

생후 6개월 미만의 영아에서 백일해에 대한 적극적인 감시활동: 2011-2013년 단일기관 연구

CHA의과대학 교 분당차병원 소아청소년과, 경기도 보건환경연구원 미생물분과*

한영익 · 최지연 · 이해원* · 이택진

Active Surveillance of Pertussis in Infants Under 6 Months of Age: A Single Center Experience from 2011 to 2013

Young Ik Han, M.D., Ji Yeon Choi, M.D., Hyewon Lee, M.S.*, and Teak-jin Lee, M.D.

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam
Division of Microbiology*, Gyeonggido Public Institute of Health and Environment, Suwon, Korea

Purpose: The objective of this study was to assess and investigate the epidemiology of pertussis in infants under 6 months of age.

Methods: A prospective study was conducted between October 1, 2011 and April 30, 2013 in CHA Bundang Medical Center, Seongnam, South Korea. Polymerase chain reaction (PCR) or culture was used to detect *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal aspirates from case patients who were hospitalized for acute lower respiratory tract infection (LRTI). In addition, multiplex real-time PCR assays were also performed to detect 6 etiologic viruses, including adenovirus, human metapneumovirus, influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and rhinovirus.

Results: Of the 79 enrolled case patients, whose median age was 2 months of age, the most common diagnoses uncovered in this study were acute bronchiolitis (60%) and pneumonia (28%). *B. pertussis* infection was found in 13 cases (16%), in which 7 (53%) was coinfecting with respiratory syncytial virus and 1 (7%) with influenza A virus. Of the 13 patients with *B. pertussis* infection, 6 (46%) were not vaccinated with the diphtheria, tetanus toxoid, and acellular pertussis vaccine, while 6 (46%) received 1 dose, and 1 (8%) received 2 doses.

Conclusion: *B. pertussis* infection was present in 16% of under 6 month-old infants, who were hospitalized for acute LRTI. Therefore, a nationwide epidemiological surveillance of pertussis, including institutions that cater to infants under 6 months of age is necessary and needed.

Key Words : Pertussis, Infants, Vaccination

서 론

*본 논문은 2011년 한국소아감염병학회 SK케미칼 L/S biz. 학술상의 지원에 의하여 이루어졌음.

접수 : 2014년 3월 14일, 수정 : 2014년 5월 13일

승인 : 2014년 5월 13일

책임저자 : 이택진, CHA의과대학교 분당차병원 소아청소년과

Tel : 031)780-3960, Fax : 031)780-5239

E-mail : bjloveu@lycos.co.kr

백일해는 가장 전염성이 강한 소아 감염성 질환 중 하나로 많은 합병증을 유발하고 나이가 어린 영아일수록 합병증 빈도와 사망률이 증가한다¹⁾. 백일해 발병은 미국에서 매년 인구 10만 명당 157명, 영국에서는 인구 10만 명당 230명 정도의 환자가 발생하였고 2년에서 5년

주기로 돌발 유행이 반복되고 있다. 최근 백신 접종률이 높은 국가에서도 소규모 백일해 유행이 지속적으로 발생하고 있다²⁾. 미국에서 지난 2004년 총 25,827건이 보고되어 1959년 이래 가장 많은 발생 수를 나타내기도 하였다. 국내에서도 1995년부터 최근까지 연간 10-20건 정도였던 백일해의 발생 수가 2009년 총 66건으로 증가 추세를 보이고 있다³⁾. 2009년 질병관리본부에 보고된 백일해 환자 중 1세 미만의 영아가 85.2%를 차지하였으며, 이 중 94%가 생후 6개월 미만의 어린 영아였다.

특히 생후 6개월 미만의 영아들에서는 특징적인 whooping이 없이 비전형적인 증상만 보이는 경우가 많은데, Nuolivirta 등은 최근 논문에서 급성 세기관지염으로 입원한 6개월 미만의 영아들에서 *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*)가 8.5% 확인되었으며 백일해 예방 접종을 하지 않은 하기도 감염으로 입원한 영아들을 대상으로 백일해를 반드시 고려해야 한다고 밝히고 있다⁴⁾.

이에 본 연구에서는 6개월 미만의 영아를 대상으로 백일해에 대한 보다 적극적인 감시활동이 절실하다고 판단되어, 이러한 감시활동의 일환으로 지역병원을 중심으로 기초적인 역학조사를 시행하였다.

대상 및 방법

CHA의과학대학교 분당차병원에 내원한 진찰 당시 콧물, 코막힘, 기침 등의 호흡기계 증상을 보이는 생후 6개월 미만의 영아들 중 급성 세기관지염, 급성 기관지염, 폐렴, 백일해양 증후군 등 하기도 감염 질환으로 입원한 환아들을 대상으로 2011년 10월부터 2013년 4월까지 전향적인 연구가 실시되었다.

급성 세기관지염 및 급성 기관지염은 콧물과 기침을 보이면서 흉부함몰이나 청색증이나 빈호흡(분당 40회 이상)이 나타나거나 무호흡(20초 이상)이나 천명이나 수포음이 있는 경우 중 두 가지 이상이 나타나는 경우로 정의하였다. 폐렴은 흉부방사선검사서 폐 침윤이 관찰된 경우로 정의하였다. 백일해양 증후군은 발작적 기침이나 흡기 시 '흡' 소리가 나거나 기침 후 구토 증상 중 한 가지

이상 보이는 경우로 정의하였다. 기관지이형성증, 만성 기도질환, 연하곤란, 영아영축, 선천성 근병증 등의 기저질환이 있는 영아는 제외하였다.

1. 검체 채취 및 검사의 시행

대상자의 인구학적 정보 및 임상적 특성을 의무기록을 통하여 조사하였으며 *B. pertussis* 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 및 배양검사, 7종의 호흡기바이러스 다중역전사 중합효소연쇄반응(multiplex reverse transcriptase-polymerase chain reaction, multiplex RT-PCR), *Mycoplasma pneumoniae*에 대한 혈청학적 검사 결과 등을 비교 분석하였다. 본 연구는 CHA의과학대학교 분당차병원 의학연구 윤리심의 위원회로부터 승인 받았으며(BD2011030), 연구에 포함된 모든 대상자의 보호자로부터 본 연구 참여에 대한 동의서를 받았다.

B. pertussis PCR과 배양 검사는 내원 48시간 이내에 대상자로부터 비인두 흡인법을 이용하여 검체를 채취한 후 경기도 보건환경연구원으로 이송하여 검사하였다. 비인두 흡인법의 경우 영아용 영양도관을 비강을 통해 후인두까지 넣고 흡인한 다음 생리식염수 2 mL로 도관을 세척 후 함께 검체 용기에 모았다. 검체 채취 후 약 1 mL의 검체는 따로 가능한 신속하게 아이스박스를 이용하여 검체를 경기도 보건환경연구원 검사실로 이송하였다. 이송 전 검체는 영하 20도 이하로 냉동 보관하였다. PCR 검사는 QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany)를 사용하여 DNA를 추출하고 BP1 (5'-GATTC AATAGGTTGTATGCATGGTT-3')/BP2 (5'-TTC AGGCACACAAACTTGATGGGGG-3')를 사용하여 *B. pertussis*의 inverted repeating sequence (IS481, 238 bp)를 증폭한 후, 증폭된 DNA 절편은 1% agarose gel에서 분리시킨 후 ethidium bromide로 염색하여 확인하였다. 그리고 나머지 비인두 흡인물 검체로 respiratory syncytial virus, adenovirus, metapneumovirus, rhinovirus, parainfluenza virus, influenza A, B virus의 호흡기 바이러스들에 대한 multiplex RT-PCR 검사를

진단검사의학과에서 Seeplex[®] RV 7 Detection (Seegen, Seoul, Korea)를 사용하여 시행하였다.

2. 자료 분석

백일해 환자군과 비백일해 대조군의 역학적 및 임상적 특성들을 비교하고, 비모수적인 통계적 방법을 사용하였다. 각 변수는 중앙값(범위)으로 표시하였다. 통계분석은 SPSS software (version 18; IBM Corp., Somers, NY, USA)를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우에 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 인구학적 특징

입원한 대상 환아는 총 79례였으며 환아의 연령 분포를 보면 생후 2개월이 22례로 가장 많은 분포를 보였으며 연령 중앙값은 2개월이었다. 대상 환아 중 중환자실 입원은 11례(14%)이었고 집중 치료실 입원 기간의 중앙값은 6일이었다(Table 1).

대상 환아 79례에서 확인된 병원체로 respiratory syncytial virus는 55례(70%)이었고 *B. pertussis*는 13

Table 1. Characteristics of Infants Aged Under 6 Months Hospitalized for Acute Lower Respiratory Tract Infection

Characteristics	Total (N=79) (%)
Age (month)	
Median	2
Range	0-5
Male (%)	50 (63)
Duration of hospitalization (day)	
Median	5
Range	3-13
Diagnosis on admission	
Acute bronchiolitis (%)	48 (60)
Pneumonia (%)	22 (28)
Pertussis like syndrome (%)	9 (12)
Intensive care treatment (%)	11 (14)
Duration of intensive care (day)	
Median	6
Range	2-11

례(16%)이었고 influenza A virus, rhinovirus, parainfluenza virus는 각각 3례(3%)이었다(Table 2).

2. 백일해 양성률

*B. pertussis*가 확인된 증례 수는 총 13례(16%)였으며 모두 *B. pertussis* PCR 검사에서 양성이었다 백일해 배양 검사는 음성이었다. *B. pertussis*가 확인된 환아의 연령 중앙값은 2개월이었다. 대상 환아 중 집중 치료실 입원은 3례(23%)이었고 집중 치료실 입원 기간의 중앙값은 5일로 호흡기계 증상을 보이는 6개월 미만 전체 영아들과 비교하였을 때 유의한 차이가 없었다. *B. pertussis*가 확인된 13례 중 급성 세기관지염은 9례(69%)이었고 폐렴은 3례(23%)이었고 백일해양 증후군은 1례(8%)로 호흡기계 증상을 보이는 6개월 미만의 전체 대상과 유의한 차이가 없었다. *B. pertussis*이 확인된 13례 중 7례(53%)에서 respiratory syncytial virus가, 1례(7%)에서 influenza A virus가 확인되었다. 그리고 동시에 확인된 바이러스의 종류에 따른 임상양상 차이는 없었다.

백일해 환자군과 비백일해 대조군을 비교하였을 때 입원 평균 기간이나 중환자실 입원하는 환아 수나 중환자실 평균 입원 기간 등에서 차이가 없었다.

연구 기간 동안 *B. pertussis*가 확인된 환아가 2011년 10월에 1례, 11월에 3례, 12월에 2례 발생하였고 2012년 1월에는 1례, 2월에 4례, 6월에 1례 발생하였고 2013

Table 2. Organisms Detected in 79 Infants with Acute Lower Respiratory Tract Infection between October 2011 and April 2013

Organism	N (%)
Respiratory syncytial virus*	55 (70)
<i>Bordetella pertussis</i> [†]	13 (16)
Influenza A virus*	3 (3)
Rhinovirus*	3 (3)
Parainfluenza virus*	3 (3)

*Multiplex real-time PCR assays were performed to detect 6 etiologic viruses, including adenovirus, human metapneumovirus, influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and rhinovirus.

[†]Polymerase chain reaction or culture was used to detect *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal aspirates from patients.

년 2월에 1례 발생하였다. *B. pertussis*가 확인된 13증례 중 디프테리아, 파상풍 및 개량 정제 백일해 사백신(diphtheria and tetanus toxoids with acellular pertussis components, DTaP) 접종력 없는 증례는 6례(46%)이었고 DTaP 백신 1회 접종한 증례는 6례(46%)이었고 DTaP 백신 2회 접종한 증례는 1례(8%)이었다. *B. pertussis*가 확인된 환자의 DTaP 백신 접종력에 따른 임상양상 차이는 없었다.

고 찰

미국에서 1990년부터 2010년까지 백일해 발병률을 조사한 결과 2000년 초부터 증가되었고 2004년도에 정점을 이루었다. 2008년과 2009년에는 전체 백일해 환자의 60%가 6개월 미만의 영아에서 발생하였다. 2012년 1월 1일에서 6월 16일까지 미국 워싱턴에서 *B. pertussis*가 2,520명에서 확인되었고 인구 10만 명당 13.3명이었다. 그 중 1세 미만의 영아는 155명이었고 그 중 입원한 영아는 34명(21.9%)이었다. 특히 입원한 1세 미만의 영아 중 14건(41.2%)이 2개월 미만의 영아에서 발생하였다⁵⁾.

2010년 유럽에서 *B. pertussis*가 확인된 경우가 15,749건이었고 인구 10만 명당 3.7명이었다. 1세 미만의 영아의 경우 757명으로 인구 10만 명당 15건이었다. 입원 환자 중 *B. pertussis*가 확인된 경우가 1,278명으로 인구 1,000명 당 87명이었고, 이 중 447명(35%)이 1세 미만의 영아였다⁶⁾. 2011년 영국에서 *B. pertussis* 확인된 경우가 1,112건이었고 인구 10만 명당 2.01명이었다. 3개월 미만의 영아의 경우 183명으로 인구 10만 명당 103건 이었다⁷⁾.

국내에서 백일해 접종을 시작한 이후에 1970년대 백일해 발병률은 인구 10만 명당 10명 이하, 사망률도 인구 10만 명당 0.1명 이하로 감소하였고 1980년대 백일해 예방 접종률은 90%로 증가하였다. 질병관리본부에 의하면 2001년에서 2008년까지의 기간 중에는 연간 평균 11.5명의 백일해 확진 환자가 보고되었으나 2009년도 66명, 2010년도 27명, 2011년도 97명, 2012년도 134명 등

으로 보고되었다⁸⁾. 국내 소아 백일해에 관련되어 문헌 고찰을 해보면 Yoo 등은 2000년도 서울의 1개 대학병원에 입원한 1주일 이상의 심한 백일해양 기침 증상을 보이는 환자 49명 중 10명이 PCR 검사에서 *B. pertussis*가 확인되었고 이 중 4개월 미만의 환아가 80%를 차지하였다고 밝히고 있다⁹⁾. 그리고 Lee 등은 2008년도 천안 지역의 1개 대학병원에 호흡기 증상으로 입원하거나 외래 진료를 받은 118명의 환자 중 10명이 PCR 검사에서 *B. pertussis*가 확인 되었고 이 중 9명이 3개월 미만의 영아였다고 보고하였다¹⁰⁾. 또한 Kim 등은 백일해로 확진된 3개월 미만의 영아 중 20%만이 전형적인 백일해 증상을 보였으며 따라서 DTaP 백신 접종력이 없는 영아들에서 백일해 가능성을 반드시 염두에 두어야 하고 적극적인 검사가 필요하다고 밝히고 있다¹¹⁾. 이외에도 2009년도와 2012년도 상반기에는 일부 지역 학교를 중심으로 소규모 돌발 유행 사례가 보고되기도 하였다¹²⁾.

이와 같은 백일해 발생 증가의 이유 중 하나는 백일해 예방접종의 안정성 및 효능에 대한 연구 결과들이 언론 보도를 통해 연구자나 의사뿐만 아니라 일반인들에게 자주 소개되어 백일해 백신뿐만 아니라 백일해에 대한 인식이 높아졌기 때문이다¹³⁾.

또한 백일해 진단에 PCR 사용 증가가 백일해 발병률의 증가에 기여하였다¹⁴⁾. 캘리포니아에는 2010년도부터 PCR 사용이 증가되어 백일해 발병률을 2005년도와 2010년도를 비교하면 확연히 증가되었다. 하지만 개발도상국에서는 백일해 감염 진단이 PCR 검사가 아닌 의사가 환자의 임상 양상에 따라 진단하므로 큰 변화가 없었다¹⁵⁾.

현재 사용되는 DTaP 백신이 디프테리아, 파상풍, 및 전세포 백일해 사백신(diphtheria and tetanus toxoids with whole cell pertussis components, DTwP)에 비해서 면역원성이 떨어진다는 사실이 백일해 발병률 증가에 영향을 끼친다고 고려할 수 있다¹⁶⁾. 1990년대에 독일, 영국, 세네갈 등에서 시행된 연구들에 따르면 DTwP 백신이 DTaP 백신에 비해서 효능이 우수하다고 주장하였다¹⁷⁻²¹⁾. 또한 2010년도 캘리포니아에 백일해 유행이 있었는데 DTaP 백신을 모두 접종한 소아에서도 발병률이

높았다. 이와 같은 이유로 DTaP 백신 면역력의 쇠퇴를 고려할 수 있다고 보고하였다²²⁾.

마지막으로 *B. pertussis* 유행 균주에 유전적 변이가 발생하여 기존 백신의 방어 영역을 벗어나는 변이 균주가 유행하는 것이 백일해 발병률의 증가의 원인으로 고려할 수 있다. 실제 많은 해외 보고 사례에 따르면 현재 유행 균주들은 백신으로 사용되는 균주와는 다른 항원 결정기 유전자를 가지는 것으로 알려지고 있다. 이러한 변이 유형은 현재 면역도 90% 이상인 선진국에서 백일해 발병증의 주요 원인으로 추정되고 있다²³⁻²⁵⁾. 네덜란드에서 발표된 논문에는 유전적 변형이 예방접종의 실패를 유발한다고 하였다²⁶⁾. 만일 DTaP 백신의 효과가 *B. pertussis*의 유전적 변이로 인해 감소되었다면 과거 15년간 단일 항원만이 포함된 백신을 사용한 덴마크에서 가장 먼저 백일해 환자가 증가했을 것이나 아직 이러한 징후는 보고된 바 없다.

이와 같은 백일해 증가에 대한 대책으로 DTaP 백신을 가능한 최대한 활용하는 방법이 강구되고 있다. 6개월 미만 영아의 백일해 감염의 주된 원인인 성인들 특히 부모들의 추가 백일해 예방 접종이 필요하다²⁷⁾. 영국에서 백일해로 입원한 영아의 50%가 가족에 의해서 감염된 것이었다²⁸⁾. 또한 산모에 대한 백일해 예방 접종도 영아의 백일해 예방에 가능한 전략이다. 일부 논문에서 산모에게 백일해 예방 접종 시 백일해 항체가 영아에게 효과적으로 이동한다고 밝히고 있다²⁹⁾. 산모에게 시행하는 백일해 예방 접종은 산모의 백일해 감염 가능성을 줄이고 태어나는 신생아를 백일해로부터 보호할 수 있다고 기대된다. 다른 방법으로 일부 학자들은 백일해 예방 접종을 태어나자마자 시행하고 3개월 이내에 백일해 모든 예방 접종을 시행하자고 제안하기도 한다³⁰⁾.

본 연구는 제한된 연구 기간에 단일 기관에서 시행되어 대상수가 적고 역학적 특성을 파악하는데 자료가 충분하지 않았다. 그리고 배양 검사에서 확인된 증례가 한 건도 없었다는 점은 배양 검사가 보관 및 운송의 어려움으로 인해 검사의 효용성이 떨어진다는 것을 시사한다. 또한 일반적으로 PCR 검사에서 있을 수 있는 검체 오염의 가

능성을 배제하기 어렵다는 제한점이 있다.

결론적으로 호흡기계 증상들을 보이는 생후 6개월 미만의 영아의 원인 병원체 중 *B. pertussis*가 차지하는 비율이 높았다. 본 연구는 감시 활동 범위를 전국적으로 확대 실시하게 된다면 영아 및 소아에서의 백일해에 대한 과학적이고 객관적인 역학 자료를 갖추게 될 것으로 사료된다. 또한 실제 진료 현장에서 호흡기 감염이 있는 어린 영아를 볼 때 진단 검사의 범위를 결정하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

목적: 본 연구에서는 6개월 미만의 영아를 대상으로 백일해의 기초적인 역학조사를 확인하고자 단일 기관에서 실시하였다.

방법: 2011년 10월부터 2013년 4월까지 분당 차병원 에 내원한 진찰 당시 호흡기계 증상을 보여서 입원한 생후 6개월 미만의 영아들을 대상으로 비인두 흡입물로 *B. pertussis* PCR 또는 배양검사를 시행하였다. 또한 respiratory syncytial virus, adenovirus, metapneumovirus, rhinovirus, parainfluenza virus, influenza A, B virus 포함한 호흡기 바이러스들에 대한 multiplex RT-PCR 검사를 시행 후 분석하였다.

결과: 대상 환자 수는 총 79례였으며 환자 연령 중앙값은 2개월이었고 대부분 진단은 급성 세기관지염(60%)이거나 폐렴(28%)이었다. *B. pertussis*이 확인된 경우는 13례(16%)였으며 환자 연령 중앙값은 2개월이었다. *B. pertussis*이 확인된 13례 중 7례(53%)에서 respiratory syncytial virus가, 1례(7%)에서 influenza A virus가 확인되었다. *B. pertussis*이 확인된 13증례 중 DTaP 접종력 없는 증례는 6례(46%)이었고 DTaP 백신 1회 접종한 증례는 6례(46%)이었고 DTaP 백신 2회 접종한 증례는 1례(8%)이었다.

결론: 호흡기계 증상들을 보이는 입원한 생후 6개월 미만의 영아의 원인 병원체 중 *B. pertussis*이 16%를 차지하였다. 6개월 미만의 영아들에 대한 향후 전국적인 다 기

관이 포함된 역학적 감시 활동이 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) Christie CD, Marx ML, Marchant CD, Reising SF. The 1993 epidemic of pertussis in Cincinnati. Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N Engl J Med* 1994;331:16-21.
- 2) Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:104-8.
- 3) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Increasing incidence of pertussis in Korea, 2009. *PHWR* 2009;2:709.
- 4) Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:1013-5.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Epidemic—Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61:517-22.
- 6) European surveillance network for vaccine-preventable diseases. Pertussis Surveillance Report 2010. Available online: www.euvac.net/graphics/euvac/pdf/pertussis_2010.pdf (accessed on 05 August 2011).
- 7) Health Protection Agency (HPA). Laboratory-confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme (England and Wales): Quarterly reports for July-September and October-December 2011; Annual report for 2011. Health protection report. 2012; 6. London: HPA;24 Feb 2012.
- 8) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Status of pertussis incidences in Korea, 2012. *PHWR* 2013;6: 569-73.
- 9) Yoo S, Ahn KO, Park EH, Cho HS, Park CY, Lee HR. Epidemiologic and clinical features of pertussis in children (2000.3-2001.3). *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:603-8.
- 10) Lee KS, Son JS, Chung EH, Hong KB, Lee MJ, Yu JS, et al. Prevalence and clinical characteristics of pertussis in children, Cheonan, Korea. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2009;16:175-82.
- 11) Kim SJ, Kim SE, Kim JH, Lee JH, Oh JH, Koh DK, et al. The clinical features of pertussis in infancy. *Korea J Pediatr Infect Dis* 2009;16:167-74.
- 12) Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report of Yeongam Pertussis epidemiological investigation in Korea. *PHWR* 2012;5:510-2.
- 13) Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults— *Bordetella pertussis* epidemiology should guide vaccine recommendations. *Expert Opin Biol Ther* 2006;685-97.
- 14) Tan T, Trindale E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:10-8.
- 15) Forsyth K, Campins-Marti M, Caro J. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis* 2004;39: 1802-9.
- 16) Cherry JD. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012;129:968-70.
- 17) Schmitt HJ, Wirsing von Konig CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996;275:37-41.
- 18) Liese JG, Meschivitz CK, Harzer E, Froeschle J, Hosbach P, Hoppe JE, et al. Efficacy of a two-component acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 1038-44.
- 19) Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997;15:1606-12.
- 20) Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
- 21) Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, Uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics* 1998;101:1-11.
- 22) Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr* 2012;161:1091-6.
- 23) Tsang RS, Lau AK, Sill ML, Halperin SA, Van Caeseele P, Jamieson F, et al. Polymorphisms of the fimbria fim3 gene of *Bordetella pertussis* strains isolated in Canada. *J Clin Microbiol* 2004;42:5364-7.
- 24) Packard ER, Parton R, Coote JG, Fry NK. Sequence variation and conservation invirulence-related genes of *Bordetella pertussis* isolates from the UK. *J Med Microb* 2004;53:355-65.
- 25) Mastrantonio P, Spigaglia P, van Oirschot H, van der

- Heide HG, Heuvelman K, Stefanelli P, et al. Antigenic variants in *Bordetella pertussis* strains isolated from vaccinated and unvaccinated children. *Microbiol* 1999;145:2069-75.
- 26) Mooi FR, van Oirschot H, Heuvelman K, van der Heide HGJ, Gaastra W, Willems RJL. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence of vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998;66:670-5.
- 27) Forsyth K, Tan T, Wirsing Von Kirsig C. Potential strategies to reduce the burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:69-74.
- 28) Crowcroft NS, Booy R, Harrison T. Severe and unrecognized: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003;88:802-6.
- 29) Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:334.
- 30) Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012-The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367:785-7.