

予防接種の効果と感染症の発生状況に関する調査研究

分担研究者 千葉 峻三（札幌医科大学医学部小児科）
研究協力者 富樫 武弘（札幌市立札幌病院小児科）

研究要旨

予防接種の効果と感染症の発生状況に関する調査研究として、現在最も注目が集まっているインフルエンザと麻疹を主に取り上げた。そのほか、水痘、風疹、ムンプスなどについても検討を加えた。その発生状況、抗体保有状況などを明らかにするとともに、研究の最後の年として、それぞれに適したワクチン戦略について考える。

A. 研究目的

インフルエンザについては近年、幼少児の重篤な脳炎・脳症の発生が確認され、また熱性痙攣が多く合併するとの報告もあり、その実態の把握、発症機序、病態の解明についての調査研究が進行中である。他方インフルエンザの重要性が再認識されたこともあり、乳幼児や、年長者における、インフルエンザワクチン接種が進んできているが、今年度はそのワクチンの血清学的、臨床的効果の確認などの報告が多くなされた。これらに関する報告をまとめ解析する。

麻疹は予防接種がある程度普及し、流行、発生患者数の減少という効果をもっているものの、依然として散発的な流行が観察されている。それらの流行の解析から、移行抗体の減衰による麻疹感受性乳児の増加と、乳児麻疹の割合の増加、また年長児麻疹の増加と、その原因の一つ考えられる secondary vaccine failure (SVF) の存在などが明らかにされてきた。今報告においてもいくつかの流行の解析と、数年間に亘る調査の集計から現在の麻疹流行の実態をさらに明らかにするとともに、現在、そして未来において適当と考えられる麻疹ワクチンの接種方法について考える。

その他、風疹、ムンプス、水痘、DPTなどいくつかのワクチンに関する報告についても付記する。

B. 研究方法

全国の班員に対し①血清疫学と感染症発生状況の相関調査、②予防接種の効果判定に役立つ指標の開発、③感染症サーベイランス成績活用方法の策定などの研究テーマについて参加を求め、希望する研究内容について共同研究を行った。千葉は麻疹流行の実態調査について、また富樫研究協力者は主としてインフルエンザワクチンの血清学的反応、防御効果などについて主に検討を加えた。

C. 研究結果

1) インフルエンザに関する研究

小児に対するインフルエンザワクチンの効果では、インフルエンザ罹患時の熱性痙攣の合併を減少させるかどうかの検討がなされた。ワクチン接種者にも熱性痙攣が見られたものの、その合併頻度はワクチンにより低下傾向が見られたという。また接種回数の検討では、小児ではやはり2回接種による感染防御、軽症化が明かであった。成人では年長者を含め接種後の抗体反応の推移について検討されたが、1回接種で十分な抗体獲得がなされたという。また、以前から指摘されていたことであるが、B型に対する抗体獲得についてはやはり低いことが示された。また、東京都内の学童を対象にした調査で、1997-2000年の3シーズンと集団接種がなされていた時代とを比較したところ、インフルエンザシーズン中の欠席者数は現代の方が多かったという。ワクチンの集団接種が流行規模を減弱させる効果はあったものと考えられる。

2) 麻疹に関する研究

過去6年間の北海道内の麻疹流行のまとめがなされた。全道にわたる多くの施設から生後2週から19歳までの1,015症例が報告された。乳児麻疹は187例(18.4%)であったが、7ヶ月以降明かな発生の増加があり、7-12ヶ月の乳児が乳児麻疹の90%近くを占めていた。また10歳以上の年長児は145例(14.3%)であり、1980年代前半の割合に比較し、いずれも有意な増加が確認された。尚ワクチンを受けていたものは43例で、これは全体の4.2%、また1歳以上の麻疹例の5.2%であった。また、年長児麻疹のうちのワクチン接種者は19例(13.1%)であった。これらのことから以下のことが示された。①乳児麻疹、年長児麻疹の割合が増加してきていること、②現在、8-9ヶ月以降の乳児は麻疹に感受性があり、この麻疹感受性となる月齢の低下傾向は、今後ワクチン世代が母親の大部分を占めるようになると更に強まると予想されること、③10歳以上の年長児の麻疹の増加もみられているが、そのうちのワクチン接種者は13%前後であり、ワクチン後年数を経ることによるSVFの発生はそれほど問題となっていないこと、などである。他の流行の解析でも年長児や成人の麻疹が確認されている。

3) その他

風疹については前橋市の一中学校における抗体保有状況が6年間にわたり調査されたが、罹患していないと答えた者の61%が抗体陽性であり、風疹の臨床診断の難しさが示された。

ムンプスについては、家族内曝露後のムンプスワクチン星野株の緊急接種による発症阻止効果が検討されたが、発症当日のみ57%有効であったというが、2日目以降は全例無効であり、麻疹や水痘ワクチンとの違いが示された。

水痘については、ワクチン2回接種の有効性が検討されたが、1回接種では15%程みられた自然罹患が2回接種では全くみられず、効果的だとしている。また、市販後の水痘ワクチン接種児における自然水痘発症率の13回目のアンケート調査の結果が報告された。累積発症率は35.8%であったという。

DTPについては2期接種の時期に、DTP1期を3回受けた児と、4回受けた児との抗体価の比

較が行われたが、ジフテリア、破傷風、PT、FHAのいずれの抗体価についても有意な差は認められなかった。また、百日咳抗体価特にPT抗体価がほとんどの児で感染防御レベル以下となっており、2期接種におけるDTP接種の必要性について言及している。

D. 考察

インフルエンザワクチンに関しては乳幼児におけるある程度の抗体応答が確認され、臨床的効果についても、防御、軽症化さらに熱性痙攣合併率の低下などについての検討が進んできている。この事がインフルエンザ関連脳炎・脳症の発症防御にもつながるのかどうか、今後の研究の継続が期待される。成人においては年長者も含め、その抗体応答は1回接種で十分との報告が多い。予防接種法の見直しもあることから、今後は、まず、多くの年長者に対する接種(1回あるいは2回)が進められ、その臨床効果に対する研究が進展するとともに、年長者に対する毎年のワクチン接種がルーチン化していくことが期待される。乳幼児においてもワクチンがほぼ良好にテイクされ、疾患の予防、軽症化に効果的であるとのデータが得られてきているが、健康小児に対する本ワクチンの導入については、更に検討が必要であろう。

麻疹についてはここ数年における本研究会の報告から、自然麻疹例における乳児麻疹の割合の増加は、全国的にみられる現象と考えられる。乳児麻疹対策としてワクチン接種開始を9-10ヶ月に引き下げすることは、現在では残存移行抗体の影響による primary vaccine failure (PVF) の発生はほとんど無いと思われることから可能と考えらるが、それ自体が直に予防接種率の上昇に寄与するとは考え難い。どの流行においてもその主体は、ワクチン未接種の1才児であり、それがそれ以降の幼児や、麻疹感受性となっている乳児を巻き込んでいる。その意味では、1歳台の幼児の予防接種率を押し上げることが第一義的に重要と考えられる。現時点での乳児への麻疹ワクチンは定期接種とするよりも曝露後の緊急避難的な使用が適当であろう。欧米においてはMMRワクチンの2回接種が採用され、カバー率の向上をみている。本邦においても麻疹の2回接種が採用された場合、結果として接種率の向上は得られると考えられるが、経済性、利便性の面からはMRあるいはMMRの形での導入が適当であろう。

E. 結論

インフルエンザ脳炎・脳症の発症機序、病態の解明が待たれるとともに、その発症阻止に向けたワクチン戦略が必要と考えられるが、正常小児に対するインフルエンザワクチン接種の導入については更に検討を要する。

乳児麻疹を防ぐために麻疹ワクチン接種開始年齢を引き下げたり、2回接種法を導入するなどの提案がなされているが、まず現行法体制下においては麻疹撲滅のために、1歳を過ぎたらすぐに麻疹ワクチンの接種を行うよう指導するなど、予防接種率の向上を図る強力な取り組みを行っていくことが肝要と考えられる。

インフルエンザ脳炎・脳症の剖検所見

班員 富樫 武弘 (市立札幌病院)

研究協力者 松蘭 嘉裕、穴倉 迪彌、高橋 豊、綿谷 靖彦、山中 樹

渡辺 徹、岡 洋瑚、古山 正之、門脇 純一 (札幌市小児科医会)

〔目的〕 インフルエンザの臨床経過中に、急速に進展する中枢神経症状を呈する小児期急性脳炎・脳症 (以後本症と省略する) の発症機序を解明する事を目的とする。

〔症例と方法〕 1994/95 シーズンと 1998/99 シーズンに本症を発症し、急速な経過で死亡した 2 例の剖検諸臓器の病理所見を検索し、更にウイルス学的検索を行った。

症例 1. YH 2 歳 11 月 男児 (千歳市在住)

出生歴、既往歴、予防接種歴いずれも特記すべき事ない。インフルエンザワクチンの接種歴なし。

現病歴：平成 7 年 1 月 31 日、発熱、咳嗽、下痢あり近医を受診、2 日後の 2 月 2 日に急速に意識障害が出現し、千歳市立病院小児科を受診し即入院となった。入院後ショック状態に陥り全身集中管理を行ったが、入院 2 時間後に死亡した。経過中の最高体温は 41.4℃に達した。家族内にインフルエンザ様疾患あり、千歳市地方では当時インフルエンザ A (H3N2) の流行があった。血液生化学検査の異常値は末梢血小板 3.3 万/ μ l、AST691mIU/ml、ALT130mIU/ml、LDH3711mIU/ml、アンモニア108mg/mlであった。髄液細胞64/ μ l、髄液蛋白272mg/ml(死後採取)であった。

症例 2. RY 5 歳 男児 (旭川市在住)

出生歴、既往歴、予防接種歴いずれも特記すべき事ない。インフルエンザワクチンの接種歴なし。

現病歴：平成 10 年 2 月 5 日夕方から 37℃台の発熱、咳嗽、腹痛あり、近医によりインフルエンザといわれた。当時旭川地方ではインフルエンザ A (H3N2) の流行があった。2 月 6 日午後 9:30 から 38℃台の発熱あり、嘔吐、頭痛とともに眼球上転、四肢硬直する全身痙攣が出現し持続した。午後 10:30 頃旭川市立病院救急外来受診、ジアゼパム静注にて痙攣が停止したが、意識障害は持続し呼びかけ、痛みに反応せず、対光反応鈍で小児科転科となった。転科時多呼吸、意識レベル JCS200-300、脳 CT 像に脳全体に軽度浮腫を認め、グリセオールを使用した。2 月 7 日午前 0:30 再度全身痙攣、呼吸状態悪化し同 1:30 気管内挿管、強心剤などの全身管理にも拘わらず同 3:40 死亡した。血液生化学検査での異常値は血小板 11.2 万/ μ l、AST93mIU/ml、ALT51mIU/ml、CK160U/l、血糖253mg/dlであった。髄液細胞9/ μ l、蛋白24mg/dl、糖128mg/dlであった。

剖検材料

剖検諸臓器はホルマリン固定しパラフィン包埋後、薄片をガラス上に固定して以後の検索を行った。病理学的検索は鳥取大学島田章則、新矢恭子先生、ウイルス学的検索は国立感染症研究所倉田 毅、岩崎琢也先生によった。

脳脊髄液、凍結臓器

脳脊髄液、凍結臓器のウイルス学的検索は、北海道大学喜田 宏、国立感染症研究所

根路銘国昭先生によった。

〔結果〕

1. 病理学的所見(HE 染色)

症例1

1) 脊髄：グリア細胞の反応を伴う血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿蛋白の血管外への漏出、微小繊維素血栓(図1, 2)

2) 肺：間質性肺炎

3) 脾臓、大腸：リンパ濾胞壊死

症例2

1) 延髄：グリア細胞の反応及び一部の神経細胞変性を伴う血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿成分の血管外への漏出、微小繊維素血栓(図3, 4)

2) 肺：間質性肺炎、微小繊維素血栓(図5)

3) 脾臓：リンパ濾胞壊死(図6)

4) 小腸：壊死性腸炎(腸陰窩壊死)(図7)

2. ウイルス学的所見

症例1：RT-PCR法により脳脊髄液中にインフルエンザA(H3N2)のHAゲノムを検出。

症例2：肺パラフィン包埋薄片を用いた免疫染色によって、気管支上皮細胞にインフルエンザウイルスAのNPポリペプチドに対するモノクローナル抗体に反応する抗原を検出。(図8)

症例1の脊髄、症例2の延髄いずれもウイルス抗原を検出せず。症例2の脳脊髄液および凍結脳乳剤からのウイルス分離は陰性であった。

〔考察〕

今回提示した2症例はともにインフルエンザ流行期に、極めて急速に発症し、入院当日に死亡した本症に典型的な臨床経過をとった例である。両症例に共通した病理学的特徴は、1) 中枢神経系の血管原性浮腫、血管壁の硝子変性、血漿蛋白の血管外への漏出、微小繊維素血栓、2) 間質性肺炎、3) 脾臓のリンパ濾胞壊死であった。また症例2で小腸の陰窩壊死(壊死性腸炎)の所見が得られた。ウイルス学的には症例1で脳脊髄液中にウイルスゲノムを検出したものの、症例1の脊髄、症例2の延髄からはウイルス抗原を検出しなかった。ウイルスは症例2に示したように肺の気管支上皮細胞に到達して増殖したものの、中枢神経系に感染し増殖した証拠は一切得られなかった。

筆者らは本症に罹患した小児の脳脊髄液中のIL-6、TNF- α 濃度を測定して別に報告した。これによると、両サイトカイン共に、急速に進行して短期間に死亡した2症例で極めて高値であり、比較的緩徐な経過をとった2症例では中程度上昇の値をとった。

前述した病理所見と脳脊髄液中のサイトカインの上昇所見とから、全身の血管障害就中血管内皮細胞(vascular endothelial cells)障害が本症の発症機転であると推定される。特に血管障害が中枢神経系で起こった場合に、血液脳関門(blood brain barrier)が破壊されて本症発症に至るものと推定される。血管内皮細胞は血液凝固因子を多量に含み、また各種サイトカインの産生部位でもある。前述した中枢神経系の各種の病理所見と共に、小腸陰窩壊死所見も血管内皮細胞障害の結果生じたものと考察して矛盾しない。血管内皮細胞由来のE-セレクトインが、本症に罹患した患児の血清中で上昇しているとの報告もこ

の推定を支持している。

インフルエンザウイルスが、直接血管内皮細胞に感染して上述の障害が起きたものか、あるいはウイルスが他の細胞に感染して、間接的に血管内皮細胞障害を起こしたものは、現在のところ不明の域を出ない。今回得られた諸臓器につき血管系を含めてウイルス抗原の検索を行ったが、肺気管支上皮細胞を除いていずれも陰性であった。トリインフルエンザである家禽ペストのウイルスの標的細胞が血管内皮細胞であり、全身の血管内凝固所見が共通して見られる点は、本症の発症機転を考える上で興味深い所見である。

Takahashiらは本症の剖検脳組織にウイルス抗原を証明したが、ウイルスが増殖した結果本症発症に至ったものではないと考察している。確かに本症は発熱発来から極めて早期に発症（平均1.9日）し、その後の経過も極めて急激である。また本症の脳CT、MRI画像の特徴的変化は視床から脳幹に至る左右対称の変化である。これらの所見はウイルスが中枢神経内で増殖した後に本症に至るものとは考えられない。

厚生省科学研究「インフルエンザ脳炎・脳症の疫学的研究」班（班長森島恒雄名古屋大学教授）は1998/99、1999/00の2シーズンに亘って、本症の全国規模の発症調査を行った。この研究班は、本症の臨床経過中に非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)（1998/99シーズンはメフェナム酸とジクロフェナクNa、1999/00シーズンはジクロフェナクNa）が解熱目的に使用された症例の死亡率が有意に高いと報告した。これを受けて厚生省医薬安全局安全対策課は、本症患者に対しジクロフェナクNaの投与を禁忌とし、この薬剤の製造、販売企業に「緊急安全情報」の作成と医療機関への配布を指示した。また日本小児科学会理事会は、「インフルエンザ治療に際して一部のNSAIDsを慎重に使用すべきである」とのお知らせを学会員全員に出した。ジクロフェナクNaは、血管内皮の修復に関与する酵素のシクロキシゲナーゼ（とくにCox-2）を抑制する作用が強いとの研究報告があり、血管内皮細胞障害を本症の発症機序とするならば、本剤の使用禁止は順当な勧告といえる。一方一部のNSAIDsが本症発症の原因となるとの指摘がある。上記研究班は本症発症とNSAIDs投与の時間的關係を明らかに出来なかったものの、全く解熱剤使用のなかった児から両シーズンそれぞれ34.8%、30.6%に本症が発症していることから、NSAIDsの本症原因説に対して否定的である。さらにくわしい発症機序の究明と解熱剤の関与の究明は今後の課題である。

本症の発症報告が欧米諸外国から少ない点に関してはコントロールスタディが必要である。一旦本症が発症した場合に予後が極めて悪いことから、治療法の確立と現行の不活化ワクチンの予防効果に関する検討が急務である。

図1. 症例1の脊髄：血管原性浮腫、血管壁硝子化、血漿成分漏出

図2. 症例1の脊髄：微小繊維素血栓

図3. 症例2の延髄：血管原性浮腫、血管壁硝子化、血漿成分漏出

図4. 症例2の延髄：微小繊維素血栓

図5. 症例2の肺：間質性肺炎、微小繊維素血栓

図6. 症例2の脾臓：リンパ濾胞壊死

図7. 症例2の小腸：壊死性腸炎（腸陰窩壊死）

図8. 症例2の肺：気管支上皮細胞のインフルエンザウイルスA特異抗原（NPポリペプチドに対するモノクローナル抗体を使用、国立感染症研究所岩崎琢也先生による）

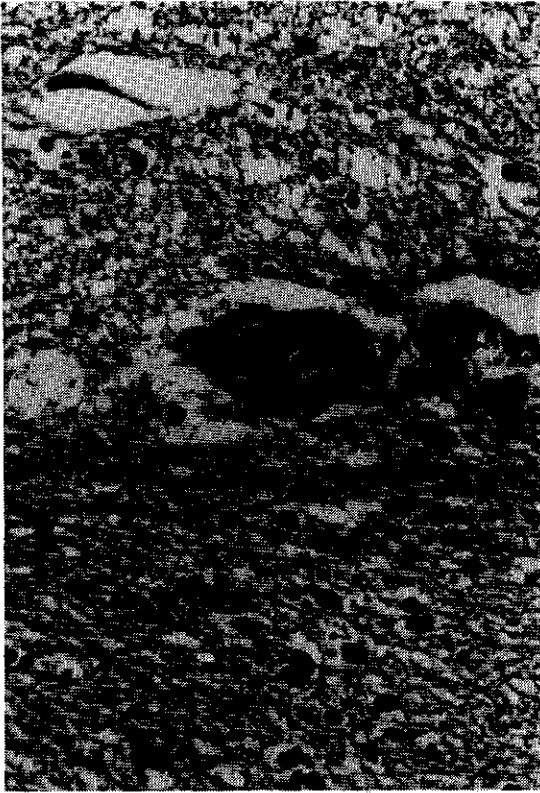


图 2.

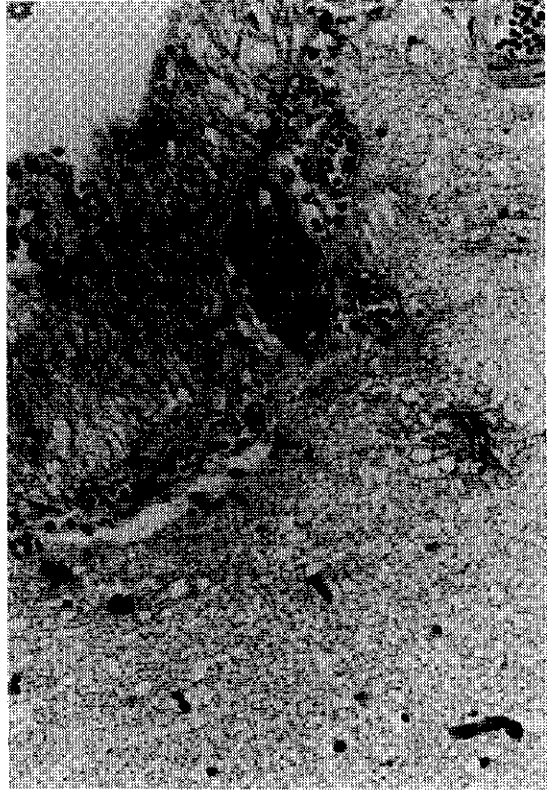


图 4.

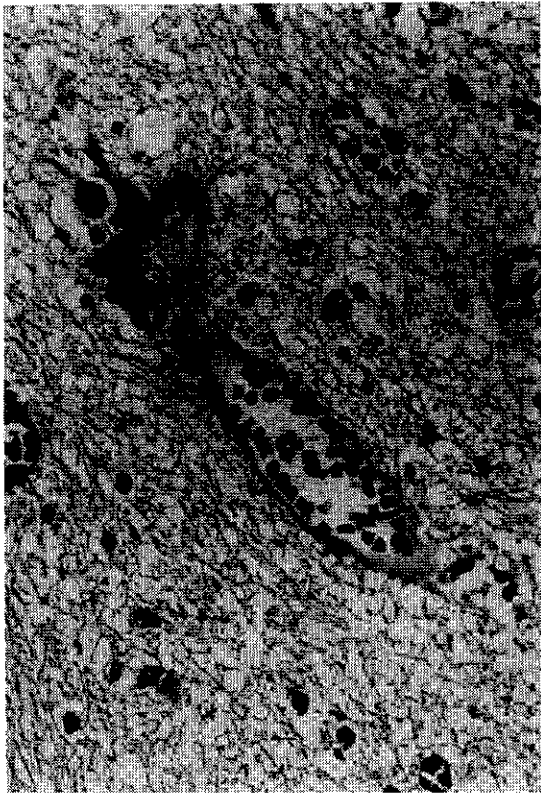


图 1.



图 3.

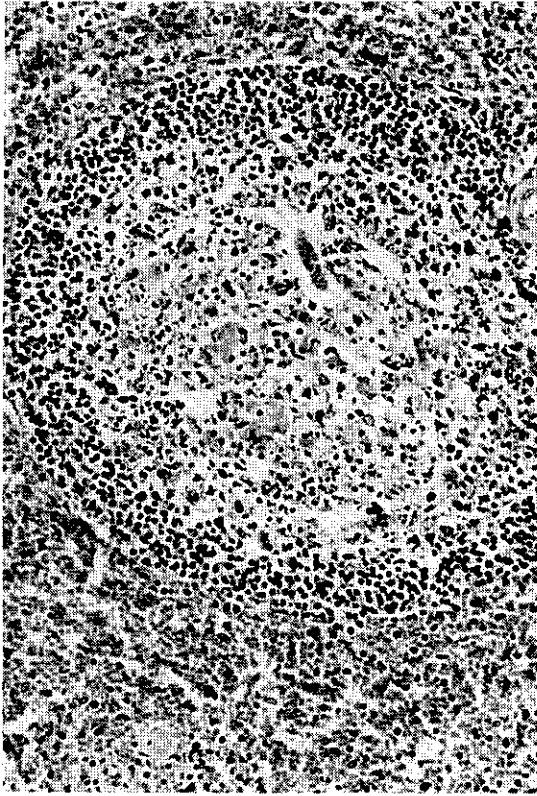


图 6.

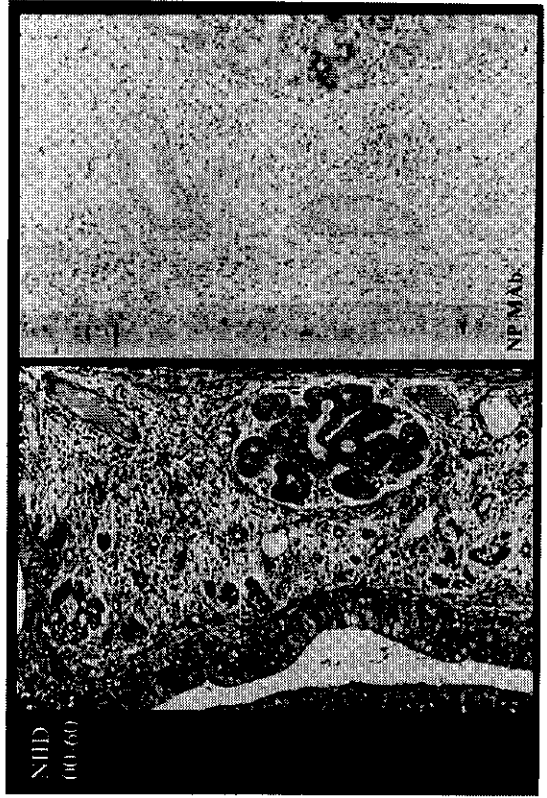


图 8.



图 5.

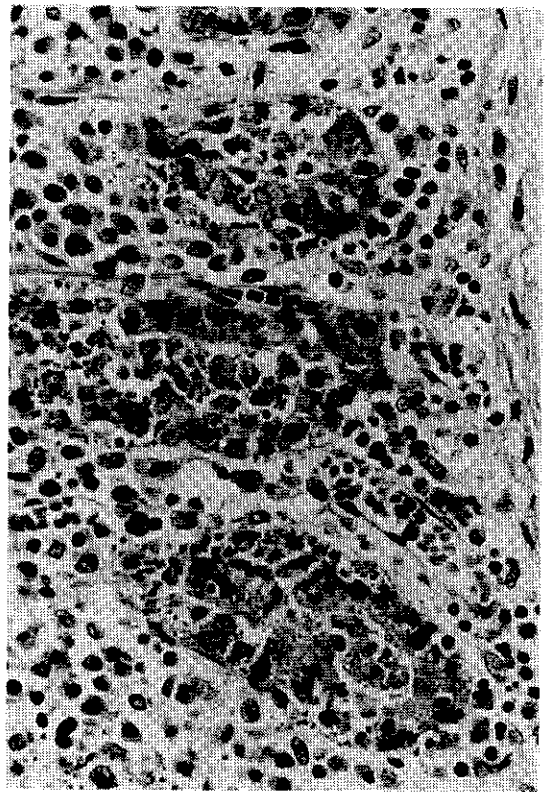


图 7.

近年の麻疹罹患状況に関する調査・継続

千葉 峻三、堤 裕幸、大崎 雅也（札幌医科大学医学部小児科）

麻疹流行状況調査協力機関

青森県立中央病院、旭川赤十字病院、岩見沢市立総合病院、浦河赤十字病院、NTT東日本札幌病院、小樽協会病院、市立釧路総合病院、札幌東徳州会病院、札幌社会保険総合病院、砂川市立病院、滝川市立病院、苫小牧市立総合病院、道立江差病院、室蘭市立病院、町立芽室病院、市立函館病院、函館小児科医会、山中たつる小児科（札幌市）、留萌市立病院、わたや小児科（札幌市）

【はじめに】

我々は、アンケート調査により北海道における近年の麻疹の発生状況を検討し、乳児麻疹の割合の増加やvaccine failureの実際、全道的に繰り返される流行の様子などについて明らかにしてきた。平成12年度は、この研究班での調査の最終年であったが、函館市と釧路市における大きな流行が報告された。この流行の様子について簡単に述べるとともに、平成7年から12年までの6年間の調査結果についてまとめ、今後の麻疹撲滅に向けた方策について考える。

【結果】

1. 平成12年度の函館市における流行

函館小児科医会に函館市内の4病院および11医院より麻疹の発生の報告が寄せられたがその総数は360例であった。

図1に報告された麻疹患者の年齢分布を示す。1歳未満の乳児が64例で全体の17.8%を占めた。1例が日齢9日にコプリック斑が出現し先天麻疹と診断されている。一方、10-14歳は56例、15-19歳は7例あり10歳以上が全体の17.5%を占めていた。

図2に12ヶ月未満の麻疹症例64例の月齢を示す。7ヶ月以降の乳児が59例と92.2%を占めた。先天麻疹の母親の年齢は22歳であった。麻疹罹患歴および予防接種歴は不明で、周産期には母親に症状を認めなかったが、児の麻疹診断時の母親の抗体価はIgG 9.2、IgM 13.26と陽性であった。

合併症として気管支炎19例、肺炎17例、重症肺炎1例、中耳炎9例、脳炎1例、脳炎疑い1例、髄膜炎1例、熱性痙攣3例、VAHS 3例、経過中に原因不明のショックを起こした

罹患者数（人）

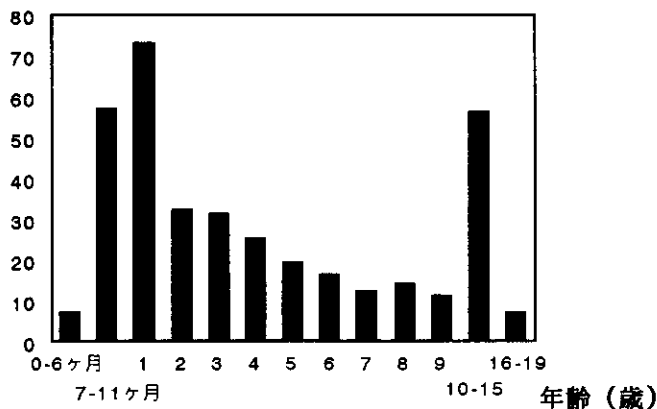


図1 平成12年度 函館市 年齢別罹患者数

罹患者数（人）

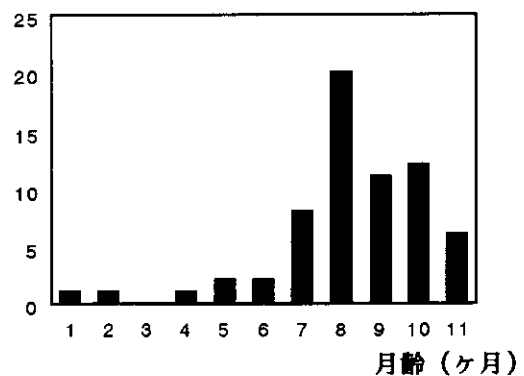


図2 平成12年度 函館市 乳児月齢別罹患者数

例が1例が報告された。このうち乳児は気管支炎4例、肺炎4例、中耳炎2例、VAHS 1例であった。死亡例はなかった。

ワクチン接種後の麻疹症例は28例あった。このうち接種後経過期間が3週間以内であった5例を除いた23例をvaccine failureと考えたが、これは全体の6.4%、また1歳以上の麻疹例の7.8%であった。10歳以上のワクチン接種の既往は10例で10歳以上の麻疹のうちの15.9%であり、ほとんどがワクチン未接種者であった。

2. 釧路市における最近6年間の麻疹流行のまとめ

市立釧路総合病院より平成8年4月より平成9年7月にかけて125例、平成12年4月より平成12年10月にかけて54例の麻疹患者が報告された。他の年度については麻疹の発生はないか、極めてわずかであったが、経年的な麻疹発生の様子を示したのが図3である。3年も経過せずに中規模の流行が繰り返されているのが分かる。

平成8-9年、平成12年の麻疹患者のうちワクチン接種者は、それぞれ4例(3.2%)、2例(3.7%)であった。

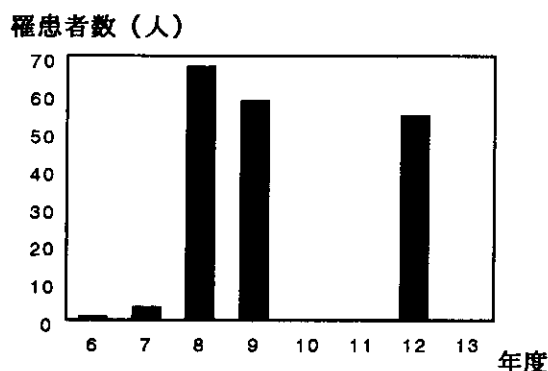


図3 釧路市麻疹患者数年次推移

3. 北海道内の最近6年間の麻疹流行のまとめ

平成10年から12年度にかけての麻疹症例については函館市と釧路市の他は概して少なかったが、道内の他の6病院、1医院合わせて60例の報告を得ている。函館市の360例、釧路の54例を併せると474例が報告された。平成9年までの3年間の北海道内の報告数541例を合わせ、全1,015症例についてまとめたのが図4である。乳児麻疹は187例(18.4%)および10歳以上の年長児麻疹は145例(14.3%)。1980年代前半の割合に比較し両者とも有意な増加が確認された。

尚、ワクチン接種を受けていた者は43例あった。これは全体の4.2%、また1歳以上の麻疹例の5.2%であった。また年長児麻疹のうちのワクチン接種者は19例で13.1%を占めた。

乳児麻疹の月齢別患者数を図5に示す。7ヶ月以降の乳児が163例で乳児麻疹の87.2%を占めていた。

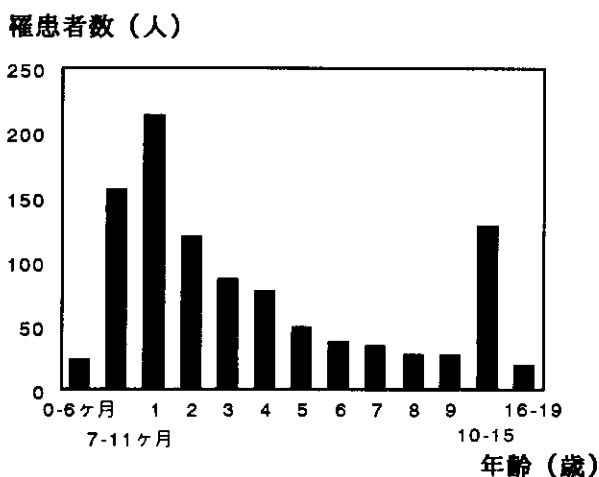


図4 平成7年より平成12年度の6年間に
おける道内麻疹年齢別罹患者数

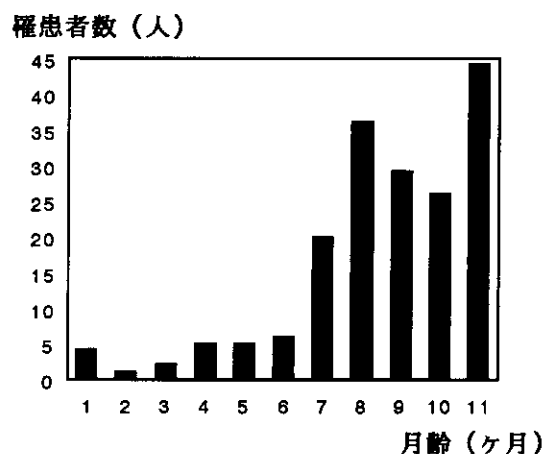


図5 平成7年より平成12年度の6年間に
おける道内乳児麻疹
麻疹月齢別罹患者数

【考察】

今年度は、函館市、釧路市における麻疹の流行を解析した上で、北海道のこの6年間の麻疹症例をまとめたが、この間の研究で以下のことを明らかにすることができた。

(1) 麻疹の小～中規模の流行が3～4年間隔で繰り返されていること。(2) 乳児麻疹の割合が増加していること。(3) 現在、8～9ヶ月以降の乳児は麻疹に感受性があり、この麻疹感受性となる月齢の低下傾向は今後ワクチン世代が母親の大部分を占めるようになると更に強まると予想されること。(4) 10歳以上の年長児の麻疹の増加もみられているが、そのうちのワクチン接種者は15%前後であり、Secondary vaccine failureの発生はそれほど問題となっていないこと、などである。

乳児麻疹対策としてワクチン接種開始を9-10ヶ月に下げることが、現時点ではPrimary vaccine failureの発生はほとんど無視し得ることから妥当と考えられるものの、それ自体が直に予防接種率の上昇に寄与するとは考え難い。多くの流行においてその主体をなしているのは、ワクチン未接種の1歳児であり、それがそれ以降の幼児や麻疹感受性となっている乳児を巻き込んでいる。その意味では、1歳台の幼児の予防接種率を押し上げることが急務であり、現時点での乳児へのワクチン接種は定期接種とするよりも、曝露後の緊急避難的な使用が妥当と考えられる。

欧米においてはMMRの二回接種法が採用され、結果としてカバー率の向上をみている。本邦においても将来的にMR、あるいはMMRの形での二接種法の導入を考慮する必要がある。

北海道内の小児科医を対象としたアンケート調査では、麻疹に対する危機感や、麻疹は根絶しなければならないという気運の高まりはあまり感じられなかった。近年の麻疹の重症度がそれほどでないとの意識の表れと思われ、このことは、局地的ではあるがいくつかの流行が経験されながらも、最近の麻疹予防接種率は低くないとの答えが過半数を占めたことから伺える。

「麻疹はワクチンにより根絶できる疾患であり、また根絶すべきである」というコンセンサスが社会的に、また医療の現場において得られていないことが危惧され、それが麻疹予防接種率低迷の最大要因とも考えられる。今後、現場の医療者や保護者に対し、小児科学会や医会、ワクチン学会などの学会活動を通じた広範な啓蒙活動により、麻疹根絶の意義と周知と、それにつながる1歳台でのワクチン接種の徹底を図っていく必要がある。

具体的な方策の一つとして3歳児健診や就学児健診の時点でワクチン接種の有無をチェックし、接種を勧めることがあげられる。保護者への喚起を促す意味で麻疹に限らず有効なことと考えられるが、就学児については自治体、教育委員会、学校医間で連携し、システムを作っていく必要がある。これについては学校医協議会などを中心とした働きが各地でなされており発展が期待される。

乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の試み(第2報)

千葉 峻三、堤 裕幸、辰巳 正純、酒井 好幸 (札幌医科大学医学部小児科)

【目的】

小児のインフルエンザでは脳炎・脳症の多発が問題となっている。また、乳幼児においては初感染のことも多く、症状が重くなりやすい。乳児院などでの施設内流行も危惧される。以上のことからインフルエンザワクチン接種の必要性が考えられるが、乳幼児における抗体の上昇についての検討は十分ではない。今回、3歳以下の乳幼児にワクチンを投与し、HI抗体の上昇を検討した。そのうちのあるものは一昨年もワクチン接種を受けており、その影響についても検討した。

【対象と方法】

対象は北海道立中央乳児院に入所している6ヶ月から11ヶ月までの乳児6名、1歳1ヶ月から2歳11ヶ月までの幼児20名である。幼児のうち9名は1999年の秋から冬にかけてインフルエンザワクチンを受けた既往がある。今回は2000年の10月から11月にかけて、乳児には0.1ml、幼児には0.2mlずつ2回、化血研のインフルエンザワクチンを接種した。1回目の接種前と2回目の接種の2-3週後に採血し、ワクチン株を抗原としてHI抗体価を測定した。ワクチン株は昨年、H1N1がニューカレドニ/20/99、H3N2がパナマ/2007/99、B型が山梨/166/98となっている。

【結果】

接種前後のHI抗体価を図に示す。幼児のうち、一昨年にワクチンを受けていた小児を黒丸で、今回のワクチンが初めての幼児、及び乳児を白丸で示した。乳児6名はpreでどの型に対しても10倍以下陰性であったが、postでH1N1、H3N2、B型に対して40倍以上の抗体価の上昇を認めたのはそれぞれ5名(83%)、4名(67%)、3名(50%)であった。

幼児ではpostで40倍以上、あるいは2管以上の抗体上昇を認めたのが、H1N1、H3N2、B型に対してそれぞれ、20名中16名(80%)、18名(88%)、14名(70%)であった。尚、幼児のうち3名はH3N2に対してpreで既に320倍以上の抗体を有していた。

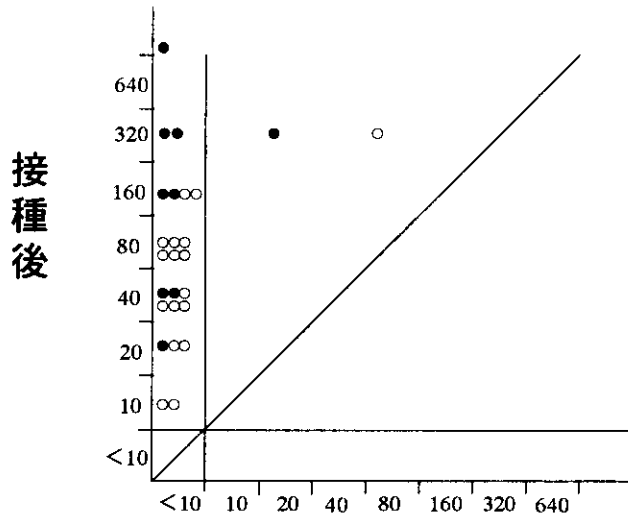
一昨年にワクチンを受けていた小児と、今回初めてワクチンを受けた小児との間には、どの型に対しての抗体価にも明らかな傾向の違いは無かった。

今回ワクチン接種後8時間以内に、3名の乳児、4名の幼児に37°C台の発熱を認めた。また、1歳7ヶ月の男児は、一昨年の2回目のワクチン接種後1時間頃に全身に軽い発疹を認めたため、昨年は10倍希釈液にて皮内テストを行ったところ、上腕にまで至る発赤と直径5cmにわたる硬結を認めたため接種をとりやめた。

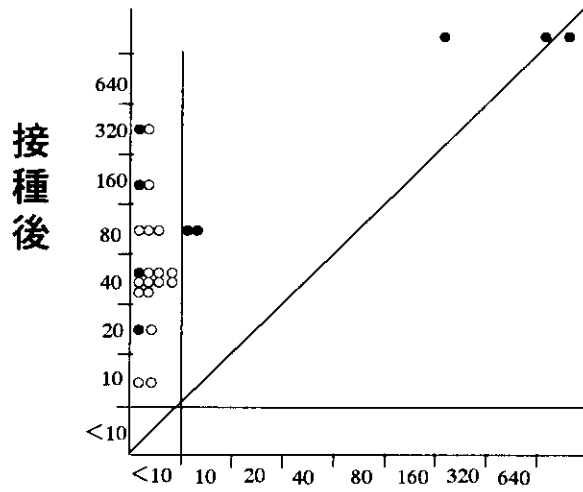
【考察】

今回2歳以下の乳幼児を対象とし、新たな株に変更されたインフルエンザワクチンを接種し抗体の獲得について検討した。H1N1、H3N2に対してはほぼ良好な反応が得られたが、B型に対してはやはり抗体応答はそれほど良くなく、特に乳児では、40倍以上の抗体反応を示したのは半数に留まった。一昨年と昨年のワクチン株の間には抗原性にかなりの違いがあるためか、連続してワクチン接種を受けたことの効果は見いだせなかった。一昨年には見られなかった接種後の発熱が27%に認められ、ワクチンに含まれる抗原量が増やされたことが原因の一つと考えられた。今後は感染防止効果、発病防止効果の検討が必要である。

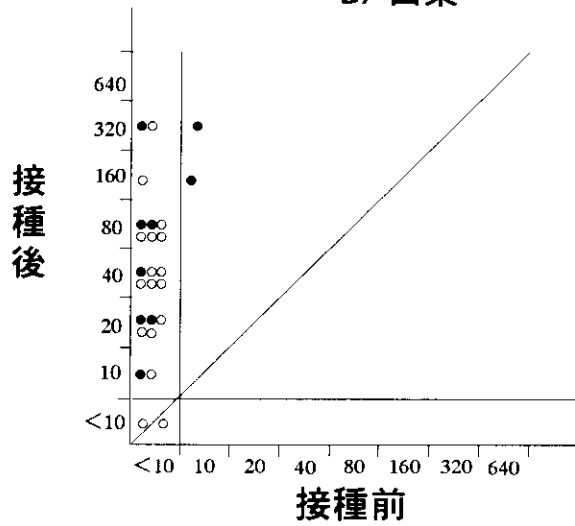
A/ ニューカレドニア (H1N1)



A/ パナマ (H3N2)



B/ 山梨



● : 1999年ワクチン接種児

○ : 初回ワクチン接種児

インフルエンザワクチンによる インフルエンザに伴う熱性痙攣の発症防止効果の検討

鈴木 仁、細矢 光亮（福島県立医科大学医学部小児科）

【目的】我々は、6歳未満のワクチン未接種者において、インフルエンザ罹患時の熱性痙攣合併率を5～6%と推定している(表1, 文献¹⁾)。インフルエンザワクチン接種によって、この発症率を低下させ得るか否かを検討することを目的とした。

【方法】福島県内17医療施設(表2)において、インフルエンザワクチンを2回接種した6歳未満の小児に対し、2000年1月1日より3月31日の間の発熱、熱性痙攣の有無についてアンケート調査した。その内の2医療施設においては、発熱を来した全例に対してウイルス学的検索を行なった。

【結果】

1. インフルエンザシーズン前に、インフルエンザワクチンの規定量を2回接種し終えた6歳未満の乳幼児で、アンケートに協力を得ることのできた症例数は485例であった。期間中、277人(57.1%)に発熱がみられ、その内12例は熱性痙攣を合併した(表3)。
2. ウイルス学的検索を行なった2医療施設におけるワクチン接種症例数は85例で、発熱は47例(55.3%)にみられた。インフルエンザウイルス抗原検索、ウイルス分離、およびペア血清による抗体価測定により、47例中20例(42.6%)をインフルエンザと診断した。発熱をきたした47例中4例は熱性痙攣を合併し、うち3例(75.0%)はインフルエンザが原因であった(表3)。
3. 2医療施設の成績から、発熱者の42.6%がインフルエンザであったとすると、ワクチン接種者485例中118例(24.3%)がインフルエンザに罹患したことになる。熱性痙攣12例のうち、インフルエンザが原因であったものを75.0%とすると9例が、42.6%とすると5例が、インフルエンザによる熱性痙攣となり、ワクチン接種者におけるインフルエンザに伴う熱性痙攣は、それぞれ7.6%、4.2%と推定された。

【考察】今回の結果は、ワクチン接種者であっても、高率(24.3%)にインフルエンザに罹患し、罹患した場合は、ワクチン未接種者と同様に、高率(4.2～7.6%)に痙攣を合併することを示していた。2000年シーズンに、ワクチンに効果が見られなかった原因としては、接種者から分離同定されたウイルスがすべてH1N1であったことから(表4)、ワクチンのH1N1に対する防御効果に問題があった可能性が考えられた。

このようなアンケート調査は、調査規模を大きくすることにより、ワクチンによるインフルエンザ脳症発症予防効果の検討を可能にするのではないかとと思われる。

表1 インフルエンザにおける熱性痙攣合併率の推定
(公立相馬総合病院小児科)

	1999年 (相馬市, 新地町)	2000年 (相馬市)
6歳未満の人口	3397人	2777人
外来受診者数	1512人	1215人
インフルエンザ様疾患患者数	446人	338人
インフルエンザ/インフルエンザ様疾患	154人/251人	158人/217人
ウイルス分離	H3: 30人, B: 13人	H1: 34人, H3: 20人
推定インフルエンザ患者数	274人	246人
推定インフルエンザ罹患率	8.1%	8.9%
熱性痙攣患者数	30人	17人
インフルエンザによる熱性痙攣患者数	16人	13人
インフルエンザにおける熱性痙攣推定合併率	5.8%	5.3%

表2 研究協力医療施設名

公立高島病院
公立藤田総合病院
大原総合病院
福島赤十字病院
済生会福島総合病院
市川クリニック
武藤こどもクリニック
吉田こどもクリニック
星総合病院
寿泉堂総合病院
川名こどもクリニック
公立岩瀬病院
県立会津総合病院
坂下厚生総合病院
公立相馬総合病院
原町市立病院
呉羽総合病院

表3 アンケート集計結果

	17施設	2施設
ワクチンを2回接種した6歳未満の乳児	485人	85人
発熱者数	277人	47人
発熱率	57.1%	55.3%
インフルエンザ患者数		20人
発熱者におけるインフルエンザ率		42.6%
推定インフルエンザ患者数	118人	
推定インフルエンザ罹患率	24.3%	
熱性痙攣	12人	4人
インフルエンザ患者数		3人
熱性痙攣におけるインフルエンザ率		75.0%
インフルエンザによる熱性痙攣推定患者数	9人	
インフルエンザにおける熱性痙攣推定合併率	7.6%	15.0%

表4 2医療施設におけるウイルス学的検索

インフルエンザワクチン接種者	85人
インフルエンザ患者数	20人
A H1	11人
A (H型不明)	9人
熱性痙攣患者数	4人
インフルエンザ患者数	3人
A H1	1人
A (H型不明)	2人

文 献

- 1) 片寄雅彦, 高橋亜依, 佐藤 敬, 加藤一夫, 佐藤晶論, 川崎幸彦, 細矢光亮, 鈴木 仁:
インフルエンザにおける熱性痙攣合併率の推定.
日本小児科学会雑誌 2000; 104(11): 1123-1124

前橋市内の一中学校における 風疹麻疹抗体保有状況（6年間のまとめ）

中田 益允、大川 秀明、戸所 正雄、首村 紀夫、栗林 俊夫
嵯峨 六雄、中島 茂樹、藤永 隆、八木 秀明（前橋市医師会）

今回の報告は、昨年度の報告「5年間のまとめ」に2000年度の調査成績を加えたものである。ただし表は見やすいように、風疹・麻疹いずれの場合も、まず始めにワクチンを接種した者としいない者に分け、それをさらにアンケートによる罹患者と非罹患者に分け、それぞれの抗体価判定数を示すように改変した。なお、2001年度の中学生風疹ワクチン接種対象者は約半分となる見込みで、同じ基準による接種予定者を対象とする調査は今回が最後である。抗体価判定は IgG-EIA法により IgG-EIA価 < 2 を陰性（-）、2 ~ < 4 を偽陽性（±）、4 < を陽性（+）と表示した。以下に調査結果の要点を示す。

1. 風疹について

(1) ワクチン接種率は年度別平均値で7%だったが、6年間に4%から9%へと上昇する傾向が見られた。

(2) ワクチン接種を受けた者の抗体陽性率は88%であった。抗体陽性者のうちアンケートで罹患したと答えた者が14%おり、ワクチン接種者全体の11%を占めた。

(3) 非接種者全体の抗体陽性率は74%であったが、年度別抗体陽性率は6年間に82%から64%へと減少する傾向を示した。

(4) アンケートで「罹患した」と答えた者の95%が抗体陽性であった。しかし、アンケートで「罹患しない」と答えた者のうち61%が抗体陽性であった。風疹の臨床診断の難しさを暗示した。

(5) 年度別全対象者の抗体陰性率（=感受性者率）は平均21%であったが、6年間に14%から26%へと上昇する傾向が見られた。

2. 麻疹について

(1) ワクチン接種率は年度別平均値で94%であった。6年間に一定の増減傾向はなく、範囲は91~98%の間であった。

(2) ワクチン接種を受けた者の抗体陽性率は全体で87%であった。抗体偽陽性者は7%、抗体陰性者は6%であった。

(3) ワクチン接種を受けた抗体陽性者の中で、アンケートに「罹患した」と答えた者の率（=接種者罹患率）は全体で3.3%であった。これに対し、ワクチン接種を受けなかった者の抗体陽性率（=非接種者罹患率）は75%であった。ただしそのうち29%はアンケートで「罹患しない」と答えた。

(4) 年度別罹患率（未接種抗体陽性者数+接種済患者の抗体陽性者数）は平均7.7%で、範囲は3.7~9.8%であった。

(5) 年度別対象者の抗体陰性率は平均7.2%で、範囲は4.0~12%の間であった。

(表1) 風しんアンケート結果と抗体価判定の関係

年度	対象者数	被検者数	予防接種 罹患既往 抗体判定	接種しない						接種した					
				罹患しない			罹患した			罹患しない			罹患した		
				-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+
1995	366	313	人数	35	0	99	7	0	159	1	0	10	0	0	2
1996	259	250	人数	36	0	68	4	0	131	2	0	4	0	0	5
1997	240	219	人数	44	0	51	4	0	105	2	0	12	0	1	0
1998	194	180	人数	38	0	39	3	0	85	2	1	11	0	0	1
1999	195	172	人数	32	0	51	8	0	69	1	0	11	0	0	0
2000	179	171	人数	41	0	40	4	0	70	0	0	15	0	0	1
計	1433	1305	人数	226	0	348	30	0	619	8	1	63	0	1	9

(表2) 風しんアンケート結果と抗体価判定の関係(%)

年度	被検者数	被検者(%)	予防接種 罹患既往 抗体判定	接種しない						接種した					
				罹患しない			罹患した			罹患しない			罹患した		
				-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+
1995	313	85.5	%	11.2	0	31.6	2.2	0	50.8	0.3	0	3.2	0	0	0.6
1996	250	96.5	%	14.4	0	27.2	1.6	0	52.4	0.8	0	1.6	0	0	2.0
1997	219	91.3	%	20.1	0	23.3	1.8	0	48.0	0.9	0	5.5	0	0.5	0
1998	180	92.8	%	21.1	0	21.7	1.7	0	47.2	1.1	0.6	6.1	0	0	0.6
1999	172	88.2	%	18.6	0	29.7	4.7	0	40.1	0.6	0	6.4	0	0	0
2000	171	95.5	%	24.0	0	23.4	2.3	0	40.9	0	0	8.8	0	0	0.6
計	1305	91.1	%	17.3	0	26.7	2.3	0	47.4	0.6	0.1	4.8	0	0.1	0.7

(表3) 麻しんアンケート結果と抗体価判定の関係

年度	対象者数	被検者数	予防接種 罹患既往 抗体判定	接種しない						接種した					
				罹患しない			罹患した			罹患しない			罹患した		
				-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+
1995	366	350	人数	2	0	5	4	0	19	20	19	274	1	3	3
1996	259	253	人数	1	0	4	0	0	10	8	17	199	1	3	10
1997	240	225	人数	4	0	1	1	0	10	20	12	164	1	1	11
1998	194	187	人数	2	0	2	0	0	0	7	16	155	0	0	5
1999	195	186	人数	4	0	3	0	0	3	10	7	150	2	0	7
2000	179	173	人数	3	1	4	0	0	4	8	12	134	0	0	7
計	1433	1374	人数	16	1	19	5	0	46	73	83	1076	5	7	43

(表4) 麻しんアンケート結果と抗体価判定の関係(%)

年度	被検者数	被検者(%)	予防接種 罹患既往 抗体判定	接種しない						接種した					
				罹患しない			罹患した			罹患しない			罹患した		
				-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+
1995	350	95.6	%	0.6	0	1.4	1.1	0	5.4	5.7	5.4	78.3	0.3	0.9	0.9
1996	253	97.7	%	0.4	0	1.6	0	0	4.0	3.2	6.7	78.7	0.4	1.2	4.0
1997	225	93.8	%	1.8	0	0.4	0.4	0	4.4	8.9	5.3	72.9	0.4	0.4	4.9
1998	187	96.4	%	1.1	0	1.1	0	0	0	3.7	8.6	82.9	0	0	2.7
1999	186	95.4	%	2.2	0	1.6	0	0	1.6	5.4	3.8	80.7	1.1	0	3.8
2000	173	96.7	%	1.7	0.6	2.3	0	0	2.3	4.6	6.9	77.5	0	0	4.1
計	1374	95.9	%	1.2	0.1	1.4	0.4	0	3.4	5.3	6.0	78.3	0.4	0.5	3.1

平成12年1月に一重症心身障害児施設内流行した インフルエンザA(H3N2)についての一考察

町田 裕一、田中 宏子、橋本 省三、矢野 ヨシ、矢野 亨(希望の家療育病院)

窪谷 弘子、堀内 清(千葉県血清研究所)

小林 清(杏林大学保健学部)

1. はじめに

平成12年1月に希望の家療育病院内に3病棟の入所者、職員を巻き込んだインフルエンザA(H3N2)の集団発生があり、その概要は昨年の本研究班総会にて報告した。

今回は、発症に及ぼす障害やこれまでのインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴の影響について検討を加えて報告する。

2. 調査対象

当重症心身施設は100名定員で、3病棟に分かれている。

2F棟は、当時33名が在籍し、10-20歳代が中心の最も重度の障害児(者)が入所している。座位可能者は2名のみで、他はすべてねたきりで、呼吸嚥下障害のあるものが16名おり、その内気管切開例が5例、3例がレスピレーターによる呼吸管理となっている。平成11年11月から12月にかけて、13例に鼻腔噴霧一回法でワクチンを接種した。

N棟は当時定員32名が在籍し、20歳代が14名で、重度知的障害があるが自力歩行可能なものが5名、16名が寝たきりである。この多くは嚥下障害を合併しているが、呼吸障害を合併するのは1名のみである。これらは30-50歳代で、2名は60歳代である。平成11年11月から12月にかけて、10例の入所者に鼻腔2回噴霧法でワクチン接種を行った。

S棟は、当時33名が在籍し、30歳代が半数の16名を占め、40歳代が9名、50歳代5名、20歳代が3名であるが、寝たきりは1名のみで、呼吸嚥下障害のあるものはいない。半介助ながら食事排泄可能なものもいる。平成11年11月から12月にかけて13例に皮下接種2回法で接種をおこなった。

接種ワクチンは千葉血清製のインフルエンザワクチンを用いた。

3. インフルエンザ発症の状況

1月中旬より2F病棟で1月一杯に20名が相次いで発熱した(昨年本研究班

報告では22名としたが、その後1日のみの発熱者はインフルエンザ発症者から削除した。N棟では1月27日から2月8日までに集中的に14例の発熱者があつた（昨年の報告書では10例の発症としたが、潜伏期間などを考慮して14例とした）。

N棟とほぼ平行してS棟に1月18日より1月28日迄に23例が高熱を發した。

4. 発症者の解析

a) 2F棟には寝たきりで呼吸障害の有る者が多い。呼吸障害の有無で発熱の状態をワクチン接種群（鼻腔噴霧1回接種法）と非接種群に分けて比較すると、呼吸障害群で発症率が低下し、更に非接種群より接種の効果が顕著にでる傾向を示した（表1、2）。3名のレスピレーター使用者は調査対象からはずした。

また、6日以上発熱は肺炎などの合併症が疑われる。そこで呼吸障害の有無と発熱持続時間を6日以上と5日以内に分けてワクチンの効果を比較したところ、呼吸障害のある群では、ワクチン接種で6日以上発熱率が低下する傾向がみられた（表3、4）。

平成9年、10年、11年のワクチン接種またはインフルエンザ罹患状況と平成12年1月の罹患状況を調べた（表5）。平成9年の項については、平成11年1月に病棟内にA型H3N2の流行があつたのでこれに罹患した例はワクチン接種をしてなくても（+）と数えた。平成10年の項は、平成11年1月の流行がA型H1N1であつたので、平成12年1月の流行とは型が異なるためこれに罹患しても（+）には加えなかつた。

表の1）、2）、4）、7）、8）群より前年、前々年の接種が鼻腔1回噴霧接種の感染予防に何らかの影響を与えている事がうかがえる。

レスピレーター管理の入所者は、平成10年（H3N2）、11年（H1N1）、12年（H3N2）いずれの年も発症しにくい傾向がみられた（表6）。

b) N棟には、寝たきりで嚥下障害のある者が多い。寝たきり、非寝たきりに分けてワクチン接種（鼻腔噴霧2回接種法）の効果を比べてみた（表7）。

寝たきり障害者にワクチン接種の効果が高い傾向がみられた。発熱率が低下し、発熱持続期間が短縮された。また、発熱持続期間を6日以上と5日以下に分けてワクチンの効果をみると、ワクチン接種群は6日以上発熱者が減る傾向がみら

れたが、寝たきりと非寝たきりは例数が少なく比較不能である。潜伏期間、発熱期間などを再検討した結果、昨年報告と発熱者など一部数値が異なる。

c) S棟は年輩者で、自立度の比較的高い入所者が多い。発熱の持続日数を6日以上と5日以下に分けてワクチンの効果をみると(皮下2回接種法)、ワクチン接種群で6日以上の発熱者が減少する傾向がみられた(表10)。

考察

平成12年3月の報告では、西2棟(今回の2F棟)、西1棟(今回のN棟)でワクチンの予防効果がみられないと報告したが、2F棟では呼吸障害の有無、N棟では寝たきりかどうかで分けて検討すると、呼吸障害や寝たきりの障害者では、ワクチンは発症予防や合併症の予防に有効に働いている様にみえる。2F棟で実施した鼻腔噴霧1回法でも予防効果はみられ、更にその効果は数年来のワクチン接種歴やインフルエンザ罹患歴によって影響を受けている可能性も示唆された。この様に、鼻腔噴霧1回法は、一見効果がないように見えても、細かく観察すると弱いながら予防効果を示していることが推測された。

レスピレーター使用者はインフルエンザ罹患率が低い傾向がみられるのは、ガス交換が大気から隔離されて行われるためと考えられる。

また、呼吸障害群や寝たきり群でワクチンの予防効果がより明確になる傾向がみられた。呼吸障害者は喀痰排出困難があり、また寝たきりの障害は嚥下障害のあるものが多く誤嚥が繰り返されるなどで慢性的な気道の炎症があり、インフルエンザは重篤になりやすい傾向がある一方で、常時気道の免疫系を活性化されていて、ワクチン接種により強く反応するのであろうか。

しかし今回の集計はいずれも例数の少なく、他施設との連携した更に大規模な調査が必要であろう。

文献省略