

●原 著

## 成人百日咳の特徴と予後

—臨床的診断例における検査による診断確定群と非確定群の比較—

野上 裕子<sup>a</sup> 岡田 賢司<sup>b</sup> 本荘 哲<sup>c</sup> 蒲地 一成<sup>d</sup> 岩永 知秋<sup>a</sup>

要旨：2009年2月から2013年2月までに、咳持続期間と症状から臨床的百日咳の診断基準に合致した症例33例（男性11例，女性22例，平均年齢42.0±16.5歳）を対象にLAMP法，百日咳毒素抗体検査等を施行し，百日咳と確定診断できた症例が14例，確定できなかった症例が19例であった。百日咳確定群は咳持続期間が非確定群に比して有意に長く，高熱がないことが特徴であり，炎症反応上昇を認めなかった。さらに確定群では吸入ステロイド使用例や感染後に咳喘息や喘息を発症した症例が多くみられた。

キーワード：成人百日咳，気道過敏性，マクロライド，LAMP法

Adult pertussis, Bronchial hyperresponsiveness, Macrolide,  
Loop-mediated isothermal amplification method

## 緒 言

百日咳は，グラム陰性桿菌である百日咳菌 *Bordetella pertussis* によって引き起こされる急性の気道感染症である。百日咳菌は，気道上皮細胞，主として線毛細胞に付着して百日咳毒素を産生し，その結果激しい咳を生じるとされている。典型的にはカタル期（1～2週間），痙咳期（4～8週間），回復期（1～2週間）という経過をとるが，痙咳期における連続性の咳嗽（staccato）や，吸気時の笛声音（whooping）が特徴的である。元来乳幼児の疾患として知られていたが，最近では成人においても増加していることが報告<sup>1)</sup>され，注目を集めている。成人の百日咳感染は，症状がワクチン未接種の乳幼児のように典型的ではなく，そのため診断に苦慮し，適切な治療がなされない場合が多くみられる<sup>2)</sup>。成人の百日咳は乳幼児の感染源となっている場合があり，ワクチン未接種の乳児が百日咳に感染すると無呼吸や肺炎などを合併し重篤となる危険性が高い。よって成人百日咳を早期診断し，抗菌薬を早期に投与することは重要であると思われ

る。

成人百日咳の診断において，咳嗽に関するガイドライン第2版では，臨床的診断と検査による確定診断をフローチャートに示している<sup>3)</sup>。

今回我々は，臨床的百日咳の診断基準に合致した症例のなかで，検査により百日咳と確定できた症例（以下確定群）と，検査で百日咳と確定できなかった症例（以下非確定群）に分けて，その臨床的特徴と治療，予後について比較検討したので報告する。

## 対象と方法

2009年2月から2013年2月までに，咳を主訴に国立病院機構福岡病院内科を受診し，咳嗽に関するガイドライン第2版で臨床的に百日咳と診断された症例，すなわち14日間以上続く咳のうち，「発作性の咳き込み」，「吸気性笛声」，「咳き込み後の嘔吐」のいずれか1つ以上伴った症例33例（男性11例，女性22例，平均年齢42.0±16.5歳）を対象とした。

対象症例には，百日咳確定のため，鼻咽頭ぬぐい液を検体として loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法および培養，百日咳毒素 (pertussis toxin : PT) に対する抗体価 (抗 PT 抗体価)，凝集素価 (山口株：流行株 K 抗原：1.3.6) の測定を行った。抗 PT 抗体価は酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA 法)，凝集素価は細菌凝集反応により測定した。LAMP 法は Kamachi<sup>4)</sup>らの方法により，国立感染症研究所で測定した。なお，単血清を用いた凝集素価法は診断精度が低いとされているため，本研究ではペア血

連絡先：野上 裕子

〒811-1394 福岡市南区屋形原 4-39-1

<sup>a</sup>独立行政法人国立病院機構福岡病院呼吸器科

<sup>b</sup>福岡歯科大学全身管理・医歯学部門総合医学講座小児科学分野

<sup>c</sup>独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科

<sup>d</sup>国立感染症研究所細菌第二部

(E-mail: nogami-h@ka2.so-net.ne.jp)

(Received 21 Mar 2014/Accepted 22 Apr 2014)

表 1 背景因子の比較

	確定群				非確定群				p
	症例数	中央値	範囲		症例数	中央値	範囲		
			最低値	最大値			最低値	最大値	
年齢	14	52	18	76	19	33	20	71	0.008
受診までの咳持続期間 (月)	14	1.00	0.50	2.25	19	0.75	0.50	2.00	0.392
咳持続期間 (月)	10	1.63	1.50	4.00	14	1.40	0.75	2.50	0.024
白血球 (/mm <sup>3</sup> )	14	5,340	3,300	8,770	19	5,570	3,630	12,220	0.362
好中球 (%)	14	54.5	38.1	79.8	19	59.8	32.3	75.4	0.259
リンパ球 (%)	14	32.9	16.4	46.5	19	26.2	16.0	56.4	0.251
好酸球 (%)	14	3.1	0.8	31.1	19	3.3	0.4	28.7	0.702
CRP (mg/dl)	14	0.00	0.00	0.44	19	0.30	0.00	3.00	0.016

表 2 性, 年齢, 喫煙, 白血球数, CRP 値と百日咳 (確定例) との関係

	確定群	非確定群	調整オッズ比*	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
性						
女性	8	14	1.00	基準群		
男性	6	5	1.55	0.15	16.33	0.716
年齢						
40歳以下	4	15	1.00	基準群		
41歳以上	10	4	60.10	2.21	1632.82	0.015
喫煙						
非喫煙	9	13	1.00	基準群		
現在あるいは過去喫煙	5	6	1.27	0.12	14.00	0.843
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )						
5,000以下	5	3	1.00	基準群		
5,001~8,000	8	12	3.90	0.14	107.79	0.422
8,001以上	1	4	0.22	0.01	9.09	0.426
				傾向性		0.645
CRP 値 (mg/dl)						
0.3未満	12	9	1.00	基準群		
0.3以上	2	10	0.05	0.003	0.93	0.045

\*他の変数を相互に調整.

清を用いた.

以下の基準を1つ以上満たす症例を確定群, 満たさなかった例を非確定群とした. ①LAMP法陽性, ②培養陽性, ③シングル血清で抗PT抗体価が100 EU以上, ④ペア血清で抗PT抗体価2倍以上変化, ⑤ペア血清で山口株4倍以上変化.

さらに血中総IgE値, RAST値を測定し, スパイロメーターで, 努力性肺活量, 1秒量, V<sub>50</sub>, V<sub>25</sub>, 最大吸気量などを測定した.

両群で, 臨床症状, 治療や予後についても比較検討した.

本研究は, 事前に独立行政法人国立病院機構福岡病院の倫理委員会の承認を得たうえで, 対象者の同意を得て行った.

統計処理: 両群間の比較は, Mann-Whitney の U 検定

を用いた. 臨床症状, 年齢, 予後の比較は $\chi^2$  検定を用いたが, 各カテゴリーの期待値の最小値が5未満である場合には, フィッシャーの直接確率検定 (原則両側検定) を用いた. とくに断らない限り,  $p < 0.05$  であるときを統計学的有意差ありとした. また, 性, 年齢, 喫煙, および百日咳でしばしば増多する白血球数, 通常は上昇しないCRP値と, 百日咳確定診断との関係を, 多重ロジスティック回帰分析の手法を用いて検討した. 統計解析には, StatView-J 5.0 と STATA11.1 を用いた.

## 結 果

33対象症例のうち, 確定群は14例 (男性6例, 女性8例, 年齢中央値52歳), 非確定群19例 (男性5例, 女性14例, 年齢中央値33歳) であった. 確定群の内訳は, 診断基準で①のみ満たすものが1例, ②のみ0例, ③の

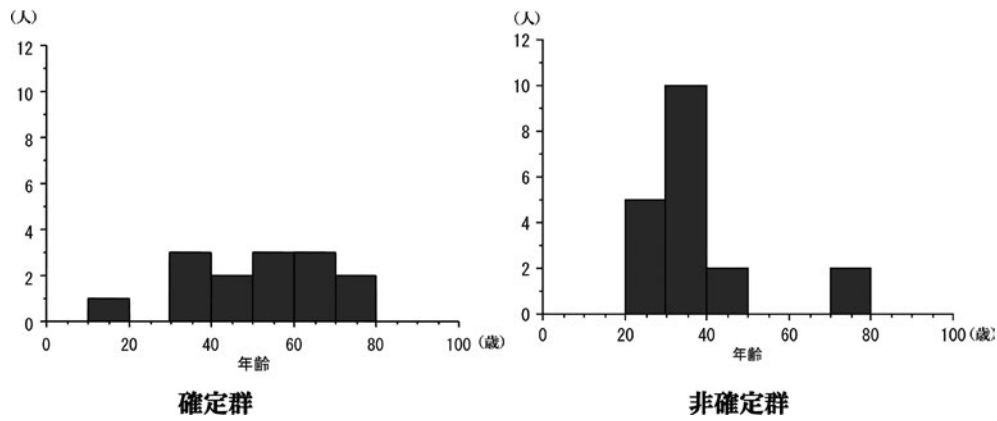


図1 確定群と非確定群の年齢分布. 確定群に比して, 非確定群は40~60代が少なく, 40歳を超える症例は有意に確定群が多かった.

表3 臨床症状の比較

	確定群 (あり/なし)	非確定群 (あり/なし)	P
周囲の咳	5/8	12/6	0.119
発作性の咳き込み	11/3	17/2	0.628
吸気性笛声音	3/11	5/14	1.000
咳き込み後嘔吐	5/9	5/14	0.707
夜間覚醒	8/6	14/5	0.459
窒息しそうな咳	7/7	10/9	0.881
胸痛	6/8	6/13	0.506
喘鳴	3/11	2/17	0.628
37.5℃以上の発熱	0/14	5/14	0.057

み7例, ④のみ3例, ⑤のみ2例, ①と②を満たすものが1例であった.

両群の背景因子を表1に示した. 表2に, 性, 年齢, 喫煙, 白血球数, およびCRP値と, 百日咳確定診断との関係をオッズ比で示した. 年齢は確定群が有意に高く ( $p=0.008$ ), さらに年齢の分布をみると, 非確定群では40~60代が少なく, 40歳を超える症例は有意に確定群が多かった (図1, 表2). 非確定群には女性 (14例) が多く認められたが, 性差での有意差を認めなかった. 受診までの咳持続期間に有意差はなかったものの, 発症から完治までの咳持続期間において確定群が有意に長かった ( $p=0.024$ ). また, 白血球やリンパ球数の比較では, 両群間に有意差を認めなかった. 炎症反応のCRPについては, 非確定群が有意に高値を示し, 確定群では上昇を認めなかった ( $p=0.016$ ) (表1).

臨床症状の比較では, 非確定群に37.5℃以上の発熱者5名が認められ, 確定群では有意に発熱者が少ないことが示された [ $p=0.057$  (両側検定),  $0.049$  (片側検定)] (表3). なお, 乳幼児に特徴的な症状 (発作性の咳き込み, 吸気性笛声音, 咳き込み後の嘔吐) については両群

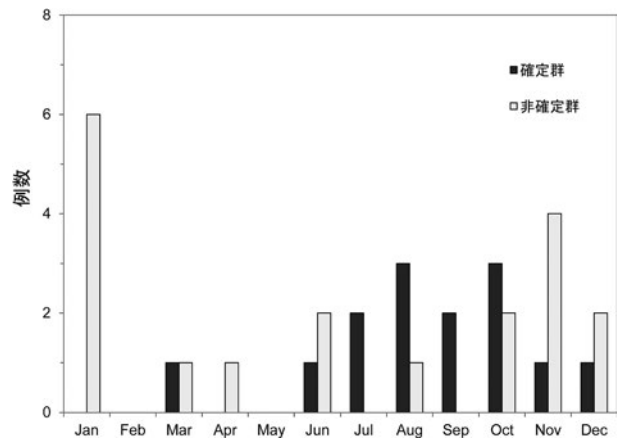


図2 確定群と非確定群の発症月別症例数. 確定群では7~10月の夏~秋が多く, 非確定群は1月に多く認められた.

に有意差を認めなかった. 同様にスパイロメーターでの検査値 [努力性肺活量 (FVC), 1秒量 (%FEV<sub>1</sub>), 1秒率 (FEV<sub>1</sub>/FVC%), 50%, 25%肺活量でのV<sub>max</sub> (%V<sub>50</sub>, %V<sub>25</sub>), 最大吸気量 (IC)] には両群間で有意差を認めず, IgEも両群間で有意差を認めなかった. 特異的IgEはハウスダスト, ダニ, カンジダ, スギをCAP法で比較したところ, スギのRASTが確定群で有意に低値を示した ( $p=0.038$ ) (表4).

図2に発症月別の症例数を示した. 確定群では7~10月の夏~秋が多く, 非確定群では1月に多く認められた.

確定群では14例中7例 (50%), 非確定群では19例中7例 (37%) にマクロライド系抗菌薬が投与されていた. 両群で, マクロライド系抗菌薬の投与例と非投与例で咳の持続期間に有意差を認めなかった. また確定群で発症から2週間以内のマクロライド系抗菌薬投与例と2週間以上経過したあとの投与例でも咳持続期間に有意差を認

表4 呼吸機能・IgEの比較

	確定群				非確定群				P
	症例数	中央値	範囲		症例数	中央値	範囲		
			最低値	最大値			最低値	最大値	
%FVC	12	101.4	85.4	124.7	14	102.0	61.4	111.3	0.396
%FEV <sub>1</sub>	12	102.8	73.5	113.5	14	94.6	54.9	110.0	0.165
FEV <sub>1</sub> /FVC%	12	81.9	63	89.3	14	83.8	62.9	98.6	0.589
%V <sub>50</sub>	12	79.7	29.7	133.6	14	70.5	24.4	91.9	0.122
%V <sub>25</sub>	12	65.8	18.3	112.6	14	66.9	8.8	110.4	0.758
IC (L)	12	2.32	1.34	3.62	14	2.11	1.36	3.05	0.589
IgE	13	136	10.9	8,517	14	53.6	10.3	1,021	0.225
RAST									
ハウスダスト	12	0	0	4	14	0	0	5	0.347
ダニ	12	0	0	4	14	0	0	5	0.347
カンジダ	11	0	0	3	13	0	0	0	0.116
スギ	11	0	0	4	14	1.5	0	5	<u>0.038</u>

表5 予 後

	確定群 (あり/なし)	非確定群 (あり/なし)	P
気道過敏性(メサコリン負荷)	4/2	1/1	1.000
最終的にICS使用	8/6	4/15	<u>0.033</u>
CVA, BAの発症	5/9	1/18	0.062

ICS: inhaled corticosteroid, CVA: cough variant asthma, BA: bronchial asthma.

めなかった。

予後については、確定群で6例にアストグラフ法による気道過敏性検査を施行し、うち4例に気道過敏性の亢進を認めた。非確定群では気道過敏性検査は2例のみ実施され、うち1例に過敏性亢進を認めた(表5)。さらに咳が長引くため、最終的治療として吸入ステロイドを投与された症例は確定群で8例、非確定群で4例であり、有意に確定群が多かった(p=0.033)(表5)。また最終的に咳喘息や気管支喘息を発症した症例が確定群で5例(35.7%)、非確定群で1名(5.3%)であり、有意差は認めなかったが、確定群で多い傾向にあった(p=0.062)。

## 考 察

我が国では、1950年に百日せきワクチンが予防接種法に定められ、ワクチンの接種率増加とともに、百日咳感染症例は減少してきたが、2006年より罹患数が増え始め、2007年には集団感染も発生した<sup>9)</sup>。増加のほとんどが成人であり、注目を集めている。成人の百日咳感染は、臨床症状だけで診断することは容易ではない。そのため、百日咳感染の診断が遅れ、ワクチン未接種の乳幼児への感染源となる可能性が指摘されている。成人百日咳を早期診断、早期治療することは、乳児の重症化を防ぐとい

う意味において重要と考えられる。

2012年に発刊された日本呼吸器学会編集の咳嗽に関するガイドライン第2版では、百日咳の診断は臨床診断と検査による確定診断に分類され、フローチャートに示されている。今回我々は、このフローチャートに従い、臨床的に百日咳と診断した症例を、検査により診断が確定した群と確定できなかった群に分けて、その臨床的特徴や背景因子を比較するとともに、その治療・予後を検討した。なお非確定群において、百日咳感染を完全には否定できない症例も含まれている可能性はあるが、その後外来で管理し、PT抗体価の再検査を施行し上昇を認めておらず、大部分の症例は、百日咳感染が否定されうると考えている。

年代の比較では、確定群は各年代層にわたり、性別には差を認めなかった。一方非確定群では、確定群に比較して40歳を超える症例が有意に少なかった。その理由は明らかではないが、1970年代のワクチンによる副反応で一時的にワクチン接種率が低下したことなどに関係するかもしれない<sup>9)</sup>。

両群で国立病院機構福岡病院受診までの期間には差を認めなかったが、確定群では発症からの咳持続期間が有意に長期であった。さらにワクチン未接種の乳幼児に特徴的に認められる白血球増多、特にリンパ球増多に関しても従来の報告と同様<sup>7)</sup>に成人では認められず、非確定群との間に有意差を認めなかった。リンパ球を増加させるのは百日咳毒素(PT)とされている。ワクチン既接種の成人はある程度の抗PT抗体を保有しているため、相対的なリンパ球増多を示さない可能性が指摘される。

ワクチン未接種乳幼児の百日咳の特徴である発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後の嘔吐や夜間覚醒、窒息しそうな咳、胸痛、喘鳴などの症状発現は両群で有



意差を認めなかった。37.5°C以上の発熱例は、確定群にはみられなかった。De Serresら<sup>8)</sup>は、成人百日咳感染664例において、臨床症状を検討し、発作性咳嗽が全体の99%、無呼吸が87%、笛声音69%、咳嗽後の嘔吐が65%にみられたと報告している。今回の検討では、確定群で、発作性の咳き込み78.6% (11/14)、吸気性笛声21.4% (3/14)、咳き込み後嘔吐35.7% (5/14)であった。Miyashitaら<sup>9)</sup>は、細菌学的検査により百日咳と診断された例と百日咳以外の例を比較検討して、発作性の咳き込み、咳き込み後の嘔吐、吸気性笛声音は百日咳群が有意に多く、周囲に咳をしている人がいた割合も高かったと報告している。しかし発作性の咳き込みは特異度が低く、逆に嘔吐や笛声音に関しては、感度は低いが特異度は高いとしている。さらに、呼気中の一酸化窒素濃度 (FeNO) を測定し、結論として、咳き込み後の嘔吐や吐き気があり、FeNOが正常であれば百日咳感染も考慮しなくてはいけなかった (感度72%、特異度70%)。本研究では臨床的百日咳患者、すなわち2週間以上咳が続き、百日咳に特徴的とされる発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後嘔吐のいずれか1つの症状がある患者を対象としたことから、確定群と非確定群間で症状の有意差が出なかったと考察された。なお、百日咳の発症時期に関して、Miyashitaらは5~8月が多く、百日咳以外の症例は12~2月が多いと報告しており、本研究でも同様な成績が得られた。

百日咳の診断基準については、2000年のWHOの基準<sup>10)</sup>をはじめ、各国で定められてきた。我が国では2008年に診断基準案<sup>11)</sup>が出され、2012年の呼吸器学会ガイドライン<sup>3)</sup>では14日間以上続く咳に、発作性の咳き込み、吸気性笛声音、咳き込み後嘔吐があれば臨床的に診断可能とされ、咳の持続期間によって診断のフローチャートがまとめられている。

乳幼児へのワクチンの普及によって、相対的に成人での百日咳感染が増加し、臨床症状の多様性が認められてきた。2012年にGlobal Pertussis Initiative Roundtable Meetingでのサマリー<sup>12)</sup>が報告され、年齢別の臨床症状がまとめられた。それによると0~3ヶ月、4ヶ月~9歳、10歳以上の3つの年齢層に分けて、臨床症状と所見を表したアルゴリズムを提唱し、10歳以上では発作性で痰を伴わない咳が1週間以上続き、発熱と膿性を伴わない鼻風邪様症状が臨床的な特徴であると報告されている。

Miyashitaら<sup>5)</sup>は抗菌薬投与時期と咳嗽の持続期間について検討を行い、咳嗽発症から2週間以内に投与すると咳持続期間が有意に短縮されると報告している。そのため、咳嗽症状の改善には早期診断、早期治療が有用であると考察されるが、本研究では症例数が少なく抗菌薬 (特にマクロライド系) 投与と咳持続期間に有意差を認め

ることはできなかった。

百日咳の予後に関して、これまでに百日咳感染と気道過敏性との関係は明らかとなっていない。本研究では百日咳確定群に喘息や咳喘息の発症例が多く認められたことから、百日咳感染により気道上皮が障害され、その結果気道過敏性を獲得した可能性が指摘される。なお、マイコプラズマなどの非定型肺炎後に喘息を発症した報告<sup>13)</sup>もあり、喘息発症の一つの要因として百日咳感染も考慮されるべきものである。今後、百日咳感染と気道過敏性との関係については詳細な検討が必要である。

臨床症状のみで百日咳感染を診断確定することは困難であり、臨床診断の正確性には限界があると思われる。実地臨床ではそれをふまえたうえで臨床診断基準を用いるべきと考える。すなわち、臨床的に百日咳と診断された例のなかにも、検査で確定できなかった、百日咳感染以外の症例が含まれている。臨床的に本症を疑った場合には抗体価測定やLAMP法での確認が重要と思われる。長引く咳を主訴とする症例において、臨床症状だけで百日咳を確定診断することは容易でないが、発熱がなく、炎症反応も乏しい場合は百日咳感染も鑑別に入れて治療していくことが必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岡田 賢司：講演料 (ファイザー、MSD)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Halperin SA. The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007; 356: 110-3.
- 2) Birkebaek NH. Bordetella pertussis in the aetiology of chronic cough in adults. Diagnostic methods and clinic. *Dan Med Bull* 2001; 48: 77-80.
- 3) 日本呼吸器学会咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会. 咳嗽に関するガイドライン第2版. 2012; 33-6.
- 4) Kamachi K, et al. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification method for rapid diagnosis of Bordetella pertussis infection. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1899-902.
- 5) Miyashita N, et al. Outbreak of pertussis in a university laboratory. *Intern Med* 2011; 50: 879-85.
- 6) Sato Y, et al. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1: 122-6.
- 7) Wright SW, et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 273: 1044-6.
- 8) De Serres G, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182: 174-9.
- 9) Miyashita N, et al. Diagnostic value of symptoms

- and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 129-35
- 10) Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, 2000.
  - 11) 岡田賢司. 百日咳. *綜合臨* 2008; 57: 2719-24.
  - 12) Cherry JD, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1756-64.
  - 13) Sutherland ER, et al. Asthma and atypical bacterial infection. *Chest* 2007; 132: 1962-6.

## Abstract

### Clinical features of pertussis in adults

Hiroko Nogami<sup>a</sup>, Kenji Okada<sup>b</sup>, Satoshi Honjo<sup>c</sup>, Kazunari Kamachi<sup>d</sup> and Tomoaki Iwanaga<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

<sup>b</sup>Section of Pediatrics, Department of Medicine, Division of Oral and Medical Management, Fukuoka Dental College

<sup>c</sup>Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

<sup>d</sup>Department of Bacteriology II, National Institute of Infectious Diseases

To evaluate the clinical features of pertussis infection in adults, we examined 33 subjects (11 males and 22 females; mean age,  $42.0 \pm 16.5$  years) who were clinically diagnosed to have pertussis infections according to guidelines of the Japanese Respiratory Society. All subjects were examined for medical history, family history, and respiratory function, and serum samples and nasopharyngeal swabs were collected. The nasopharyngeal samples were analyzed by loop-mediated isothermal amplification (LAMP). The serum specimens were assayed for antibodies to pertussis toxin (PT) by an enzyme-linked immunosorbent assay. Fourteen patients were diagnosed as having a pertussis infection based on the values of the PT and/or the nasopharyngeal swab (LAMP). The other 19 subjects were not diagnosed. The duration of coughing in pertussis subjects was significantly longer than in the other cough subjects. No pertussis subjects had a high fever ( $>37.5^{\circ}\text{C}$ ). Five subjects (35.7%) developed cough variant asthma or bronchial asthma postpertussis. In adult patients with persistent coughs, especially in those without high fevers, a pertussis infection should be considered as a differential diagnosis.