

添加すると好塩基球から化学伝達物質であるヒスタミンが遊離される。この遊離ヒスタミン量を測定することからアレルゲンを同定する試験である。アレルギー反応の生物学的反応をみる検査である。血清中特異IgE抗体測定とは異なり好塩基球結合IgE抗体の反応をみる検査で、生体でおこっているIgE関与のアレルギー反応をより正確にとらえることができる。ヒスタミン遊離試験によるアレルゲンの同定は、血清中特異的IgE抗体の検出に比して感度は低いが特異度が高い⁸⁾。

今回の結果から、DPT液を使用したヒスタミン遊離試験により、アレルギー反応の予知が可能であることが示唆された。アレルギー反応の原因となるDPT液の各成分については今後の課題である。

文献

- 1) 予防接種による健康被害(副反応)とその対策. 予防接種ハンドブック 改訂第8版 厚生省保健医療局 エイズ結核感染症課監修. 日本医事新報社 pp71-pp92, 1995
- 2) 小倉英郎: ワクチンの副作用. 小児のアレルギー疾患 古川 漸編 永井書店 pp153-pp158, 1996
- 3) 岩崎栄作ほか: グラスファイバー法を用いた好塩基球ヒスタミン遊離試験の食物アレルギー診断における臨床評価—血清特異的IgE抗体、皮膚試験との比較検討— アレルギー 43: 609-618, 1994
- 4) 宮本昭正ほか: 多項目ヒスタミン遊離試験法HRTの特性と臨床的意義について. 31: 127-140, 1994
- 5) 大山邦夫ほか: アレルギー診断薬HRTの基礎的検討. 31: 113-125, 1994
- 6) 岩崎英作: ヒスタミン遊離試験. 小児科診療61: 586-590, 1998

表1 DPT接種による副反応が出現した症例

Case	Age (M)	Gender	アレルギー歴		血清中IgE (U/ml)	血清中ゼラチン 特異IgE抗体
			本人	家族		
1	25	Female	BA	なし	320	nd
2	44	Female	なし	なし	≤29	-
3	7	Male	なし	なし	≤29	-
4	7	Male	なし	なし	≤29	-
5	6	Female	なし	兄 (AD)	≤29	-
6	4	Female	なし	なし	≤29	-
7	13	Female	なし	父 (BA)	42	+
8	21	Male	BA, AD	兄 (BA,AD) ,母 (AR)	268	-
9	8	Male	なし	なし	≤29	-
10	28	Male	なし	母 (AR)	155	-
11	20	Female	BA	母 (AR) 、姉 (AR)	62	-
12	24	Male	BA, AD	父 (AR)	210	-

nd: not done

BA: bronchial asthma, AD: atopic dermatitis. AR: allergic rhinitis

表2 ヒスタミン遊離試験結果

出現した副反応	症例数	ヒスタミン遊離試験		
		陽性例	疑陽性例	陰性例
接種部位の発赤	3	0	2(67)	1(33)
上腕1/3以下の腫脹	6	3(50)	2(33)	1(17)
上腕1/2腫脹	1	1(100)	0	0
全身反応	2	1(50)	1(50)	0
計	12	5(42)	5(42)	2(17)

()内はパーセンテージを示す

陽性 : 遊離ヒスタミン量 >15ng/ml
 疑陽性 : 遊離ヒスタミン量 10-15ng/ml
 陰性 : 遊離ヒスタミン量 <10ng/ml

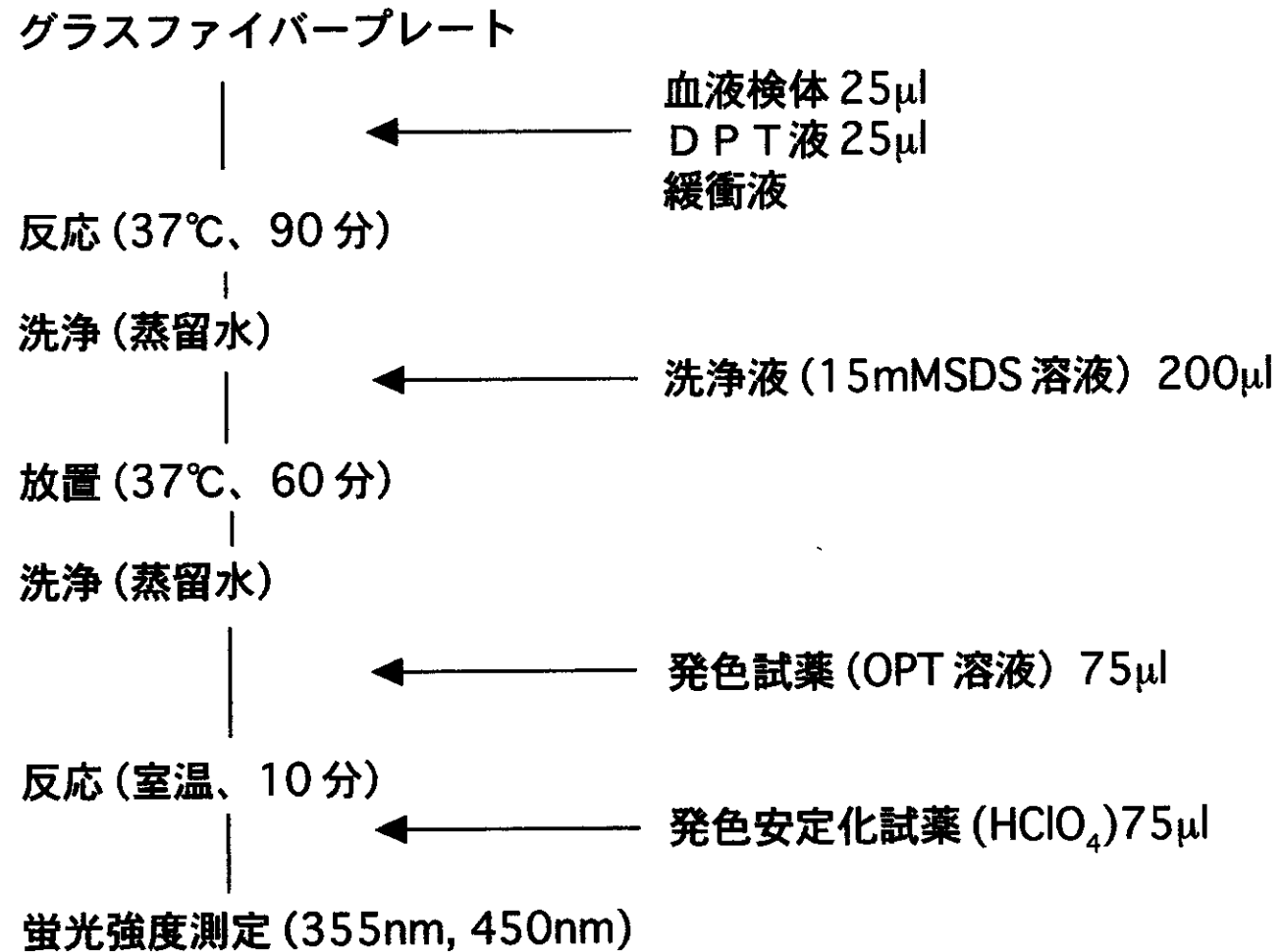


図1 DPT液によるヒスタミン遊離試験測定方法
SDS: sodium dodecyl sulfate, OPT: o-phthalaldehyde

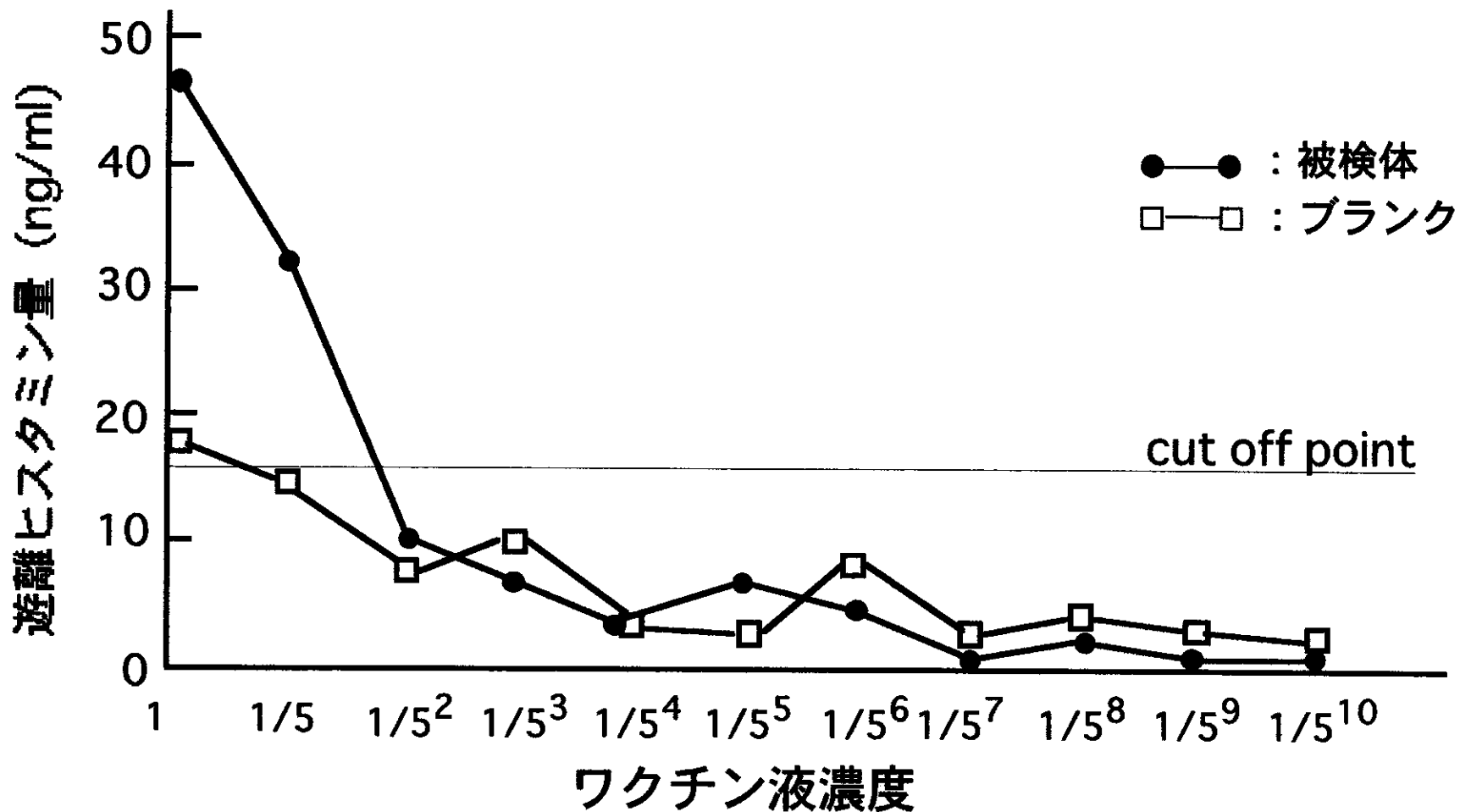


図2 DPT液によるヒスタミン遊離試験陽性例
ブランク：ワクチン液単独

武田 Schwarz FF-8 株麻疹ワクチンの副反応推移について

松岡伊津夫・松岡 明子（松本市松岡小児科医院）

松岡 高史（信州大学医療短期大学部）

南谷 幹夫（東京都）

本院では、武田 FF-8 株ワクチンを長期間にわたり、多くの対象者に定期予防接種として行ってきた。ところが 1994 年頃からワクチンの安定剤として含有していたゼラチンの副反応と思われる全身および局所反応が指摘されるようになり注目されるに到った。そこで武田薬品工業株式会社は検討の結果、1997 年以降、ゼラチンを除去したワクチンを発売した。我々は 1986 年から 1998 年まで 13 年間で下記の 4 グループに分け、主として接種後の発熱および発疹状態、更にアレルギー反応の発生状況を観察し、ゼラチン含有の有無の影響を調査することとした。

D 群(1997～1998 年)は FF-8 株ワクチンから、ゼラチンを除去したものである。

A 群(1986～1992 年)は FF-8 株ワクチンを接種したもの。ただし、1989～1992 年の 4 年間は MMR ワクチンを併用したが、その被接種者(372 例)は除外した。

B 群(1993～1994 年)は A 群と同様に FF-8 株ワクチンを接種したが、問題の C グループ直前の 2 年間として、A、C 群と区別した。

C 群(1995～1996 年)は FF-8 株ワクチン接種群のうち、ゼラチン副反応が多発し注目された年度として、A、B 群と分けた。

各群の接種件数および副反応件数を表 1 に記載した。今回の対象数は 2206 例である。

ワクチン接種時には各保護者に体温表を渡し、気付いた異常所見、特に発熱、発疹が出現した際

には必ず来院して受診するよう指示した。しかし、極めて軽度な場合は来院しない者があることは否定できない。

接種対象者は 1994 年までは 1 歳半から 2 歳半であったが、1995 年は 1 歳から 2 歳半、以後は 1 歳から 2 歳の年齢群とした。接種期間は毎年 9 月から 11 月末までとしている。

発熱・発疹群、発熱単独群、発疹単独群を含めた副反応発生率は表 1 および図 1 に示した如く、A、B、C、D 群は、それぞれ 15.7%、17.3%、14.2%、14.0%、全平均 15.4% で各群間には大差がなかった。

1) 副反応としての発熱状況(表 1、2)：

総件数 2206 例中、発熱と発疹併発は 206 例、9.3%、発熱のみは 118 例、5.3% に対し、発疹のみは 15 例、0.6% に過ぎないので発熱状態の結果は即ちワクチン副反応の実態とみることができよう。

発熱状況に関しては、ゼラチン含有である A、B、C 群と除去群 D との間に殆ど有意差がなかったため、最高体温は図 2、接種後の発熱日(接種日を 0 とする)を図 3、発熱持続日数を図 4 にまとめた。最高体温は 38.0～38.9℃ が 59.0% で最も多く、ついで 39.0℃ 以上が 25.0%、37.5～37.9℃ が 16.0% であった。接種後発熱日は 8 日目をピークとして、7～9 日目が 83.3%、約 8 割を占め、時に 10～11 日目があり、6 日目は稀であった。発熱の持続日数は 1～2 日間で約 80% で、時に 3

日の例があった。

2) 副反応としての発疹状況(表3、図5)：

発熱のみの症例を除くと副反応としての発疹例は221例、10.0%であった。発疹の性状は小紅斑様である。発疹数が11コを越えるのは発疹例中平均44.3%、50コ以上は8.6%であり、A、B、D群間には大差はないが、B群では11コ以上が65.9%、50コ以上は22.7%で統計学的にいずれも有意($P < 0.01$)な高値を示したことは注目に値するが、その原因については現在のところ定かではない。

3) 副反応としてのアレルギー反応(表3、4)：

1994年2例、1995年8例、1996年6例、計16例にアレルギー反応と思われる症例に遭遇した。本症状についてはA群とB群の前半(1993年)、そして、ゼラチン除去ワクチンを使用したD群には全例みられなかったが、ゼラチンによるアレルギーが指摘されるようになった1994年頃から徐々に、そして、1995～1996年は急に増加した。アレルギー反応の所見を総括すると接種当日(接種後2～10時間以内)は10例、翌日は6例で、その内容は四肢、体幹に小紅斑状の散発的発生、顔特に眼、耳周辺のびまん性紅斑、じんま疹様発疹をみたもの12例、癢痒感9例、発熱38℃台が3例であった。又、局所反応として注射部位に鶏卵大に及ぶ発赤、腫脹、硬結があり癢痒を伴うものが13例あったが、水疱形成例はなくいずれも2～3日間で急速に軽減した。アレルギー反応を型としてみるといわゆる遅延型が12例、軽度だが即時型かと思われるのは4例であったが、アナフィラキシーの症例はなかった。既往症としてアトピー性皮膚炎、喘息様気管支炎、食餌性アレルギーが6例みられた。なお、これらの中、ゼラチンIgE(CAP法)を調査した3例中、定型的(軽度)な即時型を示した1例は2.8 Ua/mlでScore IIに属し、遅延型の2例はいずれも陰性であった。また、接種後8～10日目に現われる通常の副反応を

呈した者が2例あった。

総じて、接種当日から翌朝までの早い時期に顔面、四肢、体幹にびまん性または小紅斑、一部癢痒を伴う発疹の出現、接種部位に鶏卵大の発赤・腫脹はワクチンによるアレルギー反応と思われ、一方、ゼラチンを除去したD群では全くなかったことは、C群にみられた諸種アレルギー反応が巷間云われていたように、ゼラチン添加による副反応と推察できる。

ゼラチン副反応の原因について諸説はあるが、わが国の食用ゼラチン年間消費量が1985年の3700トンから1990年までに6000トン以上に急増したこと、また1994年頃から乳幼時のゼラチンIgE量が増加しているという報告をみると、従来の麻疹ワクチンから、安定剤として含有されているゼラチンを除去した事は賢明な策と思われる。

まとめ：

武田 Schwarz FF-8株麻疹ワクチンを1986年から1998年まで13年間の2206例について、その副反応を検討した結果、下記の結論を得た。

1) 安定剤として使用されたゼラチンの副反応と思われるアレルギー症例は1994年頃から出現し、1996年まで16例に遭遇した。

2) アレルギーの型としては遅延型12例、軽度な即時型4例であったが、アナフィラキシーの症例はなかった。

3) ゼラチン除去ワクチンを行った1997年から1998年では、アレルギー反応例はなかった。

4) ワクチンにみられる通常の副反応(発熱、発疹)は、ゼラチン添加の有無に差違はなかった。

5) 1993～1994年のワクチン接種の際、副反応としての発疹数が有意に多かったが、その原因は定かでない。

表1 接種件数と副反応件数

群	調査年度	接種件数	副反応件数 (%)	内 訳			副反応出現率 (%)	
				発熱・発疹併発	発熱のみ	発疹のみ	発熱	発疹
A	1986~1992	1031	162(15.7)	97	58	7	155(15.0)	104(10.1)
B	1993~1994	346	60(17.3)	40	16	4	56(16.2)	44(12.7)
C	1995~1996	458	65(14.2)	43	21	1	64(14.0)	44(9.6)
D	1997~1998	371	52(14.0)	26	23	3	49(13.2)	29(7.8)
計		2206	339(15.4)	206(9.3%)	118(5.3%)	15(0.6%)	324(14.7)	221(10.0)

図1 副反応発生率

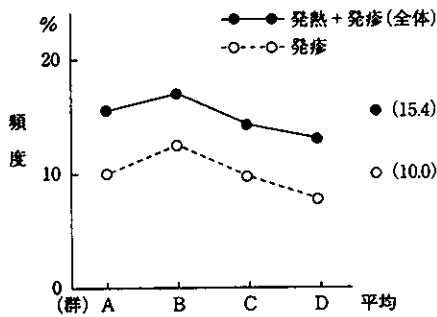


図2 最高体温

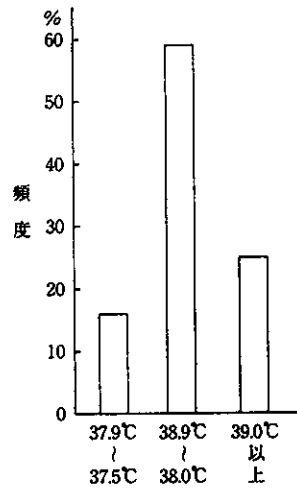


図3 接種後発熱日

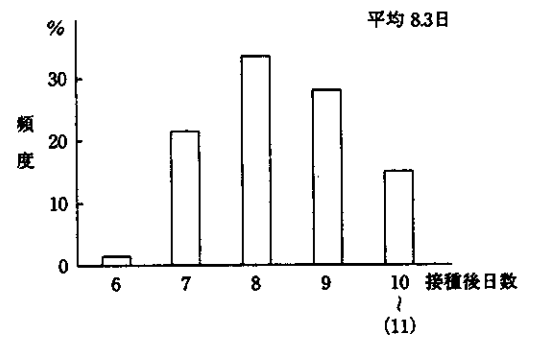


図4 発熱持続日数

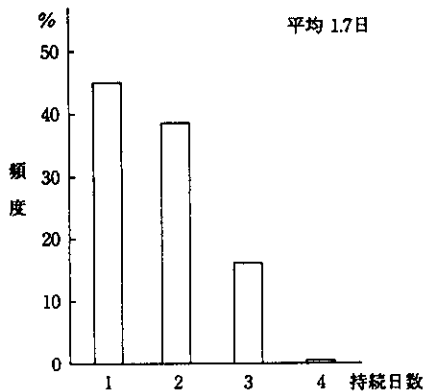


図5 発疹の程度

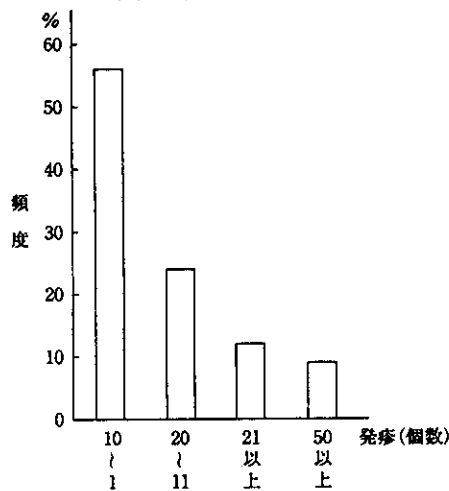


表2 武田 FF-8 株ワクチン接種後の発熱反応

群	年度		件数	ロット 番号 範囲	最高体温			接種後発熱日					発熱持続日数				計
	西暦	昭和(S) 平成(H)			37.5° 37.9°	38.0° 38.9°	39.0° 以上	6	7	8	9	10 ~⑩	1	2	3	4	
A	1986 1992	S61 H4	* 1031	H906 H209	29 (18.7)	99 (63.9)	27 (17.4)	0 (0)	25 (16.1)	51 (32.9)	48 (31.0)	31 ① (20.0)	74 (47.7)	60 (38.7)	20 (12.9)	1 (0.6)	155 (15.0)
B	1993 1994	H5 H6	346	H212 H217	11 (19.6)	31 (55.4)	14 (25.0)	2 (3.6)	14 (25.0)	23 (41.1)	16 (28.6)	1 (1.8)	23 (41.1)	22 (39.3)	11 (19.6)	0 (0)	56 (16.2)
C	1995 1996	H7 H8	** 458	H301 H318	5 (7.8)	35 (54.7)	24 (37.5)	3 (4.7)	26 (40.6)	15 (23.4)	13 (20.3)	7 ① (10.9)	26 (40.6)	26 (40.6)	12 (18.8)	0 (0)	64 (14.0)
D	1997 1998	H9 H10	*** 371	H323 H423	7 (14.3)	26 (53.1)	16 (32.7)	0 (0)	6 (12.2)	19 (38.8)	14 (28.6)	10 ② (20.4)	23 (46.9)	17 (34.7)	8 (16.3)	1 (2.0)	49 (13.2)
計			2206	H906 H423	52 (16.0)	191 (59.0)	81 (25.0)	5 (1.5)	71 (21.9)	108 (33.3)	91 (28.1)	49 ④ (15.1)	146 (45.1)	125 (38.6)	51 (15.7)	2 (0.6)	324 (14.7)

表3 武田 FF-8 株ワクチン接種後の発疹およびアレルギーの発現状況

群	年度		件数	ロット 番号 範囲	発疹例				計 カッコ内は 発疹のみ	アレルギー 反応と思わ れる例	接種後 発症日		
	西暦	昭和(S) 平成(H)			発疹数(箇数)						0	1	2
					1 ~10	11 ~20	21 以上	50 以上					
A	1986 1992	S61 H4	* 1031	H906 H209	64 (61.5)	28 (26.9)	10 (9.6)	2 (1.9)	104 [7] (10.1)	0			
B	1993 1994	H5 H6	346	H212 H217	15 (34.1)	13 (29.5)	6 (13.6)	10 (22.7)	44 [4] (12.7)	1994年(2)	1	1	0
C	1995 1996	H7 H8	** 458	H301 H318	26 (59.1)	9 (20.5)	6 (13.6)	3 (6.8)	44 [1] (9.6)	1995年(8) 1996年(6)	4 5	4 1	0 0
D	1997 1998	H9 H10	*** 371	H323 H423	18 (62.1)	3 (10.3)	4 (13.8)	4 (13.8)	29 [3] (7.8)	0			
計			2206	H906 H423	123 (55.7)	53 (24.0)	26 (11.8)	19 (8.6)	221 [15] (10.0)	16	10	6	0

(註) ***D群はFF-8株ゼラチン除去 *A群中、H1~4年は武田統一株MMRを同時期接種であったがそれを除いた数(MMRは4年間で372本) **H6年までは満1歳半から2歳半まで、H7年は満1歳から2歳半まで、以後は1歳から2歳までを接種対象とした。

表4 武田 FF-8 株ワクチン接種時にみられたアレルギー反応の症例一覧表

症例番号	氏名性	ロット番号	接種時年齢	接種年月	発症までの日, 時間	発疹状況	痒疹	発熱	注射部位の硬結状態	症状の持続日数	アレルギー反応判定	アレルギーの既往	ワクチンの副反応	備考
1	Y. M. ♂	H 224	1歳7カ月	H 6年9月	1 (翌朝)	下腿, 上腕及び腹背部の小紅斑状疹散発	(-)	(-)	(-)	2日間	遅延型(軽)	(-)	(-)	接種当日に症状なく, 翌朝発症。
2	H. M. ♀	H 224	1歳8カ月	H 6年10月	0 (9時間後)	体幹に散発, 翌日, 四肢へ。小紅斑状疹	(+)	(-)	(-)	2日間	遅延型(軽)	(-)	(-)	全身症状はほとんどない。
3	K. K. ♂	H 303	2歳4カ月	H 7年9月	1 (翌朝)	(-)	(-)	(-)	鶏卵大, 腫脹, 痒疹	2~3日間	遅延型(軽)	(-)	接種8日目38.1°, 2日, 大腿部に約90~100コ発疹出現	DPT 3回目のみ関節を超えた腫脹。
4	Y. U. ♂	H 303	1歳4カ月	H 7年9月	0 (7時間後)	頭, 顔に痒疹, 眼, 鼻根にびまん性発疹, 不眠	(+)	(-)	鶏卵大, 発赤, 腫脹	3日目1/3へ	即時型(軽)	(-)	(-)	顔面発疹軽快後, 翌日, 腹背部へ発疹。
5	Y. T. ♂	H 303	4歳1カ月	H 7年9月	0 (6時間後)	(-)	(-)	38.2°C 2日	鶏卵大, 腫脹	3日間	遅延型	(-)	(-)	発疹ない。
6	T. S. ♂	H 307	2歳4カ月	H 7年10月	1 (翌朝)	(-)	(-)	(-)	鶏卵大, 発赤, 腫脹	2日間	遅延型	(-)	(-)	腫脹部位は痒疹, 分泌液がみられた。
7	A. S. ♀	H 307	2歳6カ月	H 7年10月	1 (翌朝)	両大腿に小紅斑疹20~30コ	(+)	(-)	鶏卵大, 発赤, 腫脹	2日間	遅延型	(-)	(-)	DPT に副反応はない。
8	R. T. ♂	H 308	1歳7カ月	H 7年10月	1 (翌日)	眼周囲にびまん性, 体幹に小紅斑疹散発的, 顔面浮腫状	(+)	(-)	鶏卵大, 発赤, 腫脹	2日間	遅延型	湿疹, 喘息様気管支炎	接種後10日目38.3° 1日, 体幹に20~35コ発疹	ゼラチン IgE - CAP 0.35 Ua/ml 以下, 体幹発疹早く消失。
9	S. K. ♀	H 308	2歳2カ月	H 7年11月	0 (2時間後)	両膝, 肘部, 足, 手掌にびまん性発疹, 腹, 背部に散発	(+)	(-)	接種日, 鶏卵大腫脹, 痒疹, 不眠	2~3日で急速に消退	即時型(定型的)	アトピー性皮膚炎	(-)	CAP 2.8 Ua/ml で, Score II. (下記参照)
10	E. U. ♀	H 308	1歳5カ月	H 7年10月	0 (10時間後)	眼周囲, 大腿, 腹, 背に紅斑状疹	(+)	38.2°C 1日	翌日鶏卵大, 発赤, 腫脹	3日間	遅延型	乾燥型湿疹	(-)	CAP 0.35 Ua/ml 注射部腫脹は発疹よりやや早い。
11	D. T. ♂	H 316	1歳5カ月	H 8年9月	1 (翌日)	下腿, 足背, 大腿, 上肢に小紅斑出現	(-)	(-)	2~3cm大発赤, 腫脹はない	2日間	遅延型(軽)	(-)	(-)	四肢のみで, 体幹にはみられず。
12	T. S. ♂	H 316	1歳7カ月	H 8年9月	0 (6時間後)	両下腿, 大腿に1~1.5cm大の紅斑状疹	(+)	(-)	3~4cm大発赤, 腫脹	3日間	遅延型(軽)	(-)	(-)	注射部位に発赤はあるが硬結ない。
13	Y. Y. ♀	H 316	1歳8カ月	H 8年9月	0 (7時間後)	顔, 胸, 背, 大腿部に小紅斑散発	(-)	(-)	接種日夕刻7~8cm大発赤腫脹, 痒疹(+)	3日間	遅延型(軽)	ソバアレルギー, アトピー体質	(-)	発疹, 注射部位の硬結は消失早い。
14	T. Y. ♂	H 316	1歳8カ月	H 8年9月	0 (10時間後)	(-)	(-)	38.5°C 2日	翌朝5×3cm大発赤, 腫脹	2~3日間	遅延型	(-)	(-)	発熱, 注射部位の硬結あるが, 発疹はない。
15	R. S. ♂	H 317	1歳8カ月	H 8年10月	0 (6時間後)	顔面紅潮, 体幹に痒疹, 不眠	(+)	(-)	(-)	2日間	即時型(軽)	卵アレルギー	(-)	注射部位の腫脹はないが, 体幹に急激な痒疹。
16	K. U. ♂	H 317	1歳3カ月	H 8年10月	0 (9時間後)	急激にじんましん出現, 不機嫌	(+)	(-)	急激に発赤, 腫脹	1日間	即時型(軽)	喘息, アトピー体質	(-)	じんましんは出現したが嘔吐, 喘鳴ない。

☆症例9. 2年後, 日脳ワクチン1回目接種, 夕刻5cm大の腫脹, 2×1cm大の小水疱形成。2回目は14日後接種, 3×4cm大発赤, 腫脹, 1×0.5cm大の小水疱, 痒疹ない。1年後の追加の際は軽度腫脹。H 10年4月風疹ワクチンでは異常がなかった。

予防接種後に生じた臨床症状のウイルス学的調査研究

奥野良信、前田章子、山崎謙治、
伊藤正恵（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課）
片山友子、堀田 博（神戸大学医学部微生物学講座）

〔目的〕

予防接種後に起こる臨床反応には、ワクチンそのものが原因である場合と、他に原因がある場合がある。後者の中でしばしば問題となるのは、生ワクチン接種後に強い臨床症状を呈し、これがワクチンによる副反応なのか自然感染によるものか紛らわしい時がある。また、不活化ワクチン接種後であっても、たまたま流行中のウイルスに感染し、臨床症状を示すことも考えられる。大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課にはこれら患者の検体が持ち込まれ、その原因を明らかにすることを求められることがよくある。今回は、過去3年間に当ウイルス課で検査を行った症例について整理し解析を行った。予防接種後の臨床症状の原因を明らかにすることは、予防接種を安全に実施することに役立ち、これが予防接種の普及につながるものと期待される。

〔材料と方法〕

1. 検査材料

平成6年5月から平成10年3月の間に、予防接種後に何らかの臨床症状を呈したため、当ウイルス課へウイルス検査のために送付されてきた検体。ムンプスワクチンと日本脳炎ワクチン接種後の検体は主として髄液。麻疹ワクチン接種後の検体は血液。風疹ワクチン接種後の検体は咽頭ぬぐい液。ポリオワクチン接種後の検体は髄液と糞便。

2. ウイルス分離

主に用いた細胞は、ムンプスウイルス、ポリオウイルスをターゲットにする場合はLLCMK₂細胞、エンテロウイルスの場合はRD18S細胞、麻疹ウイルスの場合はB95aであった。麻疹ワクチン接種後に臨床症状を示した女児の検体から麻疹ウイルスが分離されたが、その方法は次の通りである。第5病日のヘパリン血約2mlからFicoll-Paqueでリンパ球を分離し、B95a細胞と混合培養した。5日後に明らかな融合巨細胞が認められ、麻疹ウイルスによるものと考えられた。同時に、患者が接種を受けたのと同じ麻疹ウイルス田辺株（微研CAM）をB95a細胞に接種したところ、2日後に融合巨細胞が観察された。それぞれの培養液と感染細胞の懸濁液を以後の実験に用いた。

3. ムンプスウイルスRNAの抽出とPCR

RNA抽出はAGPC (Acid guanidium phenol chloroform) 法で行った(1)。次いで、cDNAの作成とcDNAの増幅をReverse-transcriptase PCR (RT-PCR) 法によって行った。この時、Yamadaら(2)が用いたムンプスウイルスP領域(phospho protein)内の223bpを増幅するプライマー(P9、P10)を用いた。

4. 制限酵素切断によるムンプスウイルスワクチン株の鑑別

ワクチン株4株（占部株、鳥居株、星野株、NK-M46株）を4種類の制限酵素（AvaII、BamHI、Eco0109I、DdeI）で切断すると、それぞれのワクチン株に応じた切断パターンが

得られ、相互の鑑別が可能となった。

5. 麻疹ウイルス遺伝子の検出と塩基配列の決定

麻疹ウイルス液のそれぞれ0.1mlをTRIZOL (GIBCO BRL) 1mlに懸濁し、クロロホルム抽出後イソプロパノール沈殿によりRNAを回収した。沈殿を蒸留水に溶解後、ランダムプライマーを用いてリバーストランスクリプターゼでcDNAを作製した。このcDNAを鋳型に麻疹ウイルスNP遺伝子を検出するDNAプライマー(3) NP1 (NP遺伝子の235-254の相補鎖に相当) およびNP4 (NP遺伝子の443-462に相当) によりPCRを行った。

塩基配列の決定は、NP1およびNP4をプライマーとしてダイレクトシーケンス法により行った。

[結果]

予防接種後に臨床症状を呈したため、当ウイルス課に検査を依頼された症例は合計25件であった。接種されたワクチンの内訳は、ムンプスワクチン17件、日本脳炎ワクチン3件、麻疹ワクチン2件、風疹ワクチン2件、ポリオワクチン1件であった。

(1) ムンプスワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表1)

平成7年7月より平成10年2月までの間に、合計17件の検査依頼があった。年齢は2歳から17歳までで、平均6.2歳。性別は男14名、女3名。ワクチン接種から発症までの時間は、最短が14日、最長が29日、平均19.7日であった。臨床症状は発熱、嘔吐がほぼ必発、頭痛も半数以上の症例から報告された。その他、一部の症例では髄膜刺激症状、項部硬直、耳下腺腫張などが認められた。検査材料の大部分が髄液で、その他咽頭ぬぐい液、血清、糞便が用いられた。発症から検体採取までの時間は1～7日であったが、ウイルス分離が陽性であったのは4日以内の検体からであった。患者17名中、9名の髄液からムンプスウイルスが分離された(分離率:52.9%)。PCRで増幅させたDNAの制限酵素による切断パターンにより分離ウイルスはすべてワクチン株であることが明らかにされた。

代表的な症例について以下に述べる。

症例1(患者番号:2)

5歳の男児。平成7年10月16日にムンプスワクチン(千葉血清:Lot、1-9)の接種を受けた。10月30日朝より発熱(39-40°C)、頭痛、嘔吐がみられ、H病院を受診した。点滴加療、絶対安静で経過観察していたが、項部強直著明となったため10月31日に髄液検査を行い、細胞数(2393/3)の著増を認めた。医薬品副作用被害救済機構に申請中。

10月31日に採取された髄液よりムンプスウイルスが分離された。制限酵素切断パターンによりワクチン株(NK-M46株)と判定された。

症例2(患者番号:5)

14歳の男性。平成8年4月23日に大阪府医師会予防接種センターでムンプスワクチン(武田:Lot、H408)の接種を受けた。5月13日に頭痛が出現。5月14日には体温上昇(38.0°C)が認められ、嘔吐頻回となったため近医を受診した。症状の改善が見られなかったため5月16日に入院した。入院時の髄液検査で細胞数(1397/3)の増加を認めた。入院後、症状は次第に改善し、5月23日に退院した。

髄液よりムンプスウイルスが分離された。制限酵素切断パターンによりワクチン株(鳥

居株)と判定された。

症例3 (患者番号: 9)

5歳の男性。平成9年2月7日にムンプスワクチン(武田: Lot、H502)の接種を受けた。2月25日より頭痛、嘔吐が出現。熱感も伴っていた。2月26日には頻回の嘔吐があり、髄液検査で若干の細胞数(71/3)増加を認めた。2月27日には症状は軽快した。

2月26日に採取した髄液よりムンプスウイルスが分離された。制限酵素切断パターンによりワクチン株(鳥居株)と判定された。

症例4 (患者番号: 11)

17歳の女性。平成9年4月21日にムンプスワクチン(武田: Lot、H503)の接種を受けた。5月11日に頭痛出現。嘔吐2~3回。発熱37.5°C~38°C。項部硬直等の髄膜刺激症状を認めた。5月12日には体温は39°Cに上昇するも、他の症状は軽快した。髄液の細胞数は839/3であった。

5月12日に採取した髄液よりムンプスウイルスが分離された。制限酵素切断パターンによりワクチン株(鳥居株)と判定された。

症例5 (患者番号: 17)

2歳の男児。平成10年2月10日にムンプスワクチン(武田: Lot、H505)の接種を受けた。2月28日に嘔吐、発熱を認め、3月2日に某病院に入院した。当日採取した髄液で細胞数と1392/3と上昇を認めた。

3月2日に採取した髄液よりムンプスウイルスが分離された。制限酵素切断パターンによりワクチン株(鳥居株)と判定された。

(2) 日本脳炎ワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表2)

3件の検査依頼があった。髄膜炎が疑われたため、髄液からエンテロウイルスをターゲットにしてウイルス分離を試みたが、すべて陰性であった。

症例1 (患者番号: 1)

4歳の男児。平成6年5月24日に日本脳炎ワクチンの接種を受けた。5月29日より体温上昇し、毎日39°C台の高熱が続いた。経過中、頬部に発疹出現したが1~2日で消失した。発熱が続くため、6月4日に某病院に入院した。髄膜刺激症状はなかったが、高熱が続き、髄液検査で細胞数の上昇を認めた(2722/3)。

症例2 (患者番号: 2)

9歳の男子。平成6年6月10日に学校で日本脳炎ワクチンの接種を受けた。同日夕方に嘔吐出現、微熱(37.2°C)を認めたため近医を受診した。6月13日より体温が38°C~39°Cと上昇、頭痛、嘔気、嘔吐が増強した。軽度の項部硬直とケルニッヒサインも認められた。髄液中の細胞数は4260/3と著明に増加していたため、髄膜炎と診断された。頭痛、嘔吐は急速に消失したが、項部硬直、ケルニッヒサインは6月18日まで続いた。

症例3 (患者番号: 3)

年齢不明の男子。平成8年12月3日、近医で日本脳炎ワクチンの接種を受けた。その後倦怠感を訴えていたが、12月9日より頭痛出現。12月11日に嘔吐、発熱が現れ、12月12日には髄膜刺激症状が出現したため入院した。この時の髄液検査で細胞数の増加(325/3)が認められた。12月20日午後には解熱し、症状も軽快した。両親が、日本

脳炎ワクチンが原因で無菌性髄膜炎になったのではないかとの訴えがあったため12月12日の髄液が送られてきた。

(3) 麻疹ワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表3)

2件の検査依頼があった。1件の検体から麻疹ウイルスが分離され、ウイルス遺伝子のシーケンスから野外株であることが明らかにされた。

症例1(患者番号:1)

1歳の女児。平成9年7月1日に麻疹ワクチン(阪大微研:Lot、BMEM1603)の接種を受けた。7月9日より発熱(39.6°C)、咳、鼻汁が続いた。7月11日には顔面の発疹と咽頭発赤を認めたが、コプリック斑は見られなかった。以後、39°C~40°Cの発熱が続き、7月14日には発疹は全身に拡大した。咳、鼻汁、下痢、嘔吐、食思不振も著明であった。7月18日になり、熱は37°Cにまで低下したが、咳は依然続いていた。8月4日になって咳は軽減し始めた。

7月14日(発病後5日目)に採取された咽頭ぬぐい液、全血より麻疹ウイルスが分離された。このウイルスのNPタンパクをコードする遺伝子の一部をシーケンスし、他の麻疹ウイルス株のNP遺伝子と比較した(図1)。今回分離した麻疹ウイルスのNP遺伝子を97/1-B/NPと命名した。Tanabe-B/NPは阪大微研製のワクチン株、AIK-C/NPは北里製のワクチン株のNP遺伝子である。他の4株は患者から分離された株で、RI12/NPとKN1/NPは古い株、N13/NPとT11/NPは新しい株である。Tanabe-B/NPを標準として塩基配列を比較した。ワクチン株同士、古い株同士、新しい株同士ではほとんど差が認められなかった。97/1-B/NPを他の株と比較すると、ワクチン株とは18か所、古い株とは13か所、新しい株とは9か所に塩基の相違を認めた。特に、塩基の置換が新しい株に特徴的な部位に起こっていた。この結果より、今回の患者より分離された麻疹ウイルスは、最近流行している野外株であることが明らかにされた。

症例2(患者番号:2)

1歳の男児。平成9年11月25日に麻疹ワクチン(シュワルツFF8H408)の接種を受けた。12月5日に発熱(38.5°C)、次いで間代性痙攣発作を起こし、意識障害も認められた。40°Cの高熱が2日間持続したが、カタル症状は弱く、咽頭発赤は軽度で発疹は認められなかった。12月10日より再度発熱し、気管支炎症状出現した。12月12日には解熱した。12月14日に下痢出現し、便よりアデノウイルス抗原が検出された。

12月17日に採取した血液よりウイルス分離を試みたが、麻疹ウイルスは分離されなかった。

(4) 風疹ワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表4)

2件の検査依頼があった。2件とも臨床症状が熱性けいれんであったが、発症までの時間が短く、ワクチンそのものよりも紛れ込み事故が考えられた症例であった。

症例1(患者番号:1)

1歳の女児。平成8年1月10日に風疹ワクチン(阪大微研:Lot、BRU0608)の接種を受けた。1月18日夕方突然発熱し、強直性のけいれん発作が10分間位続いたため近医を受診した。髄液検査で細胞数(63/3)の軽度上昇を認めた。

1月19日に採取した咽頭ぬぐい液からウイルス分離を行ったが、分離陰性であった。

症例2（患者番号：2）

3歳の女兒。生後11か月目を最初として5回、熱性けいれんを起こしていた。平成9年6月11日に風疹ワクチン（北里：Lot、895-39）の接種を受けた。6月14日に発熱（39.7°C）したが、この時肘の屈曲振戦発作が1分弱続いた。その後、同様の発作が頻回に起こったため、6月15日に某病院に入院した。症状軽快したため、6月19日に退院した。

入院時に採取した咽頭ぬぐい液からウイルス分離を行ったが、分離陰性であった。

（5）ポリオワクチン接種後に臨床症状を示した症例（表5）

症例1（患者番号：1）

平成10年4月8日にポリオワクチンを内服した。4月10日から発熱し、4月12日に近医を受診した。4月14日に結膜充血、口唇発赤、イチゴ舌、発疹、発熱と5症状を認めたため川崎病と診断され入院した。4月17日に項部硬直を認め、髄液検査では細胞数が増加していた（409/3）。無菌性髄膜炎と診断され当課にウイルス検査が依頼された。

4月17日に採取された検体（便、髄液）よりウイルス分離を行ったが、ウイルスは分離されなかった。

[考察]

生ワクチン接種後には、一定の潜伏期間後に軽度の臨床反応が起こることがよくある。例えば、麻疹ワクチンはかなりの頻度で発熱を起こし、ムンプスワクチンはまれに耳下腺腫脹を起こす。しかし、入院を要するほど重症になることはめったにない。不活化ワクチンの場合には接種直後のアレルギー反応が副反応の主なものであるが、中には接種後長期間を経て発熱等の症状を示すこともある。もし、このような症例が発生した場合、その原因を追求することが予防接種を安全に実施するために必要となってくる。

当課に検査依頼されたのは25件で、その中でもムンプスワクチンが17件（68%）と圧倒的に多かった。その他のワクチンでは、生ワクチンとしては麻疹ワクチンと風疹ワクチンがそれぞれ2件ずつ、ポリオワクチンが1件であり、不活化ワクチンとしては日本脳炎ワクチンの3件だけであった。この数は必ずしもそれぞれのワクチンの副反応の頻度を反映しているとは限らないが、ムンプスワクチンは明らかに入院を要するような臨床症状を示す割合が高いといえる。おそらく、ムンプスワクチンは他のワクチンよりも中枢神経に親和性が強く、無菌性髄膜炎という形で症状が現れるため、担当医が慎重を期して入院させ積極的にウイルス検査を依頼してくるためだと考えられる。

（1）ムンプスワクチン接種後に臨床症状を示した症例（表1）

ムンプスウイルスに自然感染して発症すると、ほとんどに耳下腺腫脹がみられる。また、約10%に無菌性髄膜炎を合併し恒久的難聴を残すこともある。思春期以降の男性が罹患すると20%程度に睾丸炎を合併する。これらの合併症を考えるとワクチンの意義は大きいと思われる。まれに、耳下腺腫脹や無菌性髄膜炎の副反応が発生するが、その頻度は自然感染と比べるとはるかに少ない。

わが国のムンプスワクチンは1981に任意接種として一般に普及した。1989年から開始さ

れたMMRワクチンはムンプスワクチンの接種率を飛躍的に高めた。しかし、ムンプスワクチン単独では見られなかった無菌性髄膜炎が多発し、1993年4月に製造が中止された。当時、当ウイルス課にはムンプスワクチン接種後に無菌性髄膜炎と診断された患者の検体が多数持ち込まれた。我々は、それら検体よりムンプスウイルスを分離し、ワクチン株か野外株かの同定を行った(4、5)。MMRワクチン中止後はムンプスワクチン単独で接種が行われているが、それでもまれに無菌性髄膜炎の発生がある。今回は、これら最近の症例についてウイルス分離を行い、MMRワクチンによって起こった副反応例と比較、解析した。

MMRワクチン時の接種年齢は1～3歳で、今回の平均6.2歳よりもかなり低年齢で接種が行われた。これは、3種類のワクチンの中でも麻疹ワクチンが最も重要で、しかも麻疹に罹患する年齢が低いため、できるだけ早期のワクチン接種が勧められたためだと考えられる。一方、ムンプスに罹患する年齢は高く、麻疹ほど重症化しないため、ムンプスワクチン単独の場合の接種年齢は高く、年齢幅が大きくなったものと思われた。性別をみると、今回は圧倒的に男の比率(14/17)が高かったが、MMRワクチンの時も67%(16/24)が男であった。MMRワクチンの場合には、ワクチン接種を受けた人数の男女比はほぼ同じと考えられるので、なぜ男の方が副反応を起こしやすいのか今後の調査が必要である。

今回、ワクチン接種から発症までの潜伏期間の平均は19.7日であった。この値は、MMRワクチンの時の平均20日とほとんど同じであり、接種年齢の差や、ムンプスワクチンを単独で接種するか他のワクチンと同時接種するかということが潜伏期間に影響することはなかった。

臨床症状は発熱と嘔吐がほぼ必発で、頭痛の訴えが半数以上あった。項部硬直や髄膜刺激症状などの明らかな髄膜炎症状を示す症例は少数であった。これらの傾向は、前回のMMRワクチンの時とよく似ていた。予想していたほど重症例が少ないのは、軽症だと思っても接種担当医が慎重を期して検査依頼をしてきたためだと考えられる。

一例の咽頭ぬぐい液を除いて、ウイルス分離の材料は髄液であった。17件中9件からムンプスウイルスを分離したが、すべて発症後4日以内に採取された検体からであった。この成績は、MMRワクチンの時とまったく同じであった。制限酵素切断パターンにより接種に用いたワクチン株であることが証明され、野外株の紛れ込み事故の例はなかった。

今回、分離されたウイルスの多くが鳥居株であったが、これは特定のワクチンメーカーからの検査依頼が多かったためである。

(2) 麻疹ワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表3)

現在においても、麻疹は最も重要な小児の感染症の一つであり、脳炎、肺炎などの合併症で死亡することも稀でない。麻疹の予防にはワクチン接種以外ないので、できるだけ早い時期にワクチン接種を受けておくことが勧められている。麻疹ワクチンを接種すると、7～12日後に20～50%が37.5°C以上、数%が38.5°C以上の発熱を示す。また、被接種者のうち10～20%に軽度の麻疹様発疹を伴うことがある。したがって、麻疹ワクチン接種後に少々の発熱や発疹があっても通常の副反応ということで、検査を依頼されることは稀である。今回、2件の検査依頼があったが、ワクチンの副反応としては重症であり、原因を明らかにするため検査依頼があった。

患者番号1の症例は、ワクチン接種後8日目に発症したのでワクチンの副反応と考えて

も不思議でなかったが、症状があまりにも麻疹の自然感染と似ていたのでウイルス分離を依頼された。幸い麻疹ウイルスが分離されたので、そのウイルスの由来を遺伝学的に解析することができた。ワクチン株と野外株との塩基配列は明らかな違いがあり、分離された株は野外の麻疹ウイルスであることが証明された。しかも、最近流行している株であることが、塩基配列の特徴から明らかにすることができた。この患者が麻疹ワクチンを接種された当時、近所で麻疹が流行していたことがわかっており、予防接種を行うタイミングの難しさを痛感させられた。

(3) その他のワクチン接種後に臨床症状を示した症例(表2、4、5)

少ない数ではあるが、日本脳炎ワクチン、風疹ワクチン、ポリオワクチン接種後に副反応を呈した症例についてのウイルス検査依頼があった。いずれもウイルス分離は陰性であった。

日本脳炎ワクチンは不活化ワクチンであり、ワクチンが体内で増殖して臨床症状を起こすことはありえないが、ワクチン接種後に髄膜炎症状を示した場合には、接種医はその原因がワクチンであることを否定してほしいということで検査を依頼してくると考えている。臨床経過や臨床検査からみてウイルス性の髄膜炎が疑われるケースが多く、当課ではエンテロウイルスとヘルペスウイルスに絞ってウイルス分離を行っている。日本脳炎ワクチンの接種時期は日本脳炎の流行期前ということで、5～7月に行われることが多い。この時期はエンテロウイルスが流行を起こす時期とも重なっており、ウイルス分離の結果からみても無菌性髄膜炎、ヘルパンギーナ、感染性胃腸炎等から多数のエンテロウイルスが分離されている。したがって、日本脳炎ワクチン接種後にある確率で髄膜炎症状を示すことがあるということを考慮しておく必要がある。

風疹ワクチンは副反応の少ないワクチンで、まれに発熱、発疹、頸部その他のリンパ節の腫脹、関節痛などの症状を認めることがあるが、これらの症状は一過性で、通常、数日中に消失する。検査依頼のあった2例は熱性けいれんが主徴で、そのうち1例は入院まで要した重症のけいれん発作であった。この例はワクチン接種から発症までの期間が3日と短く、風疹の潜伏期間2～3週間から考えると、ワクチンが原因で熱性けいれんを起こしたとは考えられなかった。

ポリオワクチン接種後にきわめてまれに麻痺例の認められることが報告されている。しかし、これがポリオワクチンだけの原因と確定することは困難である。エンテロウイルスがポリオ様症状を起こすことはよく知られており、ポリオワクチンの副反応との鑑別はウイルス学的検査を行う以外ない。今回、ポリオワクチン接種後に無菌性髄膜炎を起こした症例の検査依頼があったが、臨床症状等からみるとポリオワクチンが原因である可能性は低かった。

サーベイランス情報を調べると、一年中何らかの感染症が流行していることがわかる。特に冬場ではインフルエンザ様疾患を代表として呼吸器疾患を起こすウイルス、夏場では感染性胃腸炎、ヘルパンギーナ、無菌性髄膜炎を起こすエンテロウイルス等によって多数の患者発生がある。したがって、予防接種の後でこれら感染症に罹患することもまれではなく、ワクチン自体による副反応との鑑別が必要となってくる。生ワクチンによる臨床反応は特有の症状があり、また潜伏期間もそれぞれのウイルスによって決まっているのでワ

ワクチンの副反応であるか否かのおおよその見当はつく。一方、不活化ワクチン接種後や、生ワクチンであっても例外的な症状を示した場合にはウイルス学的な検査が重要となってくる。今回、ムンプスワクチン接種後に起こった臨床反応はワクチンが原因である可能性が高かったが、ムンプスウイルス野外株や髄膜炎を起こす他のウイルスも考慮しなければならなかった。また、麻疹ウイルス野外株が分離された症例では、ウイルス学的な解析が行われていなければ「麻疹ワクチンによって強い臨床症状を示した一例」として片づけられていたものと考えられた。

今まではウイルス分離が成功しても、それがワクチン株なのか野外株なのかの鑑別は非常に困難であった。しかし、最近の分子生物学的手法の発達により鑑別が可能となってきた。PCR法の発明とその応用、特に制限酵素切断パターンによるウイルス株の同定は診断法の発展に大きな貢献をした。また、ウイルス遺伝子の塩基配列を容易にシーケンスできるようになったのも診断の大きな助けとなっている。これからは、予防接種後の副反応を単に憶測だけで判断するのではなく、いままでの優れた方法や新しい技術を利用して科学的に証明することが必要とされる時代になってきたと思われた。

[参考文献]

1. Chomczynski, P., and Sacchi, N. Single step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* 162:156-159. 1987.
2. Yamada, A., Takeuchi, K., Tanabayashi, K., Hishiyama, M., and Sugiura, A. Sequence variation of the P gene among mumps virus strains. *Virology* 127: 374-376. 1989.
3. Katayama, Y., Hotta, H., Nishimura, A., Tatsuno, Y., and Homma, M. Detection of measles virus nucleoprotein mRNA in autopsied brain tissue. *J. Gen. Virol.* 76:3201-3204. 1995.
4. 山崎謙治、大石 功、加瀬哲男、峯川好一：Polymerase chain reaction を用いたムンプスウイルスcDNAの検出および型別について。臨床とウイルス、Vol.18：364-368。1990。
5. 山崎謙治、大石 功、峯川好一、阪上賀洋、新見裕成：ムンプスウイルスの分子疫学－制限酵素地図分析による野外株およびワクチン株の比較－。臨床とウイルス、Vol. 20:272-276。1992。

表1 ムンプスワクチン接種後に臨床症状を示した症例

患者番号	年齢・性	ワクチン接種日	発症までの時間	臨床症状	検体名	発症から検体採取までの時間	ウイルス分離結果
1	2歳・男	95・7・15	14日	発熱、両側耳下腺腫張	咽頭ぬぐい液	5日	-
2	5歳・男	95・10・16	14日	発熱、頭痛、嘔吐 項部強直	髄液	1日	+ ワクチン株
3	5歳・女	95・10・18	21日	頭痛、嘔吐	髄液	不明	-
4	3歳・男	96・3・6	19日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液	1日	-
5	14歳・男	96・4・23	20日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液	不明	+ ワクチン株
6	11歳・男	96・8・8	22日	発熱、無菌性髄膜炎	髄液	4日	-
7	2歳・男	96・10・8	22日	発熱、嘔吐	髄液	2日	-
8	2歳・男	96・10・21	21日	発熱、嘔吐	髄液	3日	-
9	5歳・男	97・2・7	18日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液	1日	+ ワクチン株
10	5歳・男	97・3・26	22日	発熱、頭痛、嘔吐 髄膜刺激症状	髄液	4日	+ ワクチン株
11	17歳・女	97・4・21	20日	発熱、頭痛、嘔吐 髄膜刺激症状	髄液	1日	+ ワクチン株
12	9歳・男	97・5・19	29日	無菌性髄膜炎	髄液	2日	-
13	9歳・男	97・8・27	19日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液	1日	+ ワクチン株
14	2歳・女	97・9・10	21日	発熱、頭痛、嘔吐、 腹痛	髄液	7日	-
15	4歳・男	97・9・16	15日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液 血清	1日	+ (髄液) ワクチン株
16	9歳・男	97・11・19	20日	発熱、頭痛、嘔吐	髄液 糞便	4日	+ (髄液) ワクチン株
17	2歳・男	98・2・10	18日	発熱、嘔吐	髄液	2日	+ ワクチン株

表2 日本脳炎ワクチン接種後に臨床症状を示した症例

患者番号	年齢・性	ワクチン接種日	発症までの時間	臨床症状	検体名	発症から検体採取までの時間	ウイルス分離結果
1	4歳・男	94・5・24	5日	発熱、頬部に発疹 髄膜刺激症状（-）	髄液	9日	-
2	9歳・男	94・6・10	3日	発熱、頭痛、嘔吐 髄膜刺激症状	髄液 血清	1日	-
3	不明	96・12・3	7日	発熱、頭痛、嘔吐 髄膜刺激症状	髄液	2日	-

表3 麻疹ワクチン接種後に臨床症状を示した症例

患者番号	年齢・性	ワクチン接種日	発症までの時間	臨床症状	検体名	発症から検体採取までの時間	ウイルス分離結果
1	1歳・女	97・7・1	8日	発熱、咳、鼻汁、発疹	血液 咽頭ぬぐい液	5日	+ 麻疹ウイルス 野外株
2	1歳・男	97・11・25	10日	発熱、けいれん 気管支炎	血液	12日	-

表4 風疹ワクチン接種後に臨床症状を示した症例

患者番号	年齢・性	ワクチン接種日	発症までの時間	臨床症状	検体名	発症から検体採取までの時間	ウイルス分離結果
1	1歳・女	96・1・10	8日	熱性けいれん	咽頭ぬぐい液	1日	-
2	3歳・女	97・6・11	3日	熱性けいれん	咽頭ぬぐい液	不明	-

表5 ポリオワクチン接種後に臨床症状を示した症例

患者番号	年齢・性	ワクチン接種日	発症までの時間	臨床症状	検体名	発症から検体採取までの時間	ウイルス分離結果
1	不明・男	97・4・8	9日	無菌性髄膜炎	髄液 糞便	0日	-