに高まると予想される。海外から持ち込まれた薬剤耐性菌を国内で拡大させないように、受け入れ医療機関における検査や院内感染対策など、引き続き適切に対応していくことが重要である。また、地方衛生研究所での遺伝子型別の実施は、地域の拡がりを考慮した感染対策を実施するうえでも有用であると考える。

参考文献

- 「カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症等に係る試験検査の実施について」〔平成29 (2017) 年3月28日付厚生労働省健康局結核感染症課長通知、健感発0328第4号〕
- IASR 45: 129-130, 2024
- Matsumura Y, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 61: e02729-16, 2017
- Chu YW, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 45: 710-714, 2001
- Hawkey PM, *et al.*, FEMS Microbiol Lett 194: 53-57, 2001
- Gordon KA, *et al.*, J Antimicrob Chemother 75: 873-882, 2020

- 7) Qi W, *et al.*, Clin Infect Dis 67: S196–S205, 2018
8) 「腸内細菌科のカルバペネム耐性菌について (情報提供及び依頼)」〔平成25 (2013) 年3月22日付厚生労働省医政局指導課・健康局結核感染症課事務連絡〕
9) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル カルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 令和7 (2025) 年4月改訂版_Ver3.0
10) 菅原 庸ら, IASR 46: 30, 2025
三重県保健環境研究所
川合秀弘 大市真梨乃
三重県松阪保健所
堀 康太郎 高山里香 高岡亮平

<国内情報>

百日咳菌検出における遺伝子検査法および培養法の比較

はじめに

2025年には百日咳の全国的流行が確認されている。百日咳の届出には、百日咳の特徴的な臨床症状を有するとともに、検査による確定診断が必要とされる。特に、核酸増幅法は百日咳の最も主要な検査診断法となっている¹⁾。今回、LAMPおよび多項目PCR検査パネルであるBioFire FilmArray Respiratory Panel 2.1 (FilmArray) とBioFire SpotFire R Panel (R Panel) (バイオメリュー) の百日咳菌検出能を、4Plex real-time PCR法ならびに培養法と比較検討した²⁾。

対象と方法

2024年第52週～2025年第31週の期間に、神戸市健康科学研究所へ搬入された百日咳患者または疑い患者

の鼻腔ぬぐい検体のうち、医療機関において以下のいずれかの検査が実施された106検体を対象とした：LAMP (36検体), FilmArray (24検体), R Panel (46検体)。

菌培養検査には、ボルデテラCFDN寒天培地 (日研生物), チャコール寒天培地 (自家調製) を用いた。また、QIAGEN QIAamp DNA Micro Kit (QIAGEN) を用いて臨床検体からDNAを抽出し、QuantStudio 5 (Applied Biosystems) を用いて4Plex real-time PCR³⁾を実施した。Threshold Line (ΔRn) を0.3に設定したときのIS481のCt値を基準として、各遺伝子検査法および培養法の結果を比較した。さらに、LAMPとFilmArrayの比較のため、FilmArray陰性の8検体を対象に、Loopamp百日咳菌検出試薬キットD (栄研化学) を用いてLAMPを実施した。

分離株の薬剤感受性試験はETEST[®] (バイオメリュー) とBordet-Gengou血液寒天培地 (極東製薬工業または自家調製) を用いてエリスロマイシン, クラリスロマイシン, アジスロマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

結 果

各遺伝子検査法の陽性率は、Ct値が30.0未満の検体では100%であった。Ct値30.0–35.0の検体では、R Panelは100% (10/10検体) と最も高く、LAMPとFilmArrayはそれぞれ82.4% (14/17検体), 60.0% (3/5検体) であった。Ct値が35.0を超える検体では、R PanelとLAMPはそれぞれ83.3% (5/6検体), 80.0% (8/10検体) であったが、FilmArrayは0% (0/6検体) であった (図, 次ページ表1)。また、FilmArray陰性の3検体はLAMP陽性となった (次ページ表2)。

培養陽性率はCt値が高いほど低下する傾向が認め

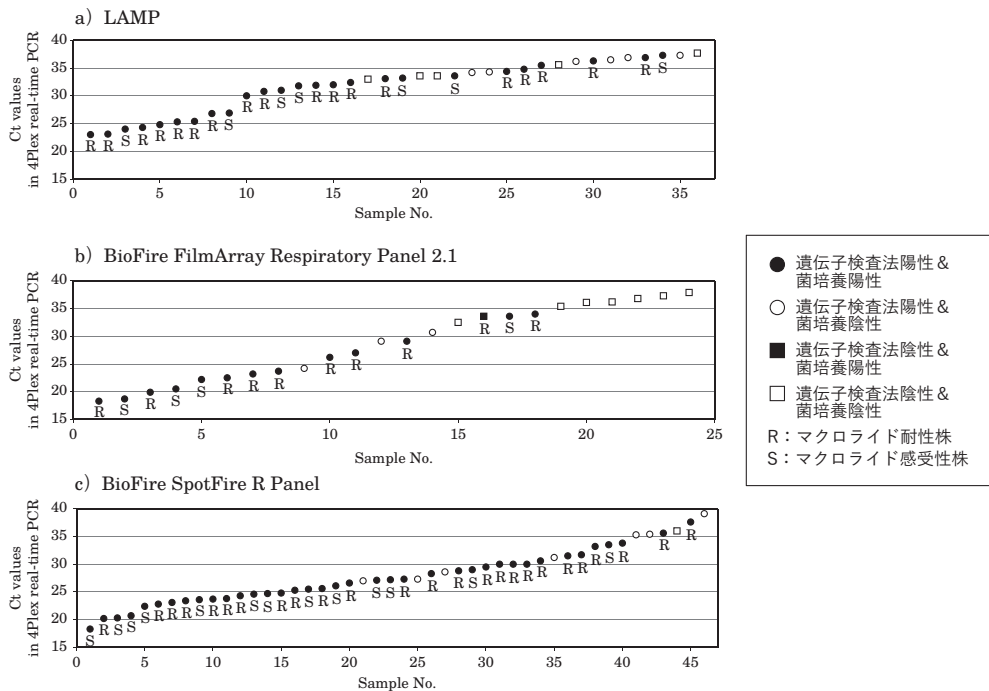


図. 4Plex real-time PCRにおけるCt値と各検査法の結果の比較 (参考文献2の改変)

表1. 4Plex real-time PCRにおけるCt値と各百日咳菌
検出法の陽性率との関係 (参考文献2引用・改変)

Ct values	LAMP (n=36)	FilmArray (n=24)	R Panel (n=46)	Culture (n=106)
<30.0	100%	100%	100%	90.4%
30.0-35.0	82.4%	60.0%	100%	75.0%
>35.0	80.0%	0.0%	83.3%	27.3%

表2. BioFire FilmArray Respiratory Panel 2.1
陰性検体 (8検体) のLAMP結果 (参考文献2引用)

Sample No.	Ct values in 4Plex real-time PCR	LAMP
15	32.5	positive
16	33.6	positive
19	35.4	negative
20	36.1	negative
21	36.2	negative
22	36.8	positive
23	37.3	negative
24	37.9	negative

られた (表1)。また, LAMPおよびR Panel陰性検体では培養陽性となった検体はなかったが, FilmArray陰性検体では1検体が培養陽性となった (前ページ図b)。

考 察

4Plex real-time PCR法および培養法との比較から, 3つの遺伝子検査法間で検出感度の差が認められた。Ct値30.0以上の検体での陽性率は, R Panelが最も高かった。R Panelは線毛遺伝子 (*fim2*) を⁴⁾, LAMPおよびFilmArrayは百日咳毒素遺伝子プロモーター領域 (*ptxP*) を^{5,6)} 標的とする。いずれも1コピーの遺伝子を標的としているが, 塩基配列特性や反応効率の違いにより, 陽性率に差が生じた可能性が考えられる。

一方で, 同一遺伝子を標的とするLAMPとFilmArrayでは, 同一のCt値帯における陽性率はLAMPの方が高かった。さらに, FilmArray陰性検体の一部はLAMP陽性となった。これらの結果から, LAMPはFilmArrayよりも高い検出感度を有する可能性が示唆された。この理由として, FilmArrayは多項目同時検出系である一方, LAMPは百日咳菌単独の検出に特化し最適化されている点が考えられる。また, FilmArrayでは, Ct値30.0-35.0の検体の40% (2/5検体) が陰性で, これら2検体のCt値は32.5および33.6であったことから, FilmArrayの検出限界はCt値32付近である可能性が示唆された。さらに, FilmArray陰性検体のうち, 培養陽性となった1検体のCt値は33.6で, LAMPでは陽性であった (表2中のSample No.16)。Ct値33以上でLAMP陽性の検体の60% (9/15検体) は培養陽性であり, Ct値33-34の3検体はいずれも培養陽性であった。したがって, 本症例はFilmArrayの検出限界付近に位置し, 陽性判定されなかったと考えられた。

培養陽性率はCt値が高いほど低下する傾向を示したが, Ct値37.3 (前ページ図a中のSample No.34) および37.6 (前ページ図c中のSample No.45) の検体からも菌分離されたことから, 高Ct値でも培養陰性とは限らないことが示された。また, Ct値30.0未満で培養陰性であった検体には, 夾雑菌が多い検体や抗菌薬投与後の検体が含まれており, 検体採取方法, 保存条件, 保管期間なども培養陰性の要因になったと考えられた。さらに, マクロライド耐性株および感受性株の双方が分離されたことから (前ページ図), マクロライド耐性の有無は各遺伝子検査法の検出感度に影響を与えないと考えられた。

百日咳の診断においては, 病日や患者背景に応じて適切な検査法を選択することが推奨されている⁷⁾。遺伝子検査は最も高感度な方法であるが, 各検査法の特徴を理解したうえで, 臨床状況に応じて適切に検査法を選択することが重要であると考えられた。

謝辞: 本研究を遂行するにあたり, 検体提出にご協力いただきました神戸市内の医療機関および神戸市保健所保健課の皆様へ深謝いたします。

参考文献

- 1) 国立健康危機管理研究機構感染症情報提供サイト, 百日咳の発生状況について, 2025年4月22日時点
https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/pertussis/020/2504_pertussis_RA.html
- 2) 小松頌子ら, 日本臨床微生物学会雑誌 36: 38-42, 2025
- 3) 国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所, 病原体検出マニュアル 百日咳 第4.0版, 2024年3月改訂
<https://id-info.jihs.go.jp/relevant/manual/010/Pertussis20240327.pdf>
- 4) bioMérieux, BIOFIRE SPOTFIRE Respiratory (R) Panel
<https://www.biofiredx.qarad.eifu.online/ITI/JP/all?keycode=ITI0103>
- 5) Kamachi K, *et al.*, J Clin Microbiol 44: 1899-1902, 2006
- 6) ビオメリュー・ジャパン株式会社, FilmArray呼吸器パネル 2.1
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/ivdDetail/ResultDataSetPDF/530633_30200EZ00032000_A_05_05
- 7) CDC, Whooping Cough (Pertussis) Laboratory Testing for Pertussis
<https://www.cdc.gov/pertussis/php/laboratories/index.html>

神戸市健康科学研究所

第2衛生研究部

小松頌子 岩本智花 中西典子