

令和7年度 希少感染症・重点感染症診断技術研修会  
第2日目 令和8年2月19日（木）  
講演1「細菌セッション（統合）」13:05~14:25  
■ 百日咳 13:05~13:35

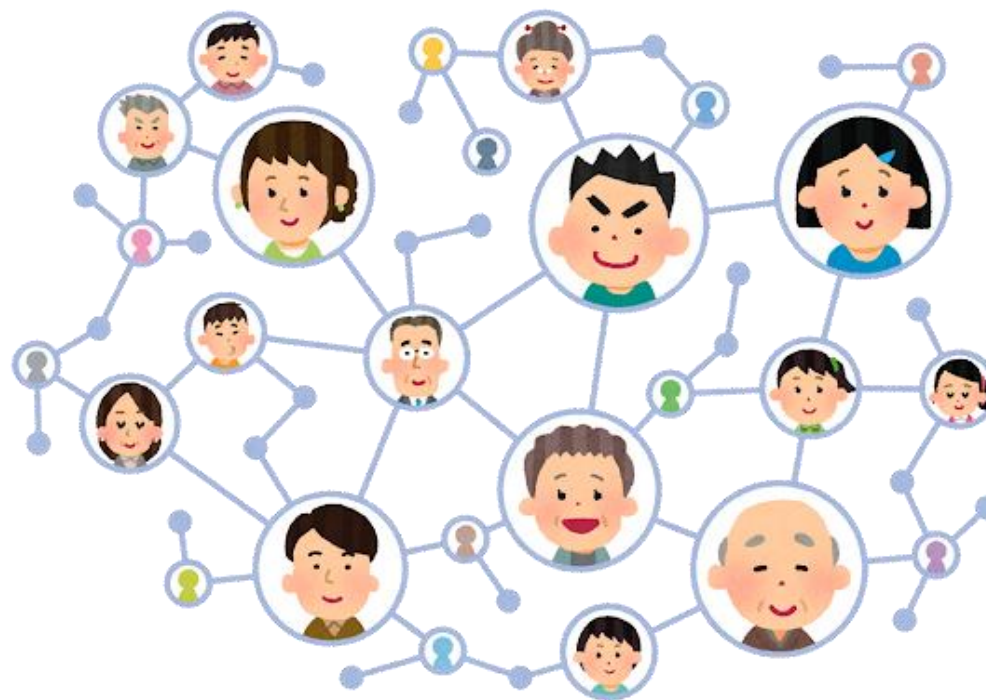
# 百日咳の最近の流行状況と薬剤耐性

---



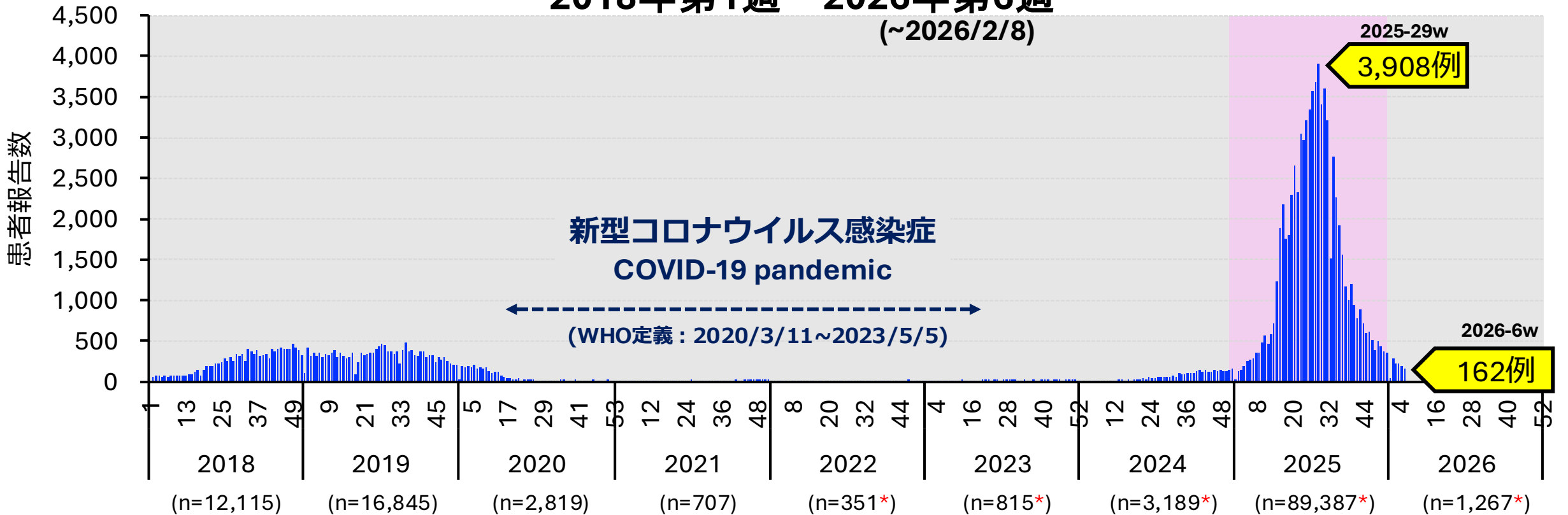
国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所 細菌第二部  
大塚菜緒

# 百日咳の最近の流行状況



# 国内百日咳の感染症発生動向調査

2018年第1週～2026年第6週  
(~2026/2/8)



感染症発生動向調査 週報 (IDWR) 速報値より作成: <https://www.niid.go.jp/niid/ja/idwr.html>

※百日咳は感染症法5類疾患. 2017年まで小児科定点把握、2018年より全数把握疾患

\*暫定値

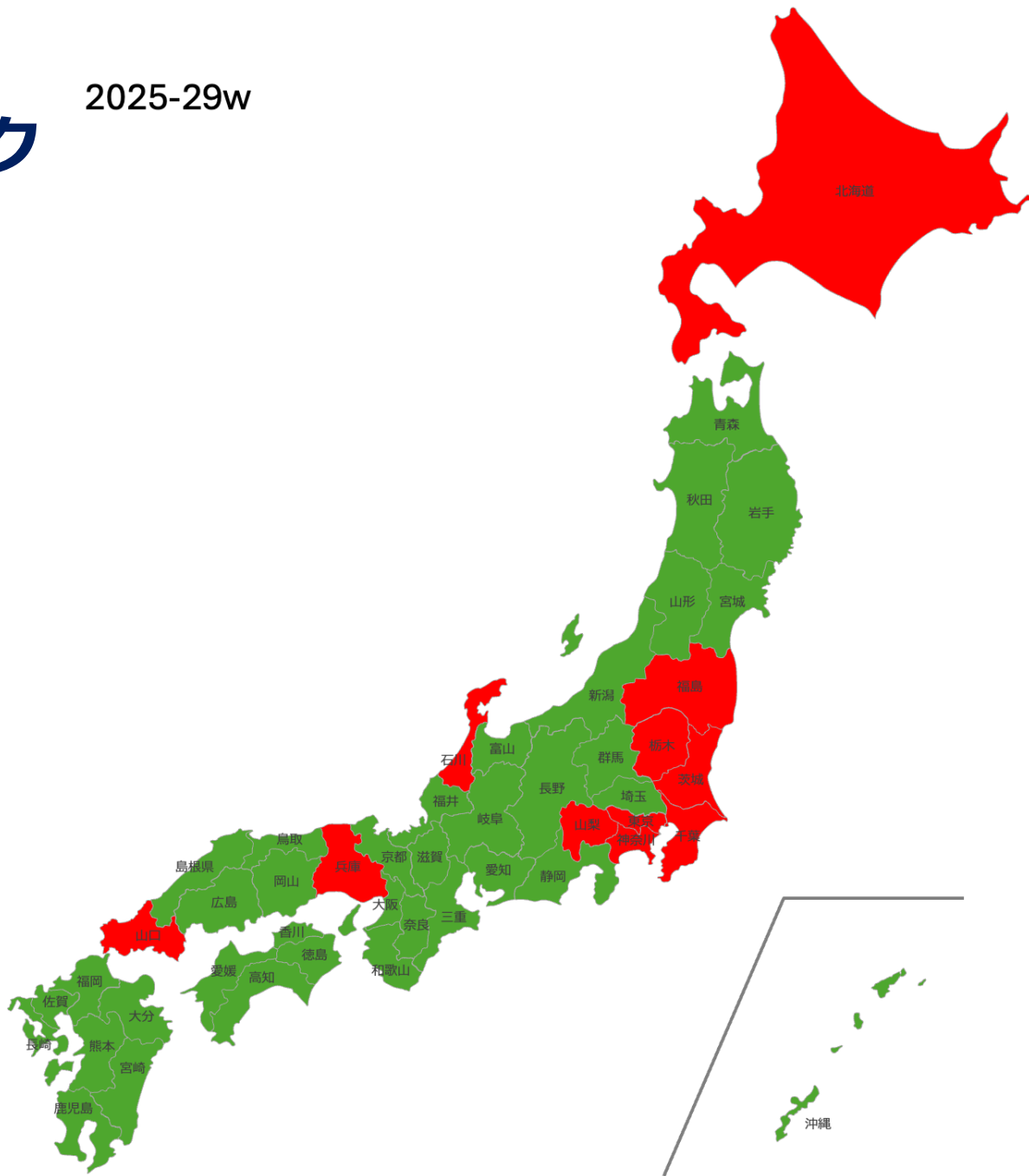
- 2020~2023年はCOVID-19流行対策の影響で百日咳患者届出数が激減した
- 2024年9月ごろから届出数が増加し、2025年は過去最大級の百日咳流行が発生した
- 2026年は2025年のピーク時に比べ、週あたり報告数は1/20程度にまで減少している<sup>3</sup>

# 都道府県別 百日咳届出数ピーク

2025-29w

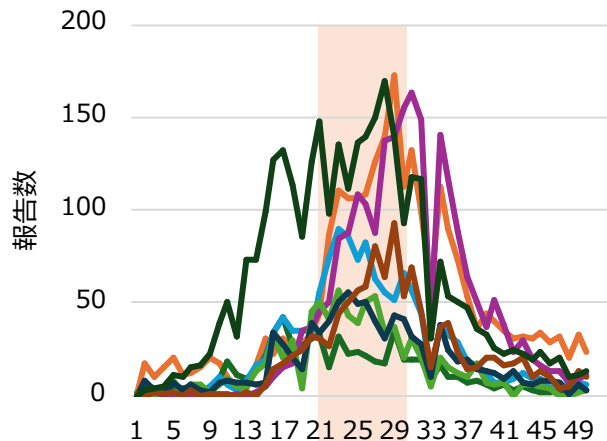
2025年第16週~第31週

※感染症発生動向調査週報  
(IDWR) 速報値を元に作成



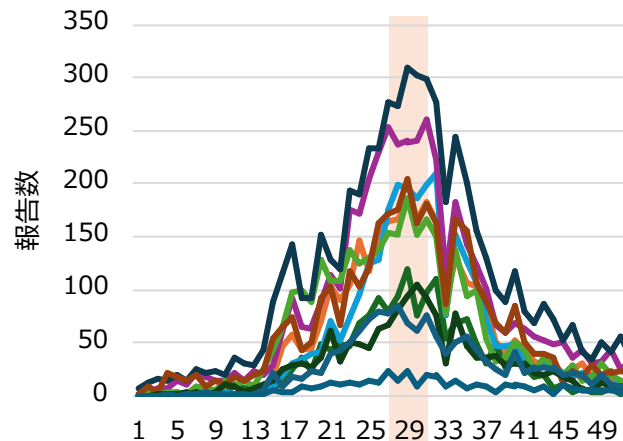
# 都道府県別の流行曲線2025

## 北海道・東北・新潟地区



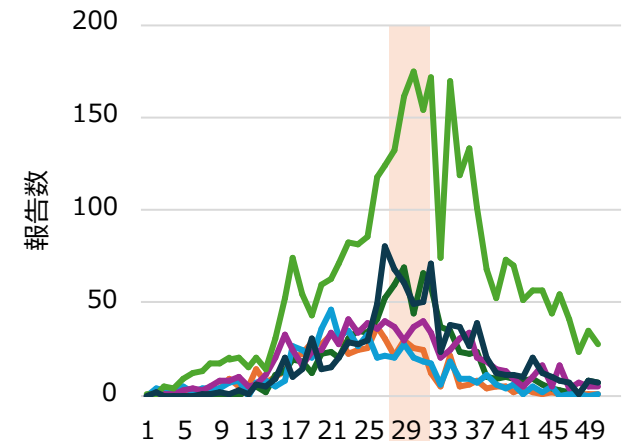
新潟・青森で増加が早い  
青森は第17週にピーク

## 関東・甲信静地区



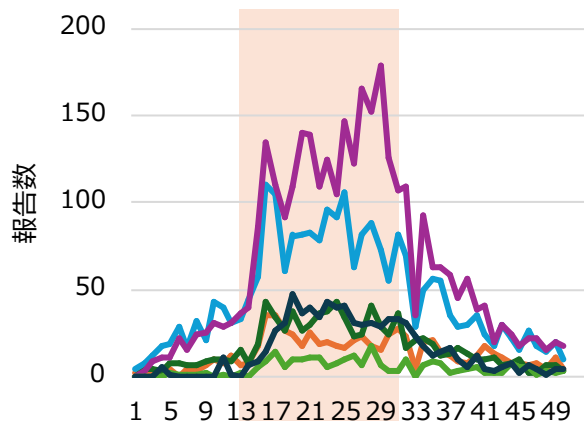
第29週前後に集積

## 東海・北陸地区



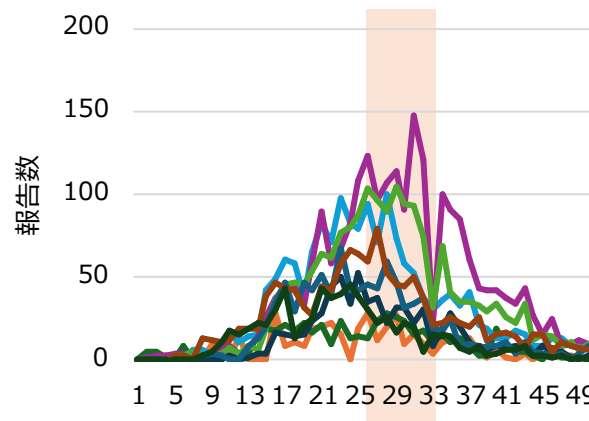
第29週前後に集積  
愛知では第34週まで報告が多い

## 近畿地区



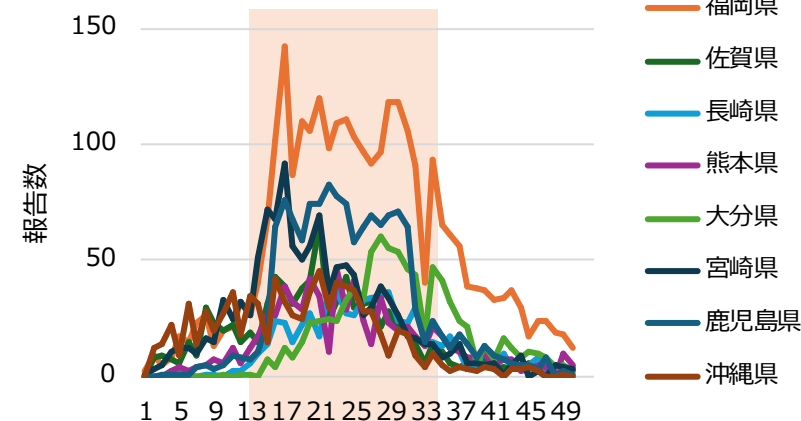
流行期間が長い（17週間）  
大阪は全国で最も早く第16週にピーク

## 中国・四国地区





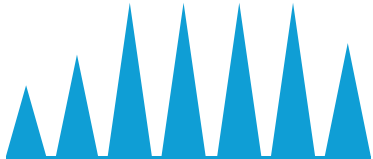


第29週を中心に集積  
広島ではやや遅く第31週にピーク

## 九州地区

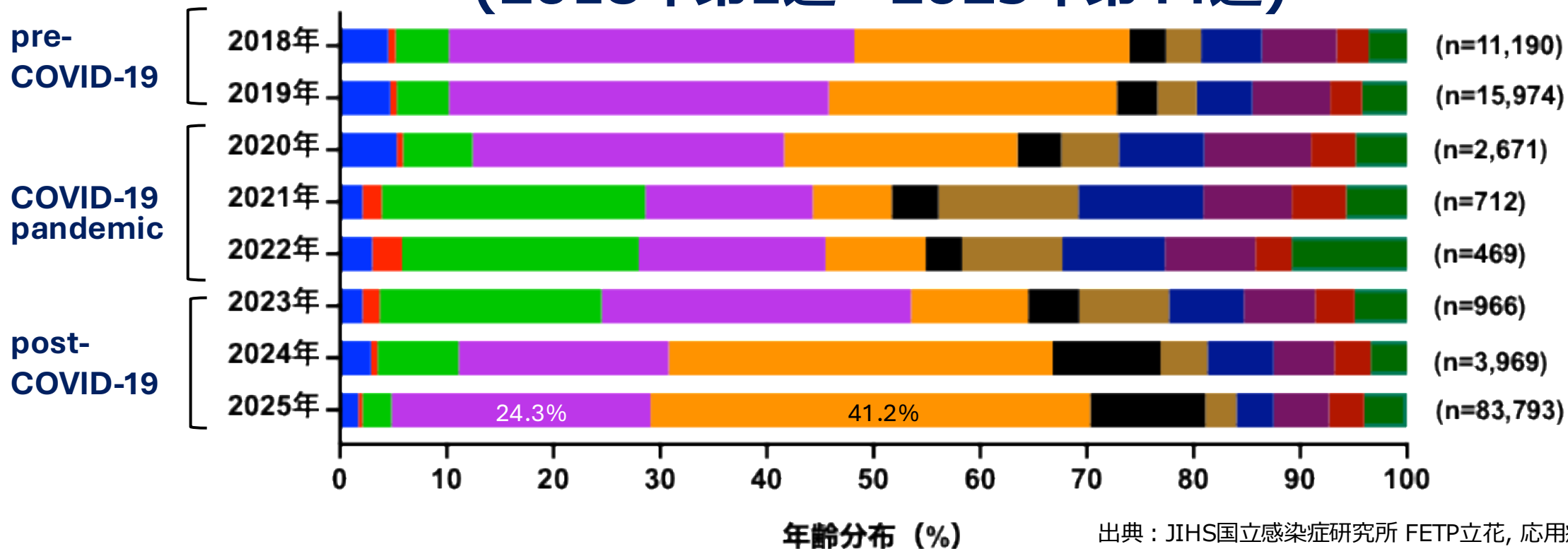


流行期間が長い（17週間）  
大分県（第28週）以外は第23週までにピーク

## 都道府県別の流行曲線タイプ2025

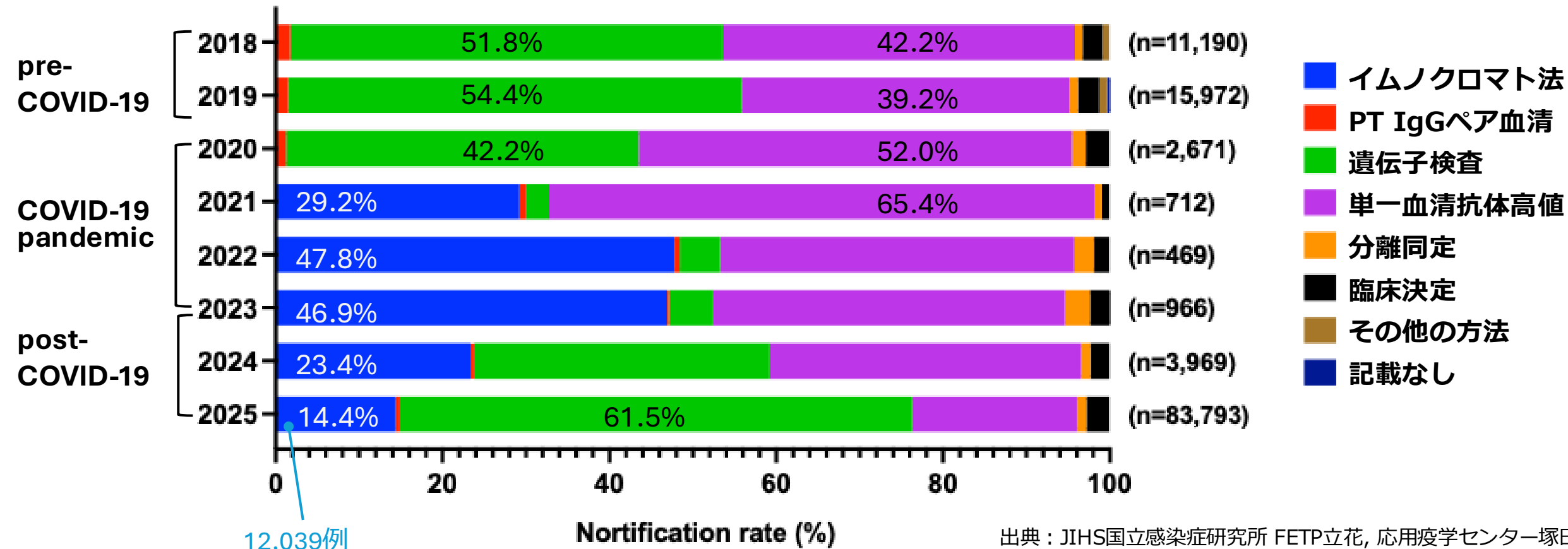
流行曲線タイプ	特徴	都道府県
 <p>single-point (early)</p>	<p>特定の時期に患者が集積 患者報告数のピーク時期が全国平均より早い</p>	<p>青森県、岩手県、秋田県、山形県、 福島県、福井県、滋賀県、高知県、 徳島県、佐賀県、熊本県、宮崎県</p>
 <p>single-point (standard)</p>	<p>特定の時期(第29週前後)に患者が集積 全国平均に近い</p>	<p>北海道、宮城県、茨城県、栃木県、 群馬県、石川県、埼玉県、東京都、 神奈川県、長野県、山梨県、 静岡県、愛知県、三重県、愛媛県、 岡山県、広島県、山口県、大分県</p>
 <p>intermittent</p>	<p>患者報告数の高低がリピート 明らかな流行ピークが分かりにくく、流行が断続的</p>	<p>奈良県、鳥取県</p>
 <p>continuous</p>	<p>患者報告数が増加後、プラトーに達する 流行期間が長い 患者報告数のピーク時期が全国平均より早い場合が多い</p>	<p>新潟県、富山県、千葉県、岐阜県、 京都府、大阪府、兵庫県、 和歌山県、島根県、香川県、 福岡県、長崎県、鹿児島県</p>
 <p>continuous (early)</p>	<p>患者数増加の立ち上がりが早い 患者報告数が増加後、プラトーに達する 一定期間流行があったのち急速に収束</p>	<p>沖縄県</p>

# 国内百日咳患者届出の年齢分布 (2018年第1週～2025年第44週)



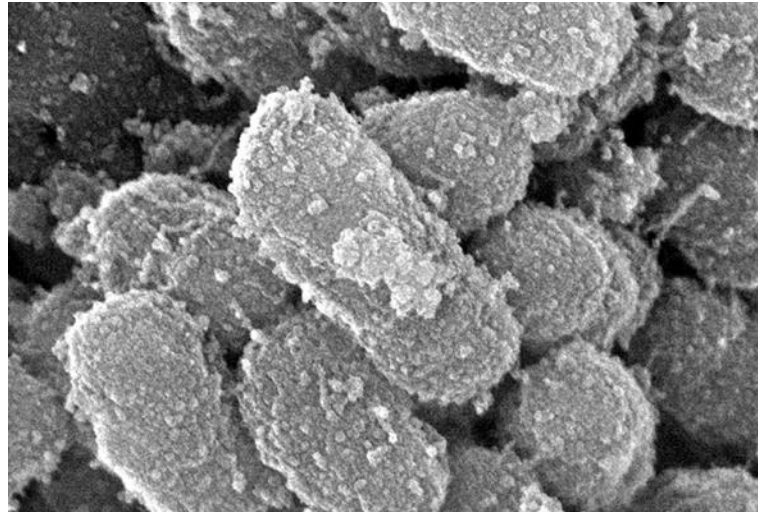
- post-COVID-19 (2024-2025年)は10～14歳の患者割合が急増している
- 重症化しやすい0～5ヶ月齢乳児の届出数が増加していることにも注意 (ただし全体に占める割合は低い)

# 百日咳患者届出の診断方法別割合 (2018年第1週~2025年第44週)



- pre-COVID-19は主に**遺伝子検査(LAMP法)**と**単一血清抗体高値**で診断されていたが、COVID-19 pandemic期（**百日咳非流行期**）は、2021年に保険収載された**イムノクロマト法**の利用が急増
- 2025年（**百日咳流行期**）はイムノクロマト法の割合が減少し、再び**遺伝子検査法**の割合が上昇

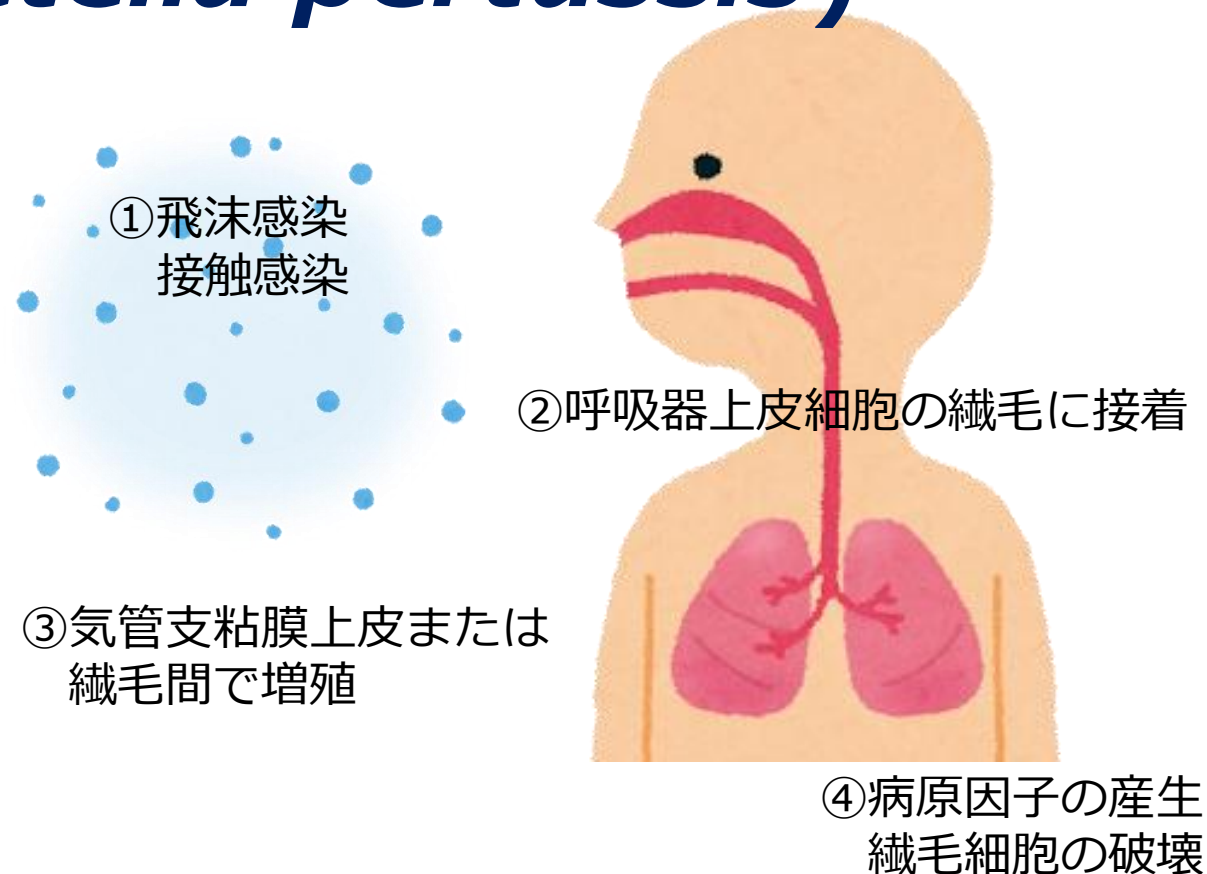
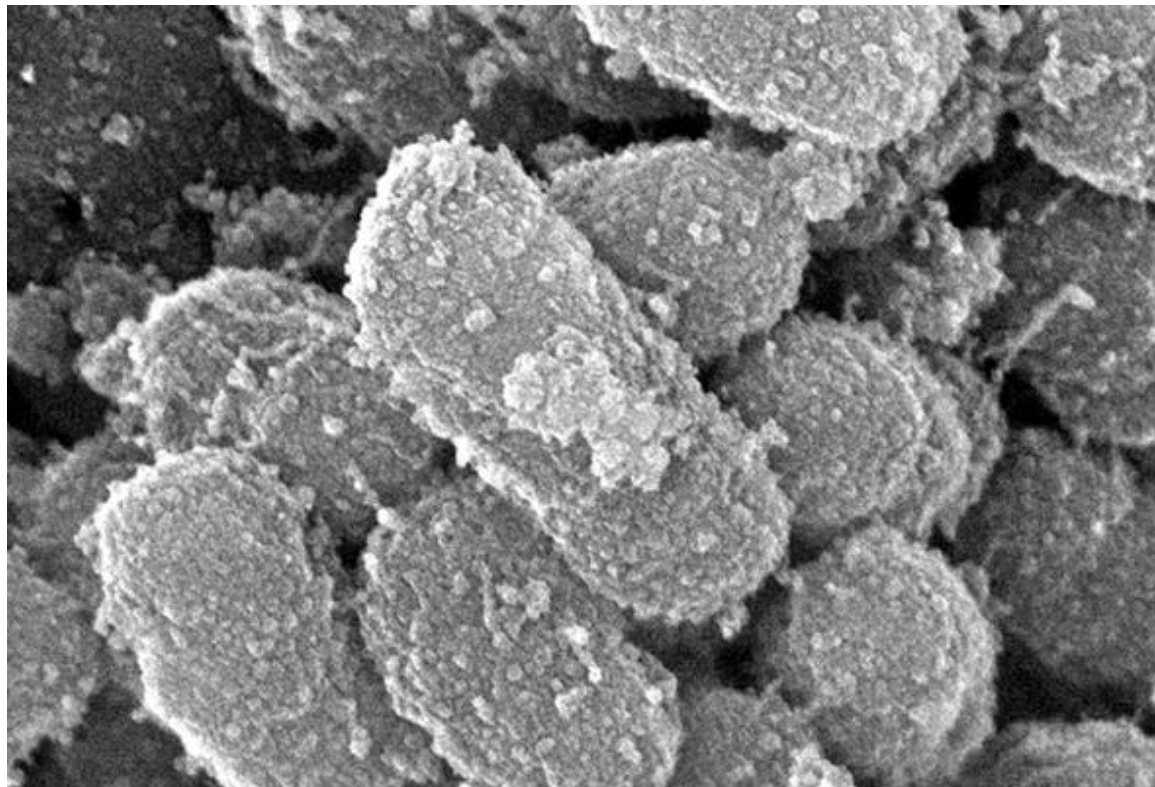
# 百日咳菌と病原体検査



0.5  $\mu\text{m}$

百日咳菌の電子顕微鏡写真

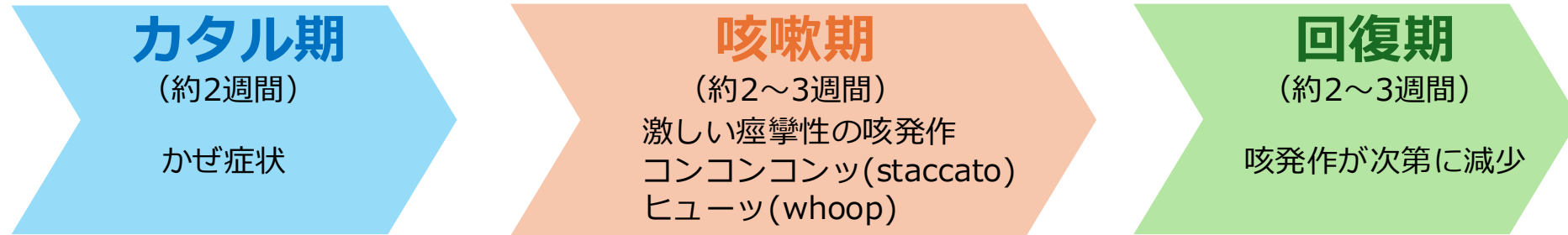
# 百日咳菌(*Bordetella pertussis*)



- グラム陰性の短桿菌で百日咳の原因となる病原細菌
- 様々な病原因子を産生する（百日咳毒素 **PT**, 繊維状赤血球凝集素 **FHA** など）
  - ➔ 百日せきワクチンの主要抗原にもなっている
- 百日咳菌の感染力は麻疹ウイルスと同様に非常に強く、家族内感染・集団感染を起こしやすい

# 百日咳の症状と経過

- 主な症状は**長期の咳**（遷延性咳嗽）であり，典型例では特徴的な痙攣性の咳発作を呈する



- 意外と(?)高熱が出ることは少ない
- 百日咳菌が産生する毒素の影響で、白血球（特にリンパ球数）が増加する
- 乳幼児（特に6ヶ月未満）は重症化しやすく、**2025年は複数の死亡症例が発生した**



赤ちゃんは特徴的な咳がなく、単に息を止めているような無呼吸発作からチアノーゼ、痙攣、呼吸停止と進展することもある

合併症として肺炎や脳症にも要注意

# 百日咳の予防と治療



## 予防

百日咳はワクチン予防可能疾患 (VPDs) の一つ  
→ **ワクチン接種が最も有効な予防法**

- 日本では定期接種で**生後2, 3, 4ヶ月**および**1歳半頃**に**合計4回接種**する  
ただし、**免疫持続期間は4~12年程度**と推定されている



3種混合ワクチン  
DPT  
(1981年~)

ジフテリア (D) ・ **百日咳 (P)**  
破傷風 (T)



4種混合ワクチン  
DPT-IPV  
(2012年11月~)

ジフテリア ・ **百日咳** ・ 破傷風  
不活化ポリオ (IPV)



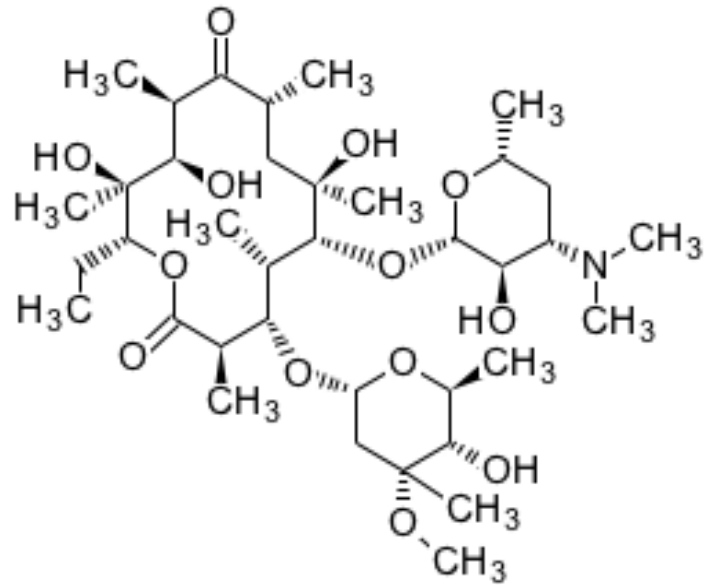
5種混合ワクチン  
DPT-IPV-Hib  
(2024年4月~)

ジフテリア ・ **百日咳** ・ 破傷風  
不活化ポリオ ・ ヘモフィルスb型 (Hib)

# 百日咳の予防と治療

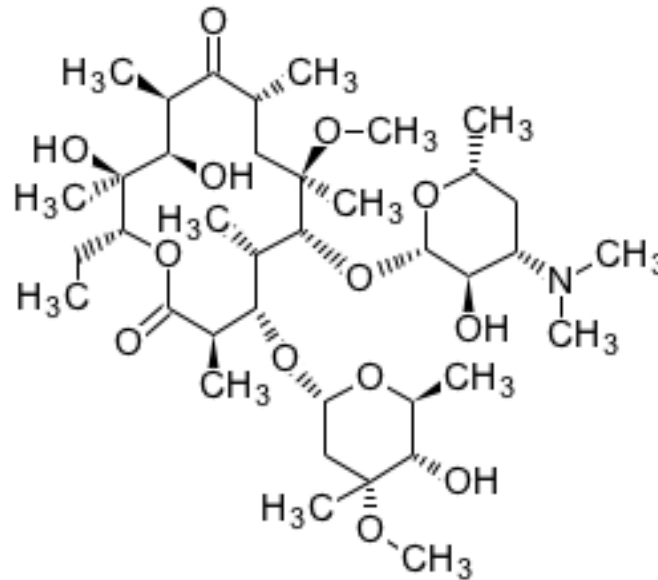
## 治療

第一選択薬はマクロライド系抗菌薬



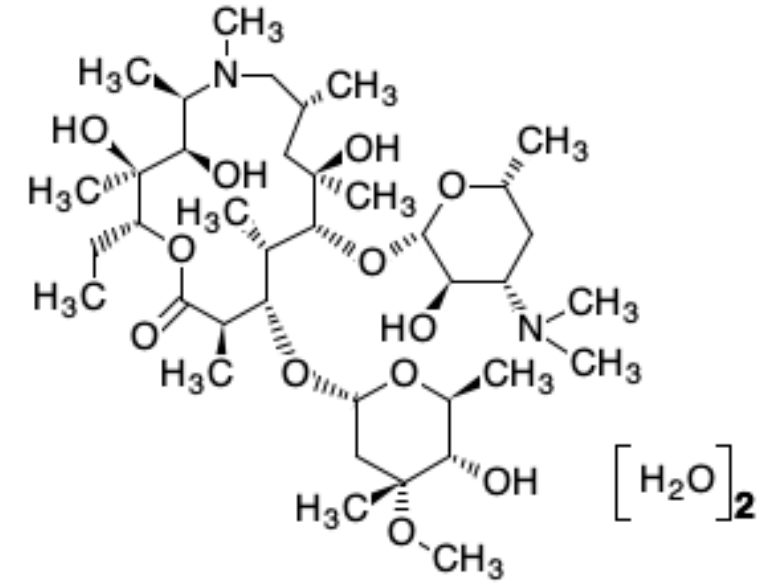
D00140

エリスロマイシン



D00276

クラリスロマイシン



D02134

アジスロマイシン

細菌リボソームの50Sサブユニット構成成分である23S rRNAに結合し、タンパク質合成を阻害する。細菌の増殖を抑制し、静菌的な作用を持つ

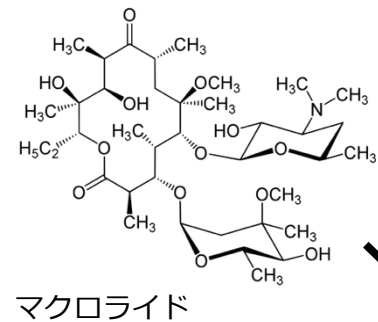
# マクロライド耐性百日咳菌

(macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, **MRBP**)

- 百日咳の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に対して耐性を示す百日咳菌  
一方、マクロライド感受性百日咳菌は **MSBP** と呼ぶ (macrolide-susceptible *B. pertussis*, MSBP)
- 1994年に米国アリゾナ州で **MRBP** が世界で初めて臨床分離された (US CDC- MMWR-1994)  
その後、世界的に散発的な検出報告はあったが大規模流行は発生していなかった
- **中国では2012年にMRBPが出現し、国内で急速に拡散**していった (Wang Z-AAC-2013)
- 日本でも **2018年に大阪府と東京都で1株ずつ分離**されたが、その後5年間は検出報告がなかった。

	BP616	BP625
分離地域	大阪府	東京都
患者	男児 2か月齢	男児 1か月齢
エリスロマイシンの 最小発育阻止濃度	>256 µg/mL	>256 µg/mL
遺伝子型	<i>ptxP1</i> -MT195	<i>ptxP1</i> -MT195

# MRBPの既知の耐性化機構は1つだけ

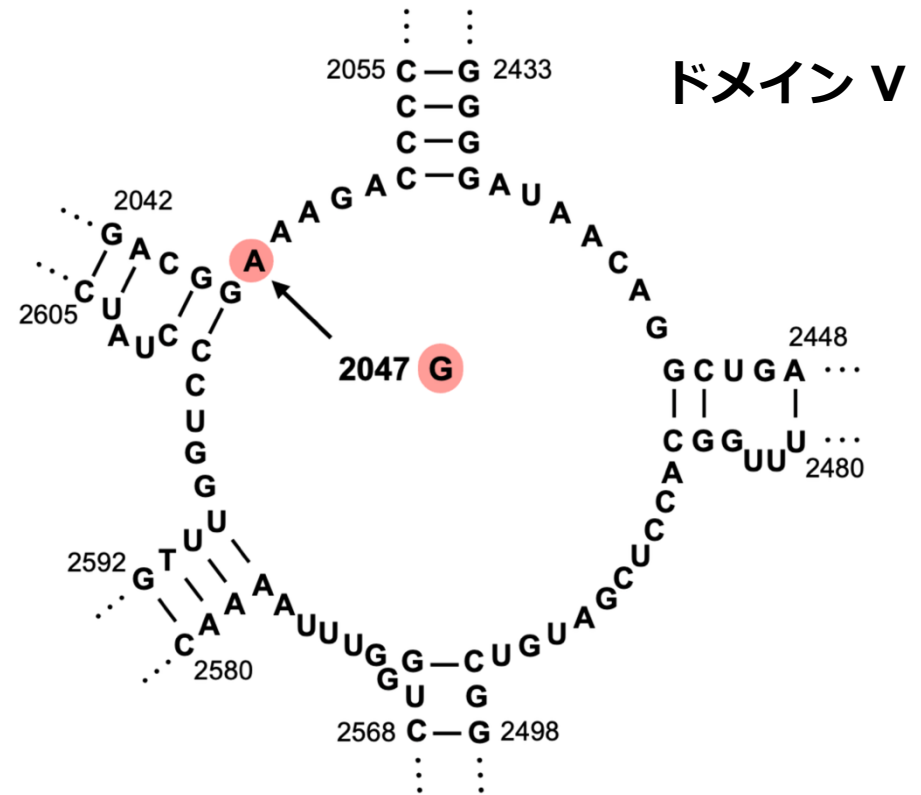
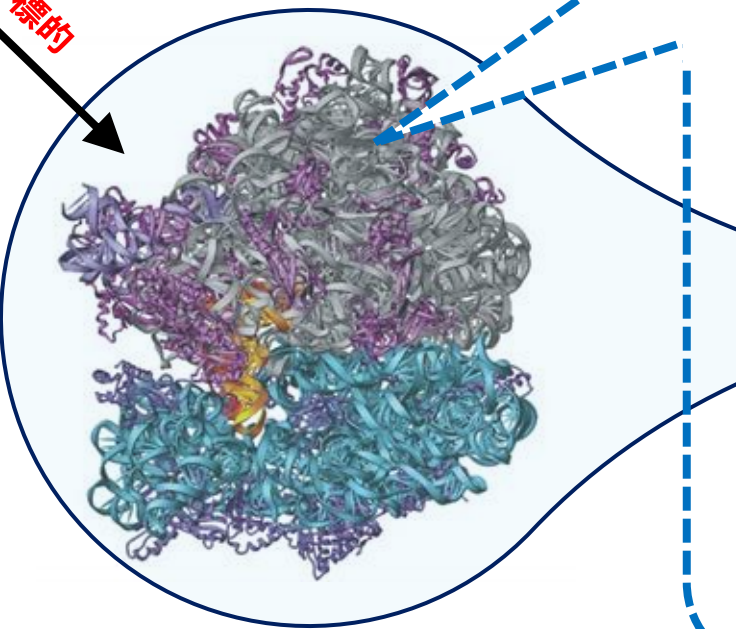


細菌のリボソーム  
(タンパク質合成の場)

標的

50Sサブユニット

30Sサブユニット



出典 : pdb.org (<https://www.pbs.org/wgbh/nova/photo51/pict-06.html>), 国立感染症研究所・細菌第二部

- **23S rRNA遺伝子のA2047G点変異**によりマクロライドに対して耐性化する
- 百日咳菌ゲノムには**23S rRNA遺伝子が3コピー**存在し、このうち1コピーでも変異が生じるとマクロライドに対して高度耐性を示す

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント①

菌培養・遺伝子検査ともにウイルス輸送溶液の検査後残液を用いた検査ができる

- 近年、病原体の検出に多項目PCR (FilmArray®, SpotFire®)を用いる医療機関が増えている
- 本検査系では鼻咽頭スワブをウイルス輸送液(Viral Transport Medium, VTM)に懸濁させ、DNA抽出に用いる
- VTMによっては百日咳菌が感受性を示す抗菌薬も含まれるが、輸送培地中に含まれる濃度では死滅せず、**むしろ抗菌薬・抗真菌薬が雑菌の生育を阻害して百日咳菌の分離を容易にする傾向が見られている**
- 検査まで1週間以上時間を要する場合は、冷凍保存した方がよい

製品名	含有抗菌薬・抗真菌薬
生理食塩液	-
Copan eSwab108SRL 小児用FLOQスワブ	-
シードスワブγ2号'栄研'	- (変法アミーズ培地)
Puritan UniTranz-RT	バンコマイシン、 <u>コリスチン</u> 、アンホテリシンB
Copan UTM	バンコマイシン、 <u>コリスチン</u> 、アンホテリシンB
BDユニバーサルバイラルトランスポート	バンコマイシン、 <u>コリスチン</u> 、アンホテリシンB
エルメックス ウイルス輸送培地	<u>ゲンタマイシン</u> 、ナイスタチン、アンホテリシンB

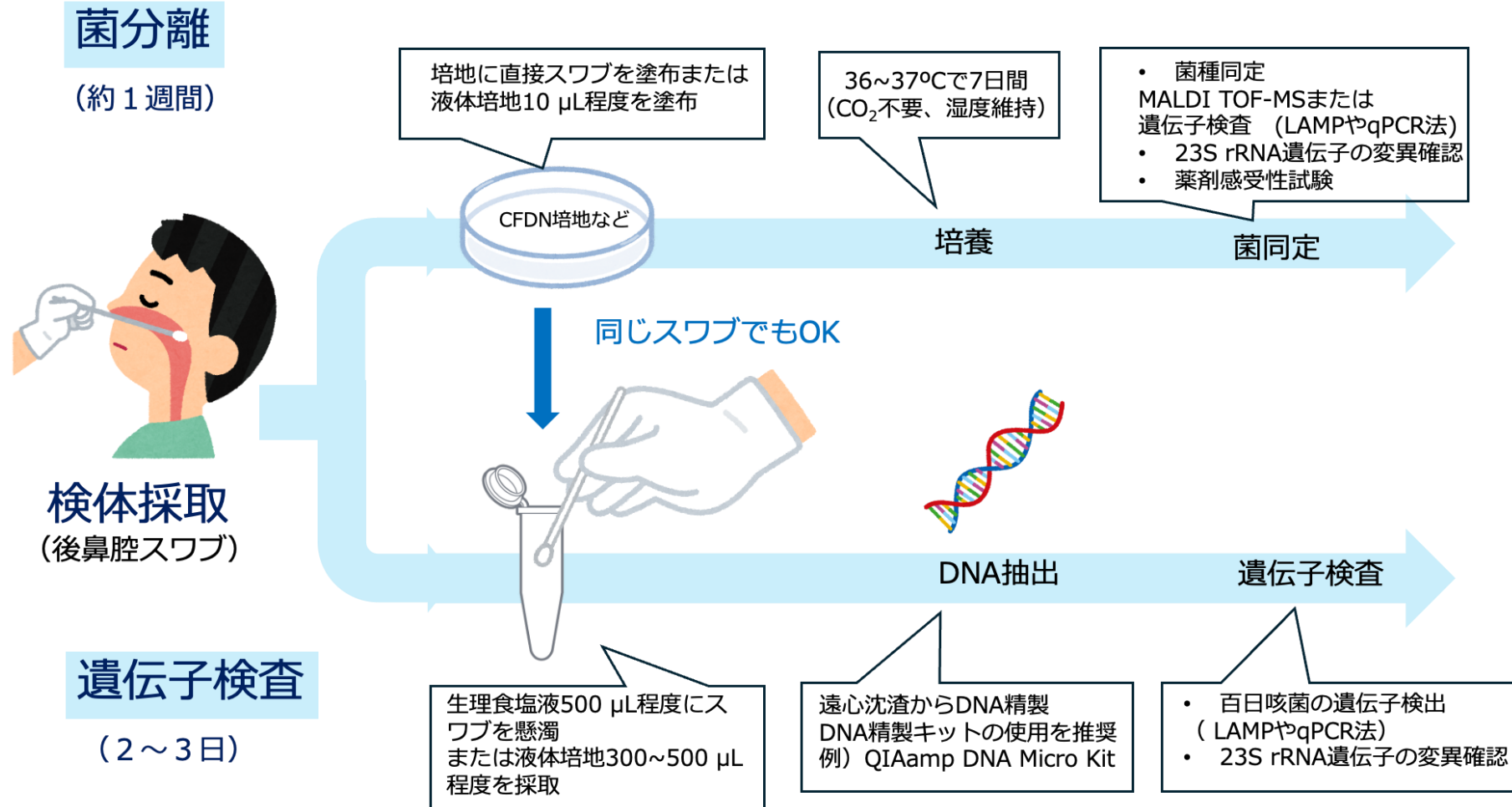


\*百日咳菌が感受性を示す抗菌薬を下線で示した

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント②

検査の進め方：菌培養と遺伝子検査を同時に進める



# マクロライド耐性百日咳菌の検査

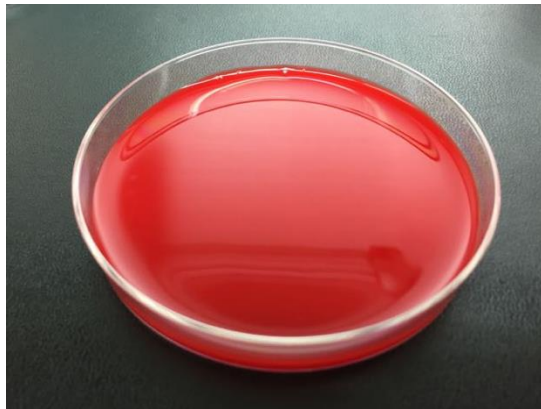
## ポイント③

菌分離：臨床検体の直接塗布は抗菌薬含有培地を使用する

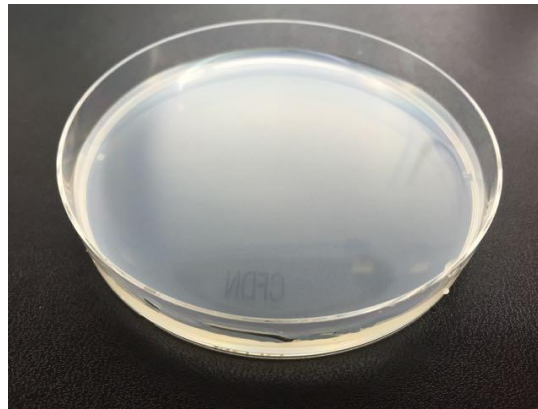
市販培地	販売	含有抗菌薬
Bordet-Gengou血液寒天培地 (BG培地)	極東製薬	-*
★ボルデテラCFDN寒天培地 (CFDN培地)	日研生物	4 µg/mL CFDN 8 µg/mL VCM

\*自家調製する場合は20~40 µg/mLのセファレキシン(CEX)を加える

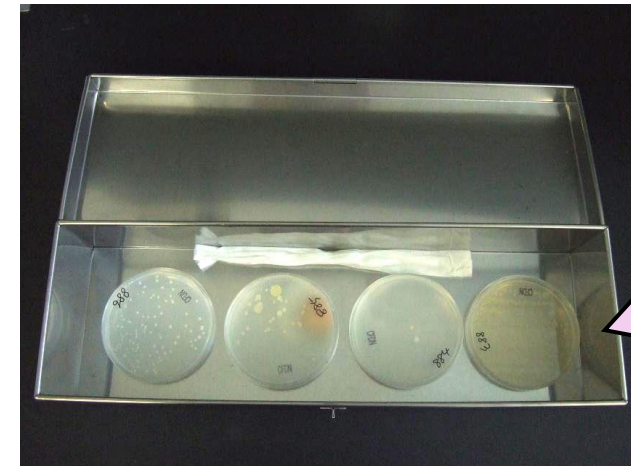
\*\*この他、自家調製ではRegan-Loweチャコール寒天培地(OXOID charcoal agar base)も使用することができる



BG培地



CFDN 培地



コロニー形成に  
4-5日かかる！

培養1-2日で生育  
したものは、  
百日咳菌ではな  
いと考える良い

■ 密閉容器に濡れたキムワイプを容器に入れるなど湿潤条件を保ち36~37°Cで7日間培養する

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント④

まずは遺伝子検査による百日咳菌感染の同定を行う

■ 4Plex qPCR法：百日咳菌、パラ百日咳菌、*Bordetella holmesii*、肺炎マイコプラズマの4菌種を鑑別する

反応組成 (Applied Biosystems装置の場合 ver.3.2)

2×Premix Ex Taq (#RR039A, Takara)	10.0 μL
Mixed primers and probes	2.0 μL
テンプレートDNA	2.0 μL
10×ROX reference dye I*	0.2 μL
DW	5.8 μL
Total	20.0 μL

\*50×ROX Dye IIと50×ROX Dye Iの1/5希釈 (10 × ROX Dye I) の蛍光値がほぼ同等

### PCR反応

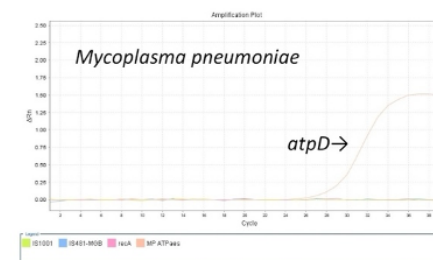
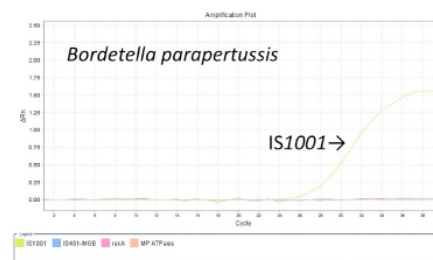
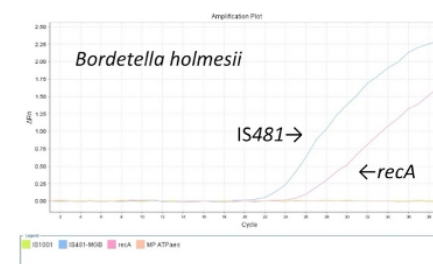
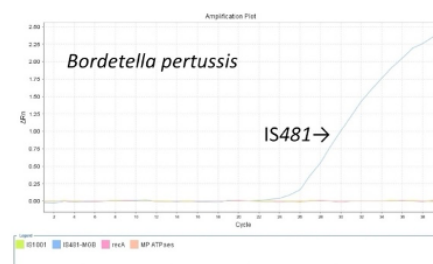
Stage 1 (Reps: 1)	95°C, 15 sec
Stage 2 (Reps: 40)	95°C, 3 sec; 60°C, 30 sec

陽性の目安 (QuantStudio5) 34-35 CycleまでにThreshold  $\Delta Rn=0.3$ を超えれば陽性と判定  
※IS481-FAMが非特異増幅する場合があります

※Roche LightCycler用キットでは組成が異なる

地方衛生研究所には無償でキットを配布しています

病原体 \ 標的遺伝子	IS481 (FAM)	recA (VIC)	IS1001 (NED or LC Cyan)	atpD (Cy5)
百日咳菌	+	-	-	-
パラ百日咳菌	-	-	+	-
<i>B. holmesii</i>	+	+	-	-
<i>M. pneumoniae</i>	-	-	-	+



# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント④

まずは遺伝子検査による百日咳菌感染の同定を行う

### ■ 百日咳LAMP法



栄研化学ホームページより引用  
<https://loopamp.eiken.co.jp/product/loopamp-ivd/bp.html>

### Loopamp 百日咳菌検出試薬キットD (栄研化学, #LMP542)

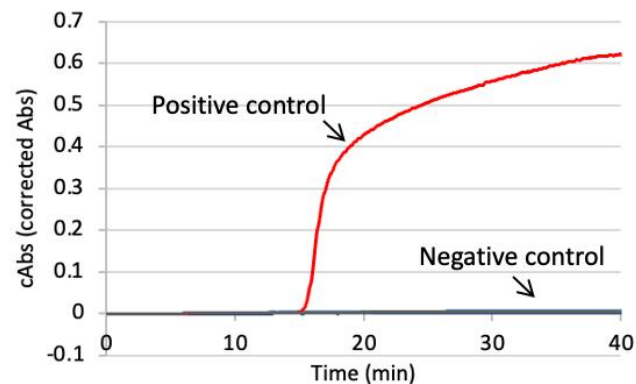
- 百日咳菌特異的な遺伝子配列(*ptxP*)をターゲットとする
- 最小検出感度：6.25コピー/アッセイ
- 対象検体：後鼻腔ぬぐい液\*

\*QIAamp DNA Micro Kit(QIAGEN)などで抽出したDNA溶液をサンプル溶液とする

#### <測定方法>

反応チューブ (CAP乾燥試薬)  
プライマーミックス dBP: 15  $\mu$ l  
サンプル溶液：10  $\mu$ l

反応：66°C, 40分間  
測定：リアルタイム濁度測定装置



### ■ FilmArray (bioMérieux)

「呼吸器パネル2.1」で百日咳菌(*ptxP*)?とパラ百日咳菌(*IS1001*)の識別検出が可能

### ■ SpotFire (bioMérieux)

「BioFire SpotFire Rパネル」で百日咳菌(*fim2*)とパラ百日咳菌(*IS1001*)の識別検出が可能

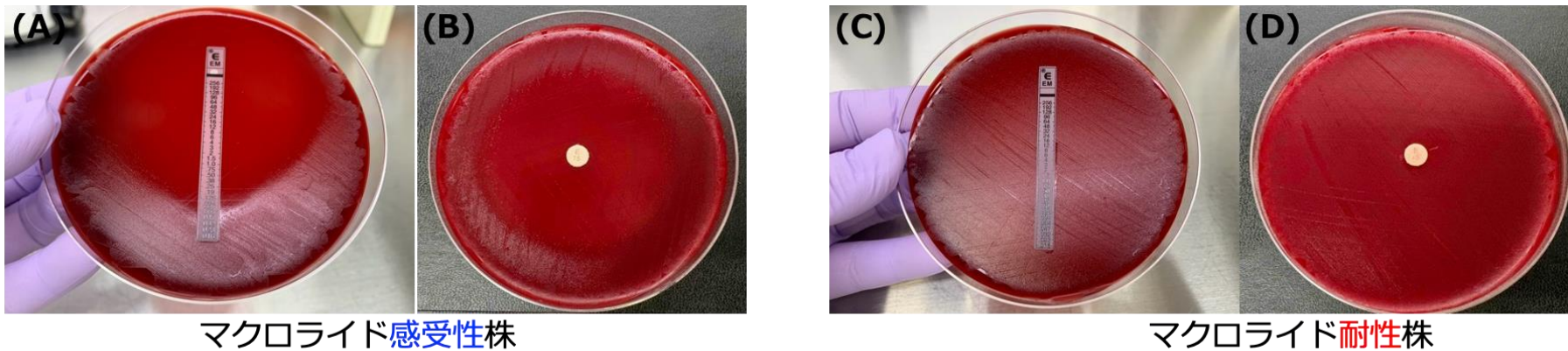
### ■ GENECUBE (極東製薬/東洋紡)

「ジーンキューブ百日咳」で百日咳菌とパラ百日咳菌の識別検出が可能 (QProbe法を利用)

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント⑤ マクロライド耐性の確認：薬剤感受性試験

- 百日咳菌の抗菌薬感受性はディスク拡散法(Disk Diffusion)や ETEST®を用いたMIC 測定により調べられる。いずれの方法においても、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: 臨床検査標準協会) または EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: 欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会) では**標準的な作業手順方法は定められていない**。また、各種薬剤の**ブレイクポイントの設定もない**ため、他施設の測定結果との比較は注意が必要である。
- ただし、23S rRNA 遺伝子にA2047G 変異を有するマクロライド耐性百日咳菌の場合、マクロライドに対して高度に耐性を示すため薬剤感受性試験では容易に結果を判別できる(下図)。



1. 培地は抗菌薬不含のBordet-Gengou血液寒天培地(BG)を使用
2. 菌株を生理食塩水に懸濁させ、0.5 マクファーランド濁度(McF)に調製
3. 滅菌綿棒等を用いて菌液を培地に均一に塗布する
4. 培地表面が乾いたら、EtestストリップをMIC値目盛を表にして培地に配置する
5. 好気条件下 36-37°C で 3-4 日間培養し、MIC 値エンドポイントを読み取る

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント⑤

### マクロライド耐性の確認：薬剤感受性試験

#### 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<sup>a</sup>）

Antimicrobial agent <sup>b</sup>	Number (%) of isolates with MIC (μg/mL)													Tohama I <sup>c</sup> MIC (μg/mL)
	<0.016	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	4	16	64	256	>256	
EM	5 (6.4)	5 (6.4)	4 (5.1)										64 (82.1)	0.047
CH	4 (5.1)	4 (5.1)	6 (7.7)										64 (82.1)	0.032
AZ	4 (5.1)	5 (6.4)	5 (6.4)										64 (82.1)	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

<sup>a</sup>23S rRNA gene sequence: 野生型 (A2047), 14株; 変異型 (A2047G), 64株

<sup>b</sup>EM, Erythromycin; CH, Clarithromycin; AZ, Azithromycin; TS, Trimethoprim/sulfamethoxazole; PP, Piperacillin; MC, Minocycline

<sup>c</sup>百日咳菌Tohama I株はマクロライド感受性株としてMIC値の比較のために記載した

出典：病原微生物検出情報(IASR) Vol.47, No.1 (No.551): 2026年1月号掲載

■ マクロライド系抗菌薬に対する感受性は二極化、TS/PP/MCには感受性を示していた

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント⑥ マクロライド耐性の確認：遺伝子検査 23S rRNA遺伝子のA2047G変異同定

＜適用対象＞ 分離菌株、臨床検体抽出DNA

### ■ 23S rRNA遺伝子のA2047G変異をサンガーシーケンス解析で同定する

(例) Wang Z et al, Clin Microbiol Infect. 2014; 20(11): O0825-30.

Primer	Primer sequence (5' to 3')	Product size
1505F	GGCACGAGCGAGCAAGTCTC	615 bp
2118R	TCTGGCGACTCGAGTTCTGC	

※PCRプログラムは非特異増幅を防ぐため「**タッチダウンPCR**」を推奨

**注意** 多くの細菌種でよく似た配列を持っていることに注意！

1. Blast検索等により、得られた**DNA塩基配列が百日咳菌由来**であることを確認する
2. MSBP, MRBPの23S rRNA遺伝子配列と比較して**SNP positionの変異**を確認する
3. SNP positionの**波形がAまたはG単一波形**であることを目視確認する

# マクロライド耐性百日咳菌の検査

## ポイント⑦

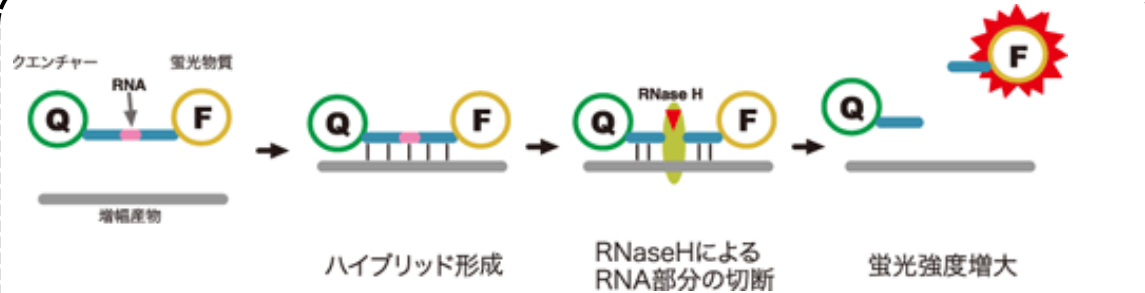
マクロライド耐性の確認：遺伝子検査 23S rRNA遺伝子のA2047G変異同定

<適用対象> 分離菌株

**注意** 臨床検体DNAには適用できません

### ■ 23S rRNA遺伝子のA2047G変異をA2047G-Cleave PCR法で同定する

<サイクリングプローブ法>



Takara-bioホームページより引用

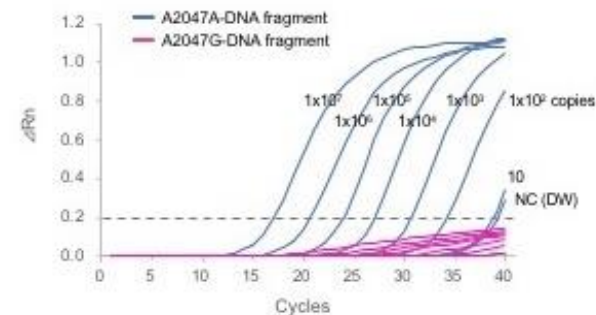
<https://www.takara-bio.co.jp/research/prt/h1-3a.htm>

- RNAとDNAからなるキメラプローブを使用
- RNase HはDNAとハイブリダイズしたRNAのみを加水分解する

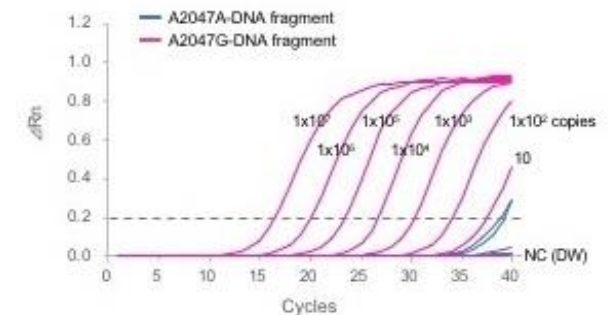
プローブ	配列	Quencher/Reporter
野生型検出プローブ	agacgg(A)aag*	5'-Eclipse/3'-FAM
変異型検出プローブ	gacgg(G)aag*	5'-Eclipse/3'-HEX

\*括弧内の塩基はRNAを示す

野生型の検出



変異型の検出



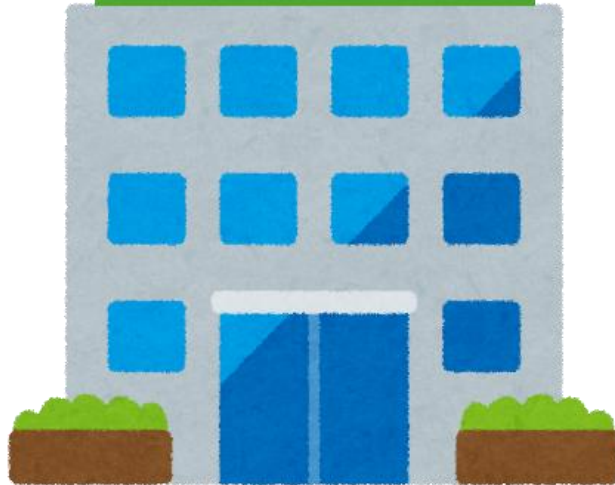
地方衛生研究所には無償でキットを配布しています  
(Applied Biosystems装置用のみ)

# マクロライド耐性菌の分布状況調査



いま、どれくらいの耐性菌がいるの？

感染研

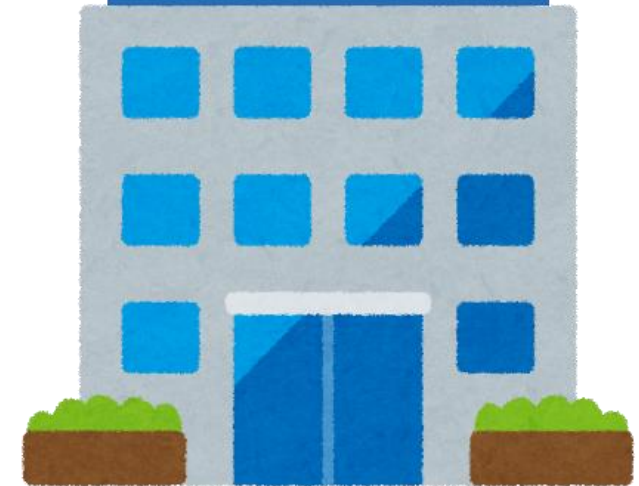


レファレンス試薬



- 菌種同定用リアルタイムPCR試薬キット
- マクロライド耐性遺伝子変異同定試薬
- レファレンスgDNA etc

地衛研



検査実績アンケート回答

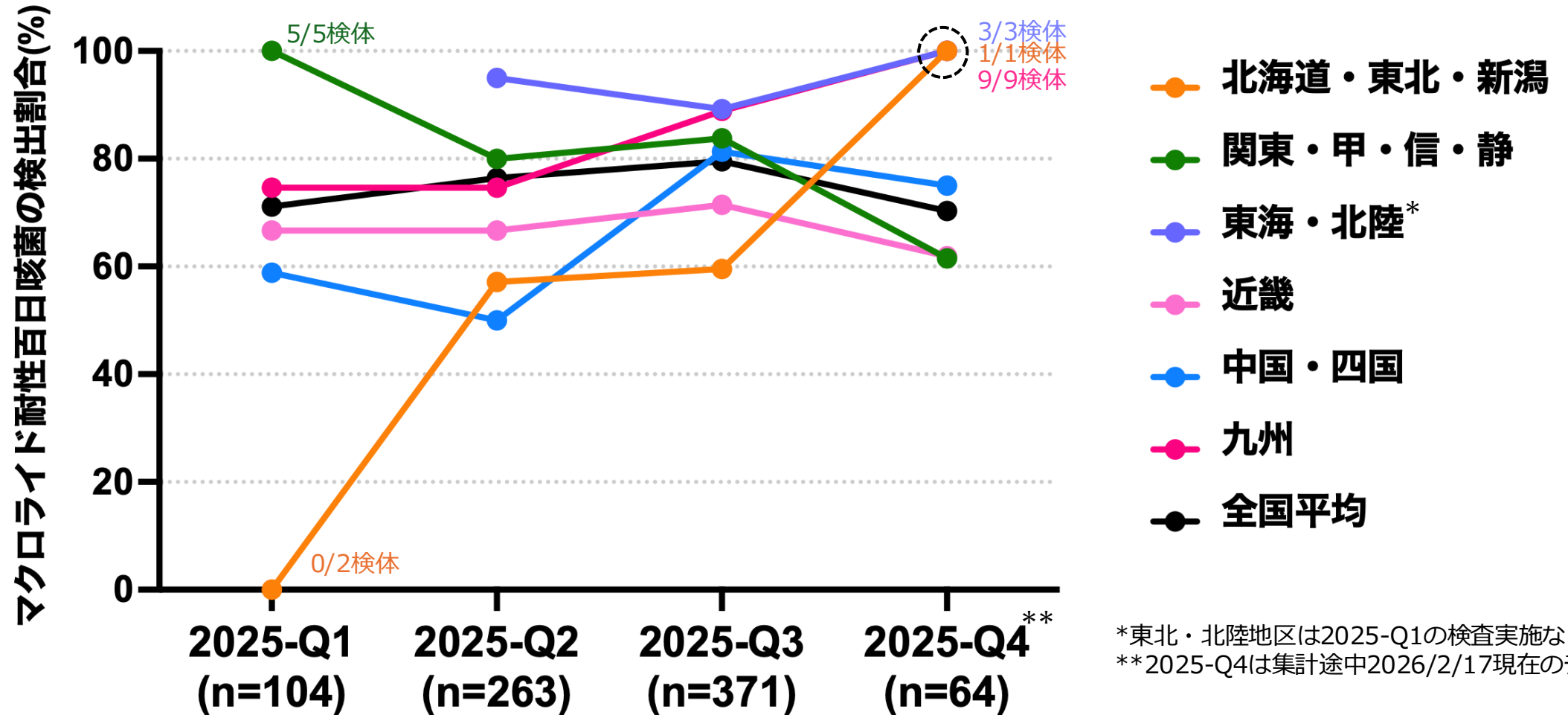


四半期に1度

地方衛生研究所：86ヶ所  
(2025年7月時点)

# マクロライド耐性菌の分布状況調査

➤ R7年度 厚労科研・レファレンス研究班、病原体検査体制訓練事業により  
地方衛生研究所にアンケートした結果の集計（臨床検体、分離菌株データの合算）



\*東北・北陸地区は2025-Q1の検査実施なし  
\*\*2025-Q4は集計途中2026/2/17現在のデータ

- 2025年流行の初期(2025-Q1)から既に耐性株検出率は71.2%と高い割合であった
- 最も百日咳報告数が多かった2025-Q3は全国平均で79.5%、年間を通して70~80%を推移

# まとめ

- COVID-19 pandemic明けの**2025年**は、**過去最大級レベルの国内百日咳流行**が発生した
- 2025年の流行では、主要な**患者年齢層**が（5-9歳から）**10-14歳**へシフトしていた
- 2018～2025年の主な届出診断根拠は**pre-COVID-19（遺伝子検査法、単一血清高値）** → **COVID-19 pandemic（イムノクロマト法、単一血清高値）** → **post-COVID-19（遺伝子検査法）** と変化
- 2025年の流行では、都道府県ごとに大きく **5つの流行曲線タイプ**に分けることができそう
- 百日咳の検査では、菌培養と遺伝子検査を同時に進める。**まずは遺伝子検査により百日咳菌感染の同定**を行う
- 百日咳菌のマクロライド耐性機構は、（現在のところ）**23S rRNA遺伝子のA2047G変異のみ**
- 百日咳菌感染株のマクロライド耐性は**①分離菌株の薬剤感受性試験、②分離菌株もしくは臨床検体DNAのサンガーシーケンス解析**で耐性変異の有無を確認する
- 2025年の流行では、**マクロライド耐性株の検出率**が流行初期(Q1)からすでに70%程度あり、年間を通して**70~80%**を推移していた

# 百日咳の検査に関する資料



## (1) 病原体検出マニュアル

| 5類感染症 全数把握

- 百日咳 第4.0版 (2024年3月改訂)

<https://id-info.jihs.go.jp/manuals/pathogen-detection/Pertussis20240327.pdf>



もしも違うことを書いていたら  
コッチの方が新しい情報です

- 付属資料 「(別冊) マクロライド耐性菌検査マニュアル初版」 (2026年1月版)

<https://id-info.jihs.go.jp/manuals/pathogen-detection/Pertussis-appendix-macrolide-resistance20260202.pdf>

## (2) 病原微生物検出情報 (IASR) 月報

<特集> 「百日咳 2025年11月現在」 Vol.47 No.1 (No.551) 2026年1月発行

<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/pathogens/vol47/551/vol.47-1-no551.pdf>

※特集関連情報11報、国内情報1報が百日咳関連の報告