

C) 風疹 出庫数 274 万 dose (1994-2000)

	自然感染	ワクチン接種後
脳炎・神経症状	1/4,000-6,000	1
血小板減少性紫斑病	1/3,000	2
関節炎	成人の 5-30%	自然感染の 1/5 以下
先天性風疹症候群		報告例なし
		その他 Guillain Barre 症候群 1 例 ADEM 1 例

4 ワクチンウイルス以外のウイルス感染症の紛れ込み

麻疹ワクチン接種後の極めて稀な頻度で起こる副反応例として脳症・脳炎が 5 年間 239 万接種に 2 例の報告があった。1 例は接種後 3 時間で発症し他の 1 例は接種後 17 日後に発症しておりワクチンウイルスの増殖のピークからずれておりワクチンとの因果関係は明らかではない。血小板減少症の 4 例中 2 例にウイルス学的検査を行い、髄液、リンパ球から検出されたウイルス遺伝子は野生株であった。

ムンプス罹患後の無菌性髄膜炎の頻度は教科書的に 10%、入院が必要となる例は数%と言われている。脳炎は 5000~6000 例に 1 例、難聴は 15,000 例に 1 例といわれており 5)、一方、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は 10,000 例に 1 例の頻度で認められその中には野生株の紛れ込みがあることが遺伝子学的に報告されている 6)。睾丸炎は 10 万例に 1 例あるかないかの頻度で、聴力障害はワクチン接種後数ヶ月以上経過して発症にしており因果関係は不明である。

風疹の合併症として脳炎は 5000~6000 例に 1 例、血小板減少性紫斑病が 3000 例に 1 例合併するといわれているが、ワクチン接種後の副反応として脳症、ADEM, Guillain Barre 症候群が各 1 例報告されており 100 万接種に 1 例あるかないかに頻度である。

表 3 に神経疾患の副反応報告例をまとめて示した。DPT ワクチンでは 351 万 dose に 1 例の脳症と 1 例の急性散在性脳脊髄膜炎(ADEM)、日本脳炎ワクチンでは 365 万 dose に 1 例の ADEM、1 例の脳症、インフルエンザワクチンでは 1994 年以降ではないが、過去に 1 例の ADEM が報告されている。これらの症例のなかには他のウイルス感染症の可能性もある。ワクチン接種後に中枢神経系の副反応が疑われた場合に、該当ワクチンウイルスとともにエンテロウイルス遺

伝子の検出を同時に行っている。ムンプスワクチン接種後に意識障害痙攣を認めた脳炎例、MRI で ADEM と診断された例、インフルエンザワクチン接種翌日の無菌性髄膜炎例の髄液からエンテロウイルス遺伝子が検出された。ワクチン接種後の時間的経過からワクチンの副反応例が疑われた症例の中にエンテロウイルス感染症の紛れ込みが存在する。

表3 ワクチン接種後に認められた中枢神経疾患その他重篤な疾患の報告例数  
1994-2000

	麻疹	風疹	ムンプス	DPT	日脳	インフルエンザ
脳炎・脳症	2*	1	1**	1	1#	0
無菌性髄膜炎	0	0	100	0	0	1**
ADEM	0	1	1**	1	1	1##
急性小脳失調症	0	0	1	0	0	0
Guillain Barre	0	1	0	0	0	0
ITP	4	2	0	0	0	0
出荷本数(万本)	239	274	95	351	365	314

\* ; 脳炎・脳症の2例は2-3時間後と、17日後に発症しており、因果関係は不明。

|| ; RT-PCRを行った2例に麻疹ウイルス野生株遺伝子が検出された。

麻疹ワクチン接種後に1例VAHSが報告されたが、因果関係は不明。

\*\* ; 髄液よりエンテロウイルス遺伝子が検出された。

# ; 接種後2-3時間後に発症。エンテロウイルスの可能性あり。

## ; 1994年以前に1例報告あり。

|| ; RT-PCRを行った2例に麻疹ウイルス野生株遺伝子が検出された。

インフルエンザワクチン接種後に心筋梗塞(1例)、肝機能障害(2例)が報告された。

生ワクチン 608 万ドース、不活化ワクチン 1030 万ドース、合計約 2700 万接種機会の中で上記の頻度であり、これらの症例のなかにも他のウイルス感染症の可能性もある。potential risk/benefit、cost/benefit の考え方からしても、ワクチン接種は小児の感染症の予防に関して有効な手段である。重篤な副反応の実態が予防接種を実施している臨床医にとって関心事であり市販後調査が副反応の頻度を反映するもので、接種率向上のために正確なワクチンの関する情報を提供するとともに、ワクチンと関連するかどうか科学的な裏付けを重ねていくことが事がメーカーの責務である。

## 文献

- 1) Sakaguchi M et al. : IgE antibody to gelatin in children with immediate-type reactions to measles and mumps vaccines. J. Allergy Clin Immunol 1995;96:563-5.

- 2) Nakayama T et al. : A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheris and tetanus toxoids. J Allergy Clin Immunol 1999;103:321-5.
- 3) Nakayama T et al. : ,Change in gelatin content of vaccines associated with reduction in reports of allergic reactions. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:591-2.
- 4) Vaccines : Plotkin S.A., Orenstein W.A. Third Edition W.B. Saunders Company
- 5) 中山哲夫・他：麻疹ワクチンでは Koplik 斑を示さない. 小児感染免疫 7:33-37,1995
- 6) Kashiwagi Y et al : Detection of mumps virus genome directly from clinical samples and a simple method for genetic differentiation of the Hoshino vaccine strain from wild strains of mumps virus. J. Med. Virol. 52:195-199,1997
- 7) Takami T et al : Usefulness of nested PCR and sequence analysis in a nosocomial outbreak of neonatal enterovirus infection. J Clin Virol 1998; 11:67-75

## 不活化ワクチンの複数回接種で発熱したと思われる 1 乳児例

阿部 敏明、田島 剛、奈良 妙美（帝京大学小児科）  
吉野加津哉（中島病院小児科）

近年アレルギー性疾患児へも予防接種を積極的に接種する為の種々の要件が検討されているが、明瞭なアレルギー疾患を示さない幼児に不活化ワクチンを接種するたびに副反応と思われる症状が認められたので報告する。

症例 女子 平成 11 年 01 月 30 日生（2 歳 11 か月）

### [既往歴]

オムツかぶれ以外はアレルギー疾患を示していない、両親には蕁麻疹、喘息の既往がある。

### [臨床経過]

12-01-25 ツベルクリン皮内反応 1x1

12-01-25 BCG 接種 局所反応を含めて異常なし

12-06-23 DPT3 種混合 1 期 1 回目 0.5ml 接種 局所反応を含めて異常なし

12-07-14 DPT3 種混合 1 期 2 回目 0.5ml 接種 局所の発赤（+）

12-08-04 DPT3 種混合 1 期 3 回目 0.5ml 接種

12-08-05 局所の発赤（+）、39.3 度の発熱し、08-06 も 39 度続く。

12-08-07 36.8 度

12-08-18 麻疹ワクチン接種 異常なく経過した。

12-11-13 風疹ワクチン接種 異常なく経過した。

12-12-11 インフルエンザワクチン 0.2ml 接種

12-12-12 4 回嘔吐、38.5 度の発熱し 12-13 には解熱

12-12-25 インフルエンザワクチン 0.2ml 接種

12-12-26 39 度に発熱し嘔吐したが 12-27 には 37.4 度に解熱し嘔吐も改善

### [考案]

本病院における予防接種外来は午後 3-4 時に実施しており一般外来の患者との接触がおきないように配慮されている。また、患児に同胞は無く、保育園には通園しておらず感染源との接触は少ない環境で生活をしている。

本研究会の研究報告として、近藤らはアレルギー疾患児では DPT 接種 2 回目以降の発熱に十分注意する必要がある事を述べている（1）。本例は両親にはアレルギー性疾患の既往があるが、現在までは特別な疾患は認められていない。生ワクチンでは、副反応は認められなかったが、不活化ワクチンの複数回接種では、発熱を含む副反応が生じたと考えられた

が、その機序は不明であるが、予防接種液とその成分に対するリンパ球幼弱化反応の検討をする予定である。また、今後の不活化ワクチンを接種する時には慎重に接種したほうが良い事を保護者に説明した。

[文献]

(1)近藤直実 他 アレルギー疾患児の予防接種に関する検討—岐阜県における体制作りと非即時型副反応を繰り返す症例の報告を含めて—。予防接種の効果的实施と副反応に関する総合的研究 研究報告書 平成12年3月 282-286

## 4 地域に於けるワクチン接種後の予防接種副反応調査

牛島 廣治（東京大学大学院医学系研究科発達医科学）

西村 修一（西村医院）

兼次 邦男（かねし小児科）

鬼頭 敏幸、伊藤 正利（滋賀県立小児保健医療センター小児科、保健指導部）

札幌、舞鶴、滋賀、東京の4病院（医院を含む）における1999年1月から2000年12月までのワクチン接種とその副反応の発生状況を調べた（札幌のみ2000年1月から12月）。さらに予防接種の効果的な実施方式および効果判定、ならびに対象疾患の発生状況に関して報告する。

### 1. 舞鶴

#### A. 効果的な実施方法

舞鶴では、保健所などで受ける集団接種（ツベルクリン反応とBCG、ポリオ）と医療機関での個別接種（三種混合、二種混合、麻疹、風疹、日本脳炎）があり、中学生の風疹は学校で集団接種である。

#### B. 発症状況

1999年、2000年ともにインフルエンザの流行がみられた。2000年2~3月に3年ぶりに麻疹が流行した。水痘は通年性で認められるが年5月~7月と11月~1月に多くみられた。

流行性耳下腺炎は1999年は通年性にみられたが、2000年は散発的であった。風疹の流行はみられなかった。ロタウイルス感染症は、例年2月~5月に流行がみられる。2000年5月~8月に手足口病(HFMD)が流行し、8カ月の女児1例が無菌性髄膜炎となった。

麻疹の流行時、それぞれ1歳1ヵ月と1歳6ヵ月に麻疹予防接種を受けた6歳と7歳の男児が発症した。水痘でも、それぞれ3歳と4歳の時に水痘予防接種を受けた男児と女児が5歳と6歳で発症した。また、A型インフルエンザの流行時にも2年間で1歳、2歳、3歳(2例)、5歳、8歳(2例)、10歳、成人3例（成人は一回接種）の11例が発症した。

#### C. 副反応

三種混合は1354例行ない、発赤が32例（接種後3日以内にKT38℃の発熱を伴ったのが3例）、発熱のみが5例（接種後3日以内にKT38℃の発熱が1日のみ）みられた。二種混合は140例行ない、発赤が1例みられた。日本脳炎は1105例行ない、接種後3日以内にKT38~39℃の発熱が6例、発赤が1例みられた。インフルエンザは614人に行ない、生後7ヵ月の男児が接種後12時間で全身に蕁麻疹様の膨疹が出現したが抗ヒスタミン剤処方で2日後には改善した。

生ワクチン接種後早期に見られるアレルギー性副反応は、麻疹で320例行なったうち、7例で接種後3日以内にKT38~39℃の発熱がみられた例と接種後24時間で顔一体幹一四肢に膨疹を認めた1例（抗ヒスタミン剤処方）であった。風疹は353例行ない、接種後3日以内にKT38~39℃の発熱が3例みられた。また、流行性耳下腺炎は63例行ない、接種後約20日で流行性耳下腺炎の発症（両耳下腺の腫脹、発熱）が2例（小学4年生）にみられた。

#### D. ハイリスク者への接種と副反応

熱性痙攣児5人に対し、痙攣初発の場合3ヵ月経過を見てから三種混合8例、麻疹3例、風疹2例、日本脳炎2例を行なったが問題はなかった。アトピー性皮膚炎・気管支喘息などの患児10人に三種混合9例、麻疹1例、風疹2例、日本脳炎6例、水痘3例を行なったが問

題はなかった。

## 2. 滋賀

### A. 効果的な実施方法

(定期接種) 滋賀県では、地域保健センター等で受けるの集団接種(ポリオ、ツベルクリン反応とBCG、日本脳炎)と、医療機関で受けられる個別接種(麻疹、三種混合、風疹)との二本立てで実施している。(任意接種)は個々の医療機関が、接種条件、日時を設定し、水痘、流行性耳下腺炎、インフルエンザ(冬の流行時期)、日本脳炎等を実施している。滋賀県唯一の小児専門病院である県立小児保健医療センターでは、以前より、ハイリスク児を中心に予防接種を勧めていた。1998年9月より週一回の予防接種外来を設け実施するようにした。またアレルギー外来では、以前より、主に紹介患者についてプリックテストの後、少量より実施している。

### B. 発症状況

滋賀県では、1998年末より1999年にかけて、インフルエンザ、流行性耳下腺炎、水痘が流行した。インフルエンザは当初A香港型が優位であったが、2月より3月にかけてはB型優位となった。この間のインフルエンザ脳症発症については不明である。1999年末隣接する療育センター通院児が水痘に罹患し、接触のあったハイリスク児5名に対して緊急の水痘ワクチン接種を行った結果、副作用もなく発症を予防できた。2000年に入って、手足口病(HFMD)および無菌性髄膜炎(AM)の流行が観察されたEV71が分離された。

HFMDに脳炎を併発したものが8カ月女児で、1名あり、発熱・口腔内の発疹による発病から4日目に亡くなった。6月から7月にかけて手足口病の流行が認められ、コクサッキーウイルスA16型(CA16)およびEV71の2種類が分離された。(滋賀県立衛生環境センター)9月以降マイコプラズマ肺炎の報告が多くなり、滋賀県で散発的にみられた食中毒について、小型球形ウイルス(SRSV)が検出された。10月11月は感染性胃腸炎、咽頭結膜熱、手足口病、ヘルパンギーナなど、通常夏季に流行する疾患の流行があった。流行性角結膜炎も増加しており、12月には小型球形ウイルスによる嘔吐下痢の流行があり、滋賀県立衛生環境センター微生物科にて咽頭や糞便からの多くのウイルス分離がされた。年末にかけて水痘、流行性耳下腺炎、麻疹も例年より患者報告数が多くなっている。

### C. 副反応

小児保健医療センターでは、1999年に延べ194例、実数115名に予防接種を実施した。2000年には延べ274例、実数136名に予防接種を実施した。

このうち、ハイリスク者への接種はそれぞれ186例、107名(1999年)、260例、126名(2000年)であった。その内訳は(1999年)三種混合17名28例、二種混合1名1例、麻疹24名、風疹8名、日本脳炎8名10例、インフルエンザ52名97例、水痘13名、流行性耳下腺炎12名、BCG 2名(2000年)三種混合30名54例、二種混合5名7例、麻疹24名、風疹8名、日本脳炎9名9例、インフルエンザ82名142例、水痘13名、流行性耳下腺炎11名、BCG 5名であった。

### D. ハイリスク者への接種と副反応

#### (1) 生ワクチン接種後早期に見られるアレルギー性副反応

麻疹接種の10日後に発熱(小脳失調症1例)を認めた(2000年)。

#### (2) その他のワクチンの副反応

(1999年)接種後副反応と思われたのは、16例、12名あった。流行期のインフルエンザ接種時に発熱6例、たまたま腸炎合併(出生時極小未熟児)1例、発作が頻発した

(てんかん、ミトコンドリア脳筋症) 1例、骨髄移植後の児に三種混合接種の後に硬結があった1例などであった。

(2000年)接種後副反応と思われたのは、9例、9名あった。インフルエンザ接種後にけいれん発作が頻発した1例、咳が増強した1例、インフルエンザ接種後たまたま腸炎合併(2例、うち1例入院)、三種混合接種後に発作が頻発した(てんかん2例、うち1例入院)BCG接種部の化膿(ネフローゼ症候群寛解期1例)ムンプス接種2週間後髄膜炎を来した多発奇形の5p-児1例などであった。

### 3.札幌

#### A.効果的な実施方法

札幌では、保健所などで受ける集団接種(ポリオ、ツベルクリン反応とBCG)と医療機関での個別接種(三種混合、二種混合、麻疹、風疹、また一部の医療機関ではツベルクリン反応とBCG)がある。

#### B.発症状況

札幌では2000年にインフルエンザが流行した。

#### C.副反応

三種混合222例、二種混合65例、麻疹76例、風疹113例、流行性耳下腺炎63例、水痘45例を行なった。2歳女児1例が、三種混合、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎の接種後30-60分で直径約5cmの発赤を認め、約120分で消失した。しかし、この女児はインフルエンザでは特に副反応はなかった。その他には特に副反応はみられなかった。

### 4.東京

#### A.効果的な実施方法

ワクチンの接種に関する変更はなかった。

#### B.発症状況

東京では1999、2000年ともにインフルエンザが流行した。

#### C.副反応

三種混合43例、二種混合27例、麻疹10例、風疹33例、日本脳炎91例、水痘3例を行なった。日本脳炎で1例発赤を認めたのみでその他に特記すべきものはなかった。



## 平成 12 年度における予防接種副反応報告

横山 宏（恵信甲府病院／山梨県立中央病院）

大久保正弘、渡辺 茂夫、末木きよみ（山梨県福祉保健部健康増進課）

平成12年4月1日から平成13年2月25日までに報告のあった山梨県内の予防接種副反応症例は9例（内訳はDPT4例、風疹2例、日本脳炎2例、ポリオ1例）であった。DPT接種後の多形紅斑の1例と風疹ワクチン接種後の血小板減少性紫斑病の1例はワクチン接種との因果関係が疑われた。

症例	性	年齢	予防接種の種類	製造所名 ワクチンLot.	主要な症状	転帰	他疾患の可能性	備考
1	男	0歳 9月	DPT 1期2回	武田薬品 HJ094D	2日後 顔面・体幹・下肢に 肢端疹発現し、38°C 多形紅斑にて入院加療	治癒		調査 委員会
2	男	0歳 6月	DPT 1期1回	北 研 65-2	同日、体幹・下肢に丘疹（痒 い）が出現したが2日後には 消失 発熱なし	治癒		
3	女	1歳 1月	DPT 1期2回	北 研 H19-13	同日、39°C 咽頭発赤あり 2日後には下熱	治癒	夏かぜ？	
4	女	2歳	DPT 追 加	北 研 66-1	同日、39.9°C 翌日には下熱	治癒	かぜ？	
5	男	10歳 1月	日本脳炎 3期	千葉血清 C368	同日、背部、前胸部に丘疹 （痒い）が出現したが3日後 消失 発熱なし	治癒	麻疹？	
6	男	3歳 5月	日本脳炎 1期2回	北 研 134	翌日、39°C 咽頭発赤あり 3日後には下熱	治癒	かぜ？	
7	女	1歳 2月	風 疹	武 田 H920	2週後、四肢の出血斑に気づ く 血小板数2000/ $\mu$ l 血小板減少性紫斑病	治 療 中		調査 委員会
8	男	1歳 10月	風 疹	阪大微研 RV-16	同日、体幹に麻疹出現した が翌日消失、発熱なし	治癒		
9	男	4月	ポ リ オ 1回目	39	2、3、4日後（3日間） 哺乳中3秒間位 上半身が がくがく揺れた 発熱なし	治癒	意識清明	

# ゼラチン不含有 DPT ワクチンでアナフィラキシーを呈した一例

鳥谷部真一、内山 聖（新潟大学医学部小児科）

## 【はじめに】

DPT ワクチン接種後副反応でアナフィラキシーを呈することは稀である。厚生省の予防接種後副反応・健康状況調査検討会の報告書によれば、DPT ワクチン接種後にアナフィラキシーを呈した例は、平成 8 年度で 2 例/4,880,134 接種、平成 9 年度で 8 例/4,800,174 接種、平成 10 年度で 1 例/4,800,894 接種であった。

一方、DPT ワクチンに含まれるゼラチンによる感作が問題となり、現在ではゼラチン不含有 DPT ワクチンが流通している。DPT ワクチン接種後のアナフィラキシーの一部にもゼラチンが関与していると考えられることから、ゼラチン不含有ワクチンの使用によって DPT ワクチン接種後のアナフィラキシーはさらに減少するものと予測される。

今回、ゼラチン不含有 DPT ワクチンによってアナフィラキシーを呈した症例を経験したので、その抗原検索を含めて報告する。

## 【症例】

10 ヶ月男児。7 ヶ月時に特に問題なく DPT1 期初回 1 回目を接種した（デンカ製ゼラチン不含有）。8 ヶ月時に 2 回目を接種した（デンカ製ゼラチン不含有）。2 回目の DPT ワクチン接種後 11 日目に突発性発疹症に罹患。その際、接種した右腕全体が発赤し腫脹した。そのため 10 ヶ月時の 3 回目接種（化血研製ゼラチン不含有）は 0.1ml と減量して接種した。接種 30 分後に全身の発赤・蕁麻疹が出現し、発熱、喘鳴、呼吸困難が出現し、血圧は測定不能であった。対症療法で 1 時間後には軽快した。

## 【方法】

ワクチンの百日咳、ジフテリア、破傷風成分に対する特異 IgE 抗体は Western blot で調べた。ゼラチン特異的 RAST も調べた。3 回目に接種された DPT ワクチンに含まれる添加物は、塩酸リジン（0.01W/V%）、ホルムアルデヒド（0.01W/V%）、チメロサル（0.01mg/ml）、塩化アルミニウム六水加物（3mg/ml）、水酸化ナトリウム（1.2mg/ml）であり、家族の同意の上、これらに関して生理食塩水を対照として皮内試験をおこなった。接種後 15 分、30 分、1 時間、24 時間後に局所の発赤と膨疹径を測定した。

## 【結果】

ゼラチン特異的 RAST は陰性であり、Western blot では各成分に対する特異バンドを認めなかった。ワクチン添加物を用いた皮内反応では、塩化アルミニウム六水化物で有意の反応がみられ、発赤径は 15 分後には最大 25mm となったが、24 時間後には消失していた。これ以外の添加物では有意の反応はなかった。

## 【考案】

DPT 接種後の発疹などアレルギー反応の原因としては、ワクチン添加物が重要であり、

なかでもチメロサールが原因になることが多い。一部にはゼラチンも関与しており、ワクチン成分に対するアレルギー反応も存在するとされるが、原因が特定できない場合もある。本症例ではアルミニウム塩に対して即時型皮内反応が陽性であったが、アルミニウム塩は非特異的な炎症を起こすことがある。元来アジュバンドとして添加されているアルミニウム塩がアレルギー反応を惹起しうるかどうかは、さらに検討が必要と考えられた。

## ムンプスワクチンの副反応調査（中間報告）

永井 崇雄、岡藤 輝夫、宮崎 千明、鎌田 誠、熊谷 卓司、由利 賢次  
崎山 弘、宮田 章子、庵原 俊昭、落合 仁、下村 国寿、伊藤 雄平  
鈴木英太郎、鳥越 貞義、五十嵐正紘（日本外来小児科学会ワクチン研究検討会）  
中山 哲夫（北里研究所）、奥野 良信（大阪府立公衆衛生研究所）

### 【目的】

日本外来小児科学会は開業医を中心とした臨床医の集まりで、会員数は1,100名を越える。ワクチンに関する諸問題は、接種医の主体である開業医にとっては最大の関心事のひとつである。一方、ムンプスワクチンにはMMRワクチンとして1989年に定期接種に導入された際に、副反応として無菌性髄膜炎の発生が社会的な問題になり、1993年に接種が中断された経緯がある。その後もムンプス単独のワクチンは任意接種で継続して行われているが、その無菌性髄膜炎などの副反応の発生頻度は公には明らかでない。そこで、現在国内で市販され任意に接種されている三社のムンプスワクチンの無菌性髄膜炎等の副反応の発生頻度を前方視的に大規模に調査し、同時に同様の方法でウイルス学的に証明されたムンプス自然感染例における合併症発生頻度も調査して、両者を対比しワクチン接種勧奨のための基礎的な資料とすることを目的に、参加施設を募り調査を実施している。

### 【対象と方法】

#### 1) ムンプスワクチン接種例

調査参加施設においてワクチンを接種された対象児の保護者に同意を得て、接種後30日間の発熱、嘔吐、耳下腺腫脹、頭痛、痙攣等の健康状態の観察ならびに記録を依頼した。副反応を疑う症状の発現時には主治医が診察しコメントを加えた。髄膜炎発症時には髄液を北里研究所に送付し、ウイルス分離、RT-PCRによるウイルス学的検索を行い、ムンプスウイルス検出時には株の同定を行った。

#### 2) ムンプス自然感染例

日本外来小児科学会ワクチン研究検討会の委員の所属する10施設において保護者の同意の元に、臨床的にムンプスが疑われた症例の耳下腺開口部擦過液を採取し北里研究所に送付、同時に15日間の症状記録を依頼した。経過中に髄膜炎を発症した者は髄液も送付した。このうち、ウイルス分離またはRT-PCRによりウイルス学的にムンプスと証明された者を対象に、髄膜炎等の合併症の発生頻度を調査した。

#### 3) 髄膜炎の診断

無菌性髄膜炎の診断は両者ともに、臨床的に髄膜刺激症状があり髄液検査で15/3以上の細

胞数を認め他の病原微生物の証明されないものとした。即ち、clinical meningitisのみを対象としLaboratory meningitisは含めず、自然感染と同じ基準で髄液を採取し、ワクチン接種後だからといった過剰診断に陥らないよう留意した。また、最終的には髄液を採取された症例の発熱、頭痛の有無、嘔吐の回数などの臨床症状が、ムンプスワクチン接種例とムンプス自然感染例で差がないかの検証も行う予定である。

## 【結果】

### 1) ムンプスワクチン接種例

2000年1月15日より調査を開始。当初、全国117施設が参加、その後153施設に増加している。ワクチン接種例は2000年12月1日の段階で3,352例（A社1,681例、B社817例、C社854例）の調査結果が集計された。その成績を表にまとめた。髄膜炎疑いとして髄液を送付されたものが6例（A社5例、B社1例）あったが、1例（A社）は髄液細胞増多を認めずウイルス検査も陰性のため除外された。他の5例の髄液からのウイルス検査は、1例（A社）がムンプスウイルスの分離・PCRともに陽性、1例（A社）はPCRのみ陽性で、ともにA社ワクチン株ウイルスと同定された。残りの2例（A社1例、B社1例）は分離、PCRともに陰性、1例（A社）はエンテロウイルスのPCRが陽性になった。全体の髄膜炎発生頻度は現在のところ、エンテロウイルスの紛れ込みを除くと4/3,352（0.12%）、即ち838接種に1例となる。個々の成績ではA社が560接種に1例、B社が817接種に1例、C社は未報告である。

また、接種後耳下腺腫脹がありワクチン株ウイルスの検出された者が1名あった。

### 2) ムンプス自然感染例

2000年12月時点で10施設から検体を送付された572例の解析が終了し、465例（81.3%）はRT-PCRにより、その中の334名（58.4%）は同時にウイルス分離でも、ムンプス自然感染と確定診断された。この中で臨床的な無菌性髄膜炎の発症が12例（2.58%）報告されている（表）。この12例中7例は髄液のウイルス検査も施行され、1名はウイルス分離とPCRとも、4名はPCRのみで野生株ムンプスウイルスが検出された。また、ワクチン接種歴があるがムンプスを発症し野生株と同定された者が11名（2.37%）含まれていた。

## 【考察】

ムンプスワクチンは現在、国内では単味ワクチンが任意に接種されている。一方で自然感染のムンプスは髄膜炎、睾丸炎、卵巣炎、脾炎、難聴などの合併症を伴うことが知られている。中でも小児においては髄膜炎の頻度が高く、無菌性髄膜炎の起因ウイルスとしては代表的なものである。したがって、生ワクチンであるムンプスワクチンには宿命的にこれら合併症と同様の病態を、頻度は低いとはいえ副反応として発生する可能性が皆無ではない。ムンプスワクチン接種後に時に見られる耳下腺腫脹やMMR統一株ワクチンで多く報告された無菌性髄膜炎はその軽く罹患することに伴う

副反応として理解される。

他方海外では、近年多くの国でMMRワクチンが使用され、その結果ムンプスの流行は規模が縮小し合併症の報告も減少、臨床的にはあまり重要視されなくなってきた。本邦では前述のワクチン接種に伴う髄膜炎発症のため、定期の接種は中断されたままである。したがって、ムンプスは数年おきに確実に流行し合併症も発生している。臨床サイドとしてはMMRもしくは水痘も含めたMMRVワクチンの接種再開が強く望まれる。しかしながら、MMRワクチン導入以前より接種中止後も含め、任意接種として行われてきた国内各社のムンプス単味ワクチンの、髄膜炎に代表される副反応の頻度を客観的に検証した成績は公表されていない。このことは予防接種外来で接種対象者にインフォームドコンセントを得るためにも望ましくない。また、各社のワクチン株間で発生頻度に差があるなら、より安全なワクチンを開発する努力も求められる。さらに、予防接種は社会的な意味合いが強く、どの程度の副反応の発生頻度なら社会に受け入れられるのか、資料が公開されるべきであろう。残念ながら、すでに認可されたワクチンであるためメーカーには市販後調査の結果を公表する義務はなく、かつ他のメーカーとの比較検討も行える立場にない。任意接種であるため国による積極的な調査も期待薄である。したがって、実際にワクチンを接種し副反応を観察、かつ自然感染も診療できる接種医、臨床医自身の手による大規模調査を試みた。

今回の成績は中間集計であるため、結果についてはまだ論評しない。最終成績がまとまった時点では、当然ワクチンの株名も明らかにした成績を公表して社会の評価を仰ぎ、MMRワクチン接種再開に向けた糸口にしたいと考えている。

本研究は3年間継続し、ワクチン接種例は各社1万、計3万例、自然感染はウイルス学的に証明された症例を1,000例集積し解析する予定である。

	ムンプス 自然感染	ムンプスワクチン接種例			
		A社	B社	C社	計
例数または接種数	465	1,681	817	854	3,352
髄膜炎発生数	12	3	1	0	4
髄膜炎発生頻度 (%)	12/465 2.58	3/1,681 0.18	1/817 0.12	0/854 0.00	4/3,352 0.12
髄液のPCR陽性数	5	2	0	0	2
頻度 (%)	5/465 1.08	2/1,681 0.12	0/817 0.00	0/854 0.00	2/3,352 0.06

(自然感染の髄膜炎発生例のうち、髄液送付は7例のみ)

表 ムンプス自然感染とワクチン接種後の髄膜炎発生頻度

# 水痘ワクチン接種直後にゼラチンに対する アナフィラキシーを呈した1例

河上 千尋、岸 勘太（枚方市民病院小児科）

関 志麻子（香里ヶ丘有恵会病院小児科）

村田卓士、岡本 奈美、山本 真司、

新田 雅彦、村岡 徹二、玉井 浩（大阪医科大学小児科）

## （Key Words）

水痘ワクチン、即時型副反応、ゼラチン、ゼラチンアレルギー

## 要 旨

水痘ワクチン接種20分後に即時型副反応を呈した1例を経験した。患児は乳児期より多項目にわたる食物と特異的IgEが陽性のため、ゼラチンを代替食として一時期摂取しており、加えてゼラチンを含有するワクチンの接種も受けていたが今回までゼラチンアレルギーがあることには気付かれていなかった。本例の副反応の発症には当時の水痘ワクチンに含有されていたゼラチン量が関係した可能性があり、ゼラチンアレルギーの発症を考える上で興味深い症例と思われた。ワクチンの即時型副反応報告は依然多く、特に水痘での危険率が高いとされている。多項目にアレルゲンを有する児には過去の予防接種歴に関わらず、副反応の出現を常に念頭におき、救急処置を整備した施設での接種が望ましいと考えられた。

## はじめに

ワクチン後にアナフィラキシー症状を呈する例は全国で年間約50例程度である<sup>1)</sup>といわれている。主要原因としてのゼラチンの関与が指摘<sup>2)</sup>されてからゼラチンを除去したワクチンへの置き換えが順次進みつつあるが、現在はまだゼラチンを含有するものとしなないものとの両方があることに注意して接種する必要がある。

今回われわれは、水痘生ワクチン接種直後にゼラチンが関与したと思われる即時型副反応を呈した1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：3歳、女児。

主訴：全身の発赤・腫脹・喘鳴。

既往歴：生後3か月頃よりアトピー性皮膚炎と診断され、近医皮膚科に通院していた。卵・牛乳・鶏肉などで特異的IgE（CAP-RAST法）が陽性。生後2歳頃までゼリー・寒天などゼラチンを含む



食品を代替食として摂取していたが副反応はなかったという。これまでゼラチン特異的 IgE は検索されていなかった。

予防接種歴：BCG、ポリオ 2 回、DPT 1 期（初回+追加）、麻疹、風疹、日本脳炎 1 期初回接種済。ムンプス未接種。

現病歴：平成11年10月19日、16：00頃水痘生ワクチン（ビケン、Lot.No.VZ-09）を香里ヶ丘有恵会病院にて接種。16：20突然咳込みはじめ、ついで全身の発疹、顔面の浮腫と発赤が出現。ただちに酸素吸入と輸液を開始され16：40市立枚方病院に救急搬送された。

入院時現症（当院到着時）：意識は清明。体温36.6℃、血圧74/48mmHgとやや低下していた。心拍120/分、整。呼吸数40/分。強い呼気性高張性喘鳴を両肺野に聴取し、全身の蕁麻疹が著明に出現していた。眼瞼・顔面は強く腫脹し発赤も認められた。神経学的異常所見は認めなかった。

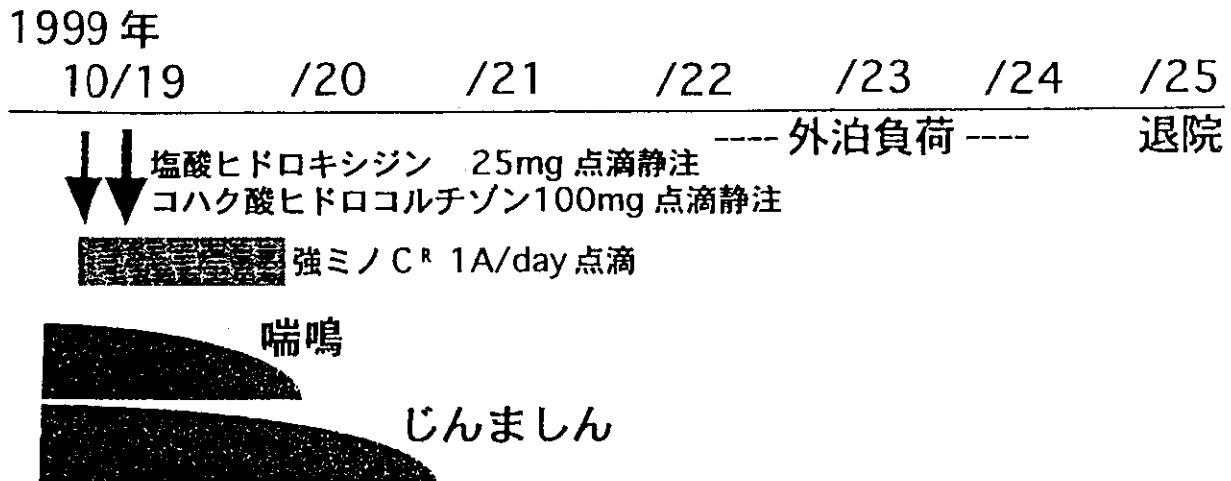
検査所見：（表 1 参照）動脈血液ガス分析では軽度の呼吸性アシドーシスを認めた。一般血液検査では白血球数増加を認めたが、好酸球数の増加は認めなかった。血中総 IgE（RIST法）は588.7U/ml（基準値400未満）と陽性であった。

表 1

動脈血血液ガス分析		IgE (RIST) 588.7U/ml	
pH	7.46	IgE (RAST) クラス	
pCO <sub>2</sub>	38.4mmHg	コナヒョウヒダニ	(5+)
pO <sub>2</sub>	112.6mmHg	ハウスダスト	(4+)
B.E.	-3.6mmol/L	卵白	(3+)
SaO <sub>2</sub>	100%	ミルク	(2+)
一般血液検査		小麦	(2+)
WBC	21200/μl	米	(1+)
(好酸球 1.0%)		大豆	(2+)
Hb.	13.3g/dl	鶏肉	(3+)
PLT	252000/μl	マグロ	(4+)
CRP	0.1mg/dl	サケ	(4+)
		ゼラチン	(4+)
		44.50Ua/ml	

入院後経過：（図 1 参照）塩酸ヒドロキシジン、コハク酸ヒドロコルチゾンの点滴静注を施行したところ、喘鳴は第 1 病日夜には消失し発疹も第 2 病日に消退した。食餌性アレルギーの可能性も考えられたため外泊負荷を施行して症状の再燃がないことを確認したのち、第 7 病日軽快退院した。入院時に施行した IgE（CAP-RAST法）では卵白など多項目の特異的 IgE 陽性を認め、ゼラチン特異的 IgE はクラス 4 と中等度陽性であった。発症約 2 か月後に同ワクチンに対して DLST を施行したが S.I.=1.2（陽性 1.8 以上）と陰性であった。

図1 臨床経過



DLST(対水痘ワクチン): 陰性。(S.I.=1.2 (<1.8))  
(12/15 施行)

考 察

1988年、三宅ら<sup>2)</sup>によって麻疹ワクチンに含まれるゼラチン特異的 IgE が証明されて以降、各種ワクチン接種後のゼラチンを介する副反応<sup>3), 4)</sup>が報告され、ゼラチンはワクチン後副反応における重要な因子と認識されるようになった。しかし、水痘ワクチン接種後、アナフィラキシーの詳細な報告<sup>5)</sup>は少ない。

阪大微研によると、平成12年1月にゼラチンが除去される以前の市販後調査<sup>6)</sup>では平成10年度の水痘ワクチンの即時型副反応(接種後1時間以内)は重篤例が9例(22894接種に1回)、中等症例が15例(13736接種に1回)と報告されている。また阪口ら<sup>7)</sup>は、平成6年度から8年度に集計した水痘ワクチンの即時型副反応のうち中等症以上を呈した16例すべてでゼラチン特異的 IgE が認められたと報告している。本例はゼラチン IgE がクラス4と中等度陽性であり、さらに接種後、非常に短時間で症状が出現していることから、水痘ワクチンによる即時型副反応と診断した。対ワクチンの DLST は陰性であったが、渥美らの報告<sup>8)</sup>では薬疹での陽性率40%前後と低いことが指摘されており、本例でも DLST 陰性所見が必ずしも因果関係を否定しうる根拠にはならないと考えられた。

患児にこれまでに接種されたワクチンの種類とゼラチン含有量を表2に示した(表2参照)。患児は乳児期にゼラチンを有する3種混合ワクチンを接種されていた。堺ら<sup>9)</sup>、Nakayamaら<sup>10)</sup>は、乳児期のゼラチン含有DPTワクチンの接種がその後接種されるゼラチン含有ワクチンの副反応に影響を及ぼすと指摘しており、本例も乳児期のDPT初回接種時にゼラチンアレルギーの感作が成立したことが推測される。しかし患児はその後の日本脳炎ワクチン接種後やゼラチン含有食品の摂取時には副反応は生じなかった。副反応が生じなかった日本脳炎ワクチンに比較して今回接種された水痘ワクチンには比較的多量のゼラチンが含まれており、この量の違いが今回の副反応の発症に関連した可能

表2 患児の予防接種歴とゼラチン含有の有無  
(ゼラチン含有量は文献<sup>11)</sup>によった)

接種日	ワクチン	Lot.No.	ゼラチン (W/V%)
平成8年 10月 16日	ポリオ1回目	36	○ 0.0075以下
11月 15日	BCG	—	—
12月 24日	DPT 1期初回-①	HJ075B	○ 0.0067以下
9年 2月 21日	DPT 1期初回-②	HJ076A	○ 0.0067以下
4月 15日	DPT 1期初回-③	HJ078C	○ 0.0067以下
4月 28日	ポリオ2回目	36	○ 0.0075以下
6月 23日	麻疹(生)	H403	—
11月 4日	風疹(生)	H739	—
10年 6月 9日	DPT 1期追加	01B	—
11年 6月 25日	日本脳炎1期1回目	JBA06	○ 0.02
7月 14日	日本脳炎1期2回目	JBA06	○ 0.02
11年 10月 19日	水痘(生)	VZ-09	○ 0.14*

\*これに加えてゼラチン加水分解物 2.5W/V%を含む

性が示唆された。ゼラチンアレルギーの発症を考える上で興味深い経過と思われた。

ワクチンの即時型副反応報告は依然多く、麻疹、風疹、ムンプスに比較して水痘での相対危険度が約2倍高い<sup>11)</sup>と指摘されている。本例のような多項目でアレルゲンを有する児に対しては過去の予防接種歴には関係なく、即時型副反応の出現を常に念頭におき、接種前の十分な問診・検査に加えて救急処置を整備した施設で接種することが望ましいと考えられた。

本報告は、第14回日本小児救急医学会(平成12年6月、北九州)にて口演した。

#### 参考文献

- 1) 木津純子ら：小児内科32(2)：288-294, 2000
- 2) 三宅健ら：日児誌92(7)：1502-1505, 1988
- 3) John M. Kelso et al.: J Allerg Clin Immunol 91: 867-872, 1993
- 4) 三宅健ら：小児科39(12)：1437-1440, 1998
- 5) 植田浩司ら：予防接種制度に関する文献集(27)：17-18-1997
- 6) 1998年度水痘ワクチン市販後調査報告書 阪大微研、1998
- 7) 阪口雅弘ら：予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究 研究班総会資料：3-6, 2000
- 8) 渥美令子ら：厚生年金病院年報16：207-211, 1989
- 9) 堺春美ら：臨床とウイルス24(3)：210-219, 1996
- 10) Nakayama T et al.: J Allerg Clin Immunol 103: 321-325, 1999
- 11) 木村三生夫・平山宗宏・堺春美編：予防接種の手びき(第8版)近代出版：120-134, 2000

# 予防接種関連疾患の発生状況、合併症、接種後の罹患状況の調査

— 1999 年および 2000 年の福岡県感染症発生定点観測より —

布上 董 (中村学園大学)

青木 知信 (福岡市立こども病院・感染症センター)

平野 義人 (福岡県医師会)

## [目的]

勧奨および主な任意予防接種のある対象疾患について、1999 年と 2000 年の定点観測による発生状況、合併症の種類と頻度、予防接種後の罹患状況を 1998 年に続いて調べる。予防接種後の罹患について、その間隔、病状程度から予防接種の効果、問題点を探す。

## [対象と方法]

感染症発生動向調査は、平成 12 年 (2000 年) 1 月 1 日より定点観測も全て厚生省のシステムに統一された。福岡県は北九州市、福岡市と大牟田市の政令都市があり県直轄の市町村と一括して、福岡県医師会委託事業としている。厚生省への報告は全県分を一括して国の方式で福岡県に報告し、厚生省に迅速に報告されている。別に県医師会独自の毎週の情報収集によって、定点からのケーススタディ的報告も受け、今回の結果を得ることができた。定点数は 1999 年まで小児科・内科定点 66 であったが、2000 年には小児科定点 79、インフルエンザ定点を小児科と内科を併せた 157 とした。

## [結果と考察]

### A. 各疾患の状況 (表 1)

1. 麻疹：発生は 1999 年まで 4 年間に減少傾向を続けてきたが、2000 年に 5 年ぶりの増加を示した。しかし過去の大流行より一桁少ない。患者の大部分は予防接種を受けていない。妊娠 11 週の 20 歳代の妊婦が罹患し、流産に終わっている。このような報告は昭和 53 年 (1978) に県内の定点観測を始めて初の例である。また幼児より児童・青年期の罹患が目立った。これは幼児期以降の免疫のない年齢の人たちが少しずつ増加している結果と思われる。幸い罹患患者本人の重篤な合併症は、定点観測の対象者には発生しなかったが、予防接種を徹底させるために、罹患歴、予防接種歴のない児童・成人を捜し、予防接種を行うようなシステムが必要と思われる。
2. 風疹：1993 年の大流行後 7 年間は毎年の散發程度である。最近の 2 年間に合併症は認められていない。