

図1:臨床経過

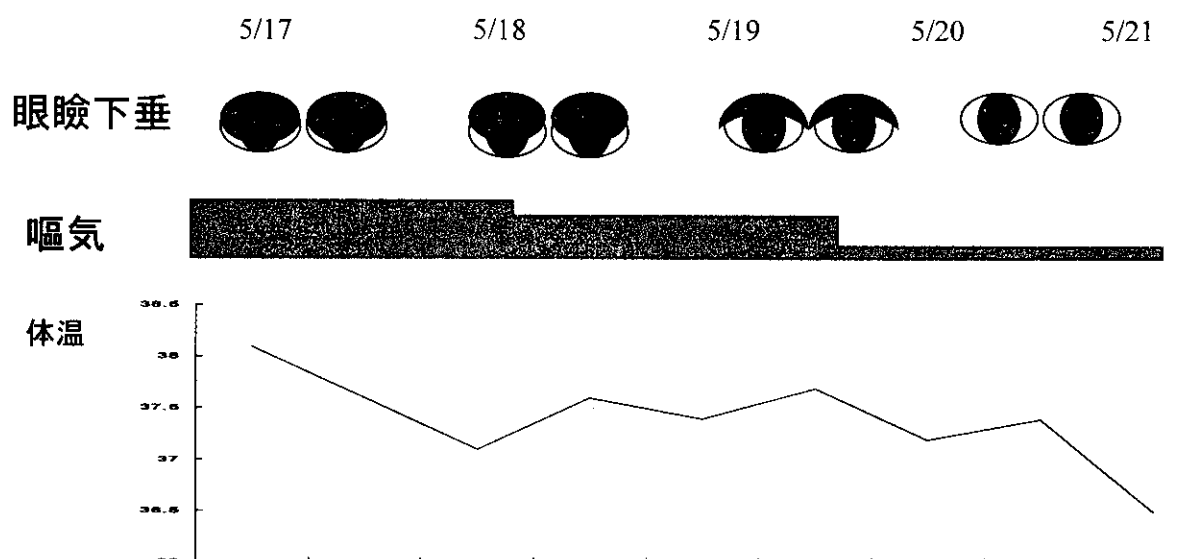
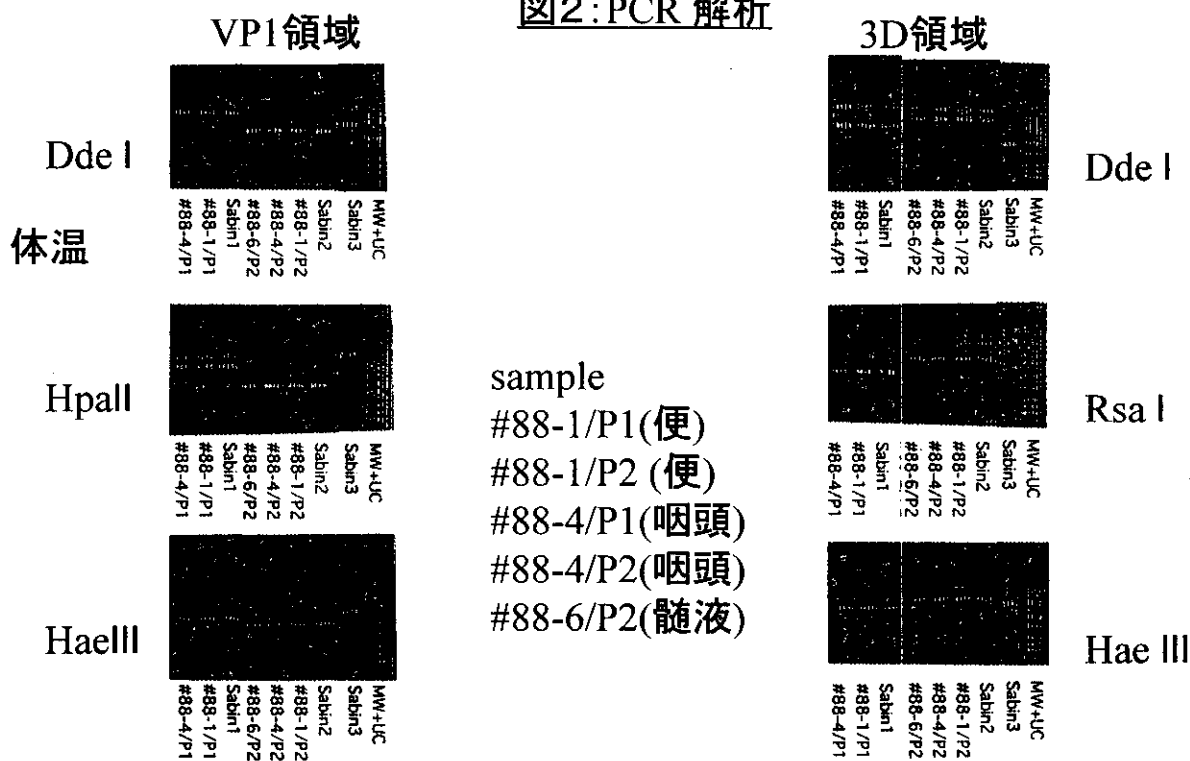


図2:PCR 解析



ワクチン接種後の副反応

市販後調査 1994～2001

中山 哲夫（北里生命科学研究所 ウイルス感染制御）

ワクチンが予防医学に果たしてきた役割は大きなものがあるが、ワクチンをとりまく状況は厳しく、ワクチンに対する正当な評価がゆがめられている。cost/benefit の概念からアメリカでは積極的にワクチン接種を推進しているが、我が国の接種率は世界の平均レベルよりも低い状況である。その原因がどこにあるか深く考えていく必要がある。母親にワクチン接種の重要性を理解させワクチン接種を向上するためには、cost/benefit ではなく、ワクチンを受けないで自然感染したときの合併症の頻度とワクチンの副反応の頻度を比較する potential risk/benefit の考え方を普及すべきである。そのためにはワクチン接種後の副反応の頻度を把握しておく必要がある。実態のはっきりしない副反応の恐怖がワクチン普及の妨げになっている。ワクチン接種後の副反応モニター制度がスタートしワクチン接種後のよく見られる副反応は把握できるが、極めて稀に出現する重篤な副反応の頻度はその母数が少ないため各ワクチンメーカーの市販後調査に頼らざるを得ない。1994 年 4 月から 2001 年 12 月までの北里研究所製造のワクチンの副反応調査を集計した。

1 ワクチン接種後のアレルギー反応

1994 年になって生ワクチン接種後のアナフィラキシー反応が多数報告されはじめ問題となった 1)。その原因は安定剤として使用していたゼラチンに対するアレルギー反応であることが明らかとなり、一部メーカーのゼラチンを含んだ DPT がその感作を増幅していた事が明らかとなった 2)。1998 年からゼラチンを除いた改良 DPT が販売され 1999 年からは全メーカーの DPT からゼラチンが除かれ、ゼラチンアレルギーは解決された 3)。表 1 に 1994 年からの各ワクチン接種後のアレルギー反応の報告例を示した。血清アルブミンの潜在的危険性をさけるため低アレルギー性の豚皮膚コラーゲンを加水分解したゼラチンに 1998 年から変更した。それまで麻疹ワクチン 100 万接種機会に 11 例、風疹ワクチンでは 4 例、ムンプスワクチンでは 24 例の頻度で出現していたアナフィラキシー反応が激減している。低反応性のゼラチンに変更した 1998 年以降麻

疹、ムンプスワクチン接種後に各1例のアナフィラキシー反応が1999年に報告されたが、いずれもその前にゼラチンを含有したDPTワクチンの接種を受けていた。2001年にはムンプスワクチン接種後に1例蕁麻疹症例が報告され、依頼された血清のゼラチンIgE抗体は陰性であった。

ゼラチンを使用していないDPTワクチン接種後にもアナフィラキシー反応があること、日本脳炎、インフルエンザワクチンには0.02%低反応性ゼラチンを含有したが、2000、2001年度のインフルエンザワクチンにはゼラチンは含まれていない。アナフィラキシー例はゼラチンIgE抗体は陰性で、ゼラチンアレルギーは解決されたものの、不活化ワクチンには原因の特定できないアナフィラキシー反応があり注意が必要である。

表1. ワクチン接種後のアレルギー性副反応報告例数 (1994年6月-2001年12月)

| アレルギー反応 | 麻疹 | | 風疹 | | ムンプス | | 日本脳炎 | | インフルエンザ | | | DTaP |
|----------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|---------|------|------|------|
| | B* | P# | B* | N~ | B* | P# | P* | P# | P* | P# | N~ | |
| アナフィラキシー | 18 | 1 | 9 | 0 | 17 | 1 | 2 | 1 | 0 | 4 | 3 | 6 |
| 蕁麻疹 | 64 | 1 | 9 | 0 | 22 | 1 | 3 | 6 | 0 | 2 | 4 | 4 |
| 発疹 | 205 | 4 | 76 | 8 | 48 | 1 | 7 | 1 | 5 | 65 | 74 | 76 |
| 出荷数 (千) | 1667 | 985 | 2054 | 1021 | 700 | 385 | 2389 | 1561 | 290 | 1057 | 4758 | 3853 |

安定剤として生ワクチンはゼラチン0.2%、日本脳炎・インフルエンザワクチンは0.02%

B*: 和光純薬牛ゼラチン, P#: Prionex豚皮膚コラーゲン加水分解ゼラチン,

N~: ゼラチン、ヒト血清アルブミン free, P*: メルク社豚ゼラチン

Prionex使用の麻疹ワクチン接種後のアナフィラキシー反応が2000年になって1例報告され、

ムンプスワクチン接種後の1例もゼラチンアレルギーで、生ワクチン接種前にゼラチン含有DPTを受けていた

Prionex使用のインフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー反応4例中2例にゼラチンIgE抗体を測定したが陰性で原因は不明。

2 インフルエンザワクチン接種後の副反応

インフルエンザワクチンが成人のワクチンとして見直され製造量が増加し多くの老人に接種されてくるようになった。30分以内に出現するアナフィラキシー以外に接種後10時間以上経過して発症する呼吸困難、循環系ショックが3例報告された。ワクチン接種と因果関係が不明のアナフィラキシー様症状があり注意を要する。ワクチン接種後にネフローゼ症候群の増悪、肝機能障害、冠不全、脊髄炎、顔面神経麻痺の報告があった。

表2. 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
1994-2001

| | 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 | 113 | 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 |
| 急性片麻痺 | 1 [☆] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ITP | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出荷本数(万本) | 265 | 308 | 108 | 385 | 395 | 611 |

; 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。

☆ ; 急性片麻痺は「もやもや病」と判明した。

** ; 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。

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)、脊髄炎(1例)、顔面神経麻痺(1例)、ネフローゼ症候群の増悪(1例)が報告された。

2. ワクチン接種後の重篤な副反応症例

表2に神経疾患の副反応報告例をまとめて示した。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265万接種に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。2001年にワクチン接種後急性偏麻痺の報告があったが精査の結果「もやもや病」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る。依頼された43例の髄液検体のうち31例からすでに報告したRT-PCR(6)で麻疹ウイルス遺伝子が検出されワクチン株が27例に証明され、野生株4株の紛れ込みがあることが遺伝子学的に報告された。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。

DPT ワクチンでは 385 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 395 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。

生ワクチン 681 万ドース、不活化ワクチン 1,391 万ドース、合計約 3500 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に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

平成 13 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、内藤 幸子、末木きよみ（山梨県福祉保健部健康増進課）

平成 13 年 4 月 1 日から平成 14 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 4 例（内訳は DPT 3 例、BCG 1 例）であった。DPT 接種にかかわる 3 例中の 1 例は夏かぜによる熱性痙攣と考えられ、その他の報告症例の健康被害はいずれも軽微であった。

| 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 | 2歳 1月 | DPT 初回追加分 | 武田薬品 HJ097C | 接種2日後、接種局所の発赤腫脹が同側の肘関節を越えて出現し、治療を受けた | 治癒 | | |
| 2 | 男 | 9月 | DPT 1期1回 | 北研 68-2 | 接種の翌朝に38.4℃、夕方39.0℃、痙攣発作が発現し、治療を受けた | 治癒 | 夏かぜによる熱性痙攣 | |
| 3 | 女 | 1歳 2月 | BCG | | 接種約1月後、左腋窩に腫瘍あるのに気づき受診し、11X6cm大の腋窩リンパ節腫大指摘された | 軽快 | | |
| 4 | 男 | 2歳 | DPT 初回追加分 | 化血研 18C | 接種15分後接種部位周囲と軀幹に荨麻疹様皮疹が多数出現したが、抗ヒスタミン剤注射により、15分後消褪した | 治癒 | | |

BCG菌による右距骨骨髄炎の1例

中尾 太、佐々木由佳、野村 明彦、楠原 浩一、原 寿郎（九州大学小児科）
窪田 秀明（九州大学整形外科）
小川 廣子、濱崎 直孝（九州大学医学部附属病院検査部）
佐藤 明正、関 昌明（日本BCG研究所）

【症例】1歳6か月 男児

【主訴】跛行、発熱

【家族歴・既往歴】特記すべきことなし

【予防接種歴】BCG、DPT1期3回、ポリオ2回、麻疹

【現病歴】平成12年2月4日(4か月時)にBCG接種を受けた。平成13年3月中旬より跛行が出現した。その後跛行は増悪し、3月末には右距骨部の腫脹、発熱も出現した。4月4日より前医に入院し、右距骨の骨髄炎の診断にて抗生剤(セフェム系およびVCM)の静注を受けたが、改善がみられないため4月25日に当院へ紹介された。

【身体所見】右足関節:腫脹、発赤、熱感、圧痛 右そけい部:1.5cm大のリンパ節1個

【入院時検査】WBC 6,670/mL (Neu 39.8, Ly 49.5, Mo 8.4, Eo 2.2%), RBC 431 万/ μ L, Hb 10.9g/dL, Ht 32.6%, Plt 41.4 万/ μ L, TP 7.2 g/dl, Alb 4.1 g/dl, BUN 10 mg/dl, TB 0.4 mg/dl, AST 23 U/L, ALT 7 U/L, LDH 466 U/L, ALP 836 U/L, CRP 1.46 mg/dL, ESR 66/106, ツベルクリン反応 $\frac{12 \times 8}{17 \times 12}$

【一般免疫能検査】IgG 1143mg/dL (subclass 正常), IgA 100 mg/dL, IgM 109mg/dL, IgE 100 IU/ml, PHA 360S.I.(%), NK 活性 41.4%Lysis、好中球貪食能 81.7%、好中球殺菌能 89.7%、

【胸部 X-p, 胸部 CT】正常 【骨 X-p】右距骨に骨融解像と皮質のケバ立ち

【MRI】右関節水腫、足関節周囲の浮腫性変化

【切除標本】右距骨骨髄炎の診断で4月26日に病巣搔爬および切開生検を施行。

組織所見:Langhans 巨細胞を伴う類上皮肉芽腫

一般細菌塗抹培養・抗酸菌塗抹:陰性、TB-PCR:陽性、抗酸菌培養:陽性

【分離抗酸菌の解析】

ナイアシンテスト:弱陽性、PNB 培地発育:陰性、25°C発育:陰性、Amplificor™ PCR:

M. tuberculosis complex 陽性、TCH 感受性試験:阻止円直径 32mm、

Talbot らの Multiplex PCR (BCG 研究所および当院検査部にて施行):RD1 領域欠損

以上より、*M. bovis* BCG Tokyo 株と同定。

【経過】切除標本の TB-PCR 陽性であり組織所見も骨結核に compatible であったが、結核患者との接触歴がないこと、肺野に異常を認めないこと、BCG 接種 11 か月後の発症であることより、BCG 菌による骨髄炎と判断し INH+ RFP による治療を開始した。1 か月後、創部に浸出液を伴う不良肉芽が出現し周囲の腫脹も認められるようになったため SM を追加した。その後、腫脹はやや軽減し浸出液も減少したが、創部の上皮化がみられず骨 X-p 上も改善が認められないため、8 月 29 日に再搔爬を行った。以後は順調に経過し、発症 1 年後の現在、下肢機能にはほとんど左右差なく、また再燃の徴候も認めていない。

【考察】我々は、本邦の BCG 骨髄炎 6 症例においてインターフェロン γ (INF- γ)経路のサイトカイン/サイトカイン受容体の遺伝子解析を行い、3 症例とその父親 1 例に、常染色体優性の遺伝形式をとる INF- γ 受容体 1(IFNGR1)部分欠損を見出した(Sasaki et al. J Infect Dis 185:706-9,2002)。本症例では、外科的処置と同時に INH+RFP の使用を開始し、さらに SM も追加したが、経過が遷延し再搔爬を必要とした。本症例においても宿主側遺伝要因を検索する目的で末梢血単球上の IFNGR1 発現測定および、IFNGR1、IFNGR2 の遺伝子解析を行ったが、異常は認められなかった。今後、BCG 骨髄炎症例をさらに集積するとともに、このような IFNGR に異常がみられない症例において抗酸菌易感染性に関与している遺伝的要因の検索を進める予定である。

小児急性神経系疾患（Acute Neurological Disorders:AND）調査における細菌性髄膜炎および脳炎・脳症の原因別修正報告数の年次推移

研究協力者 宮崎 千明（福岡市立あゆみ学園）

目的

1979-80年から1999-2000年までの7 AND 調査を回顧し、細菌性髄膜炎の起炎菌および脳炎・脳症の原因ウイルスの年次的変化を検討した。各7調査の調査地域や対象人口が異なるため、AND 症例総数で修正する方法をとり、推移が比較検討しやすくした。

対象と方法

厚生労働省予防接種研究班 AND 調査のうち、1979-80年、81-82年、85-86年、91-92年、94-95年、99-2000年の7調査を対象に、細菌性髄膜炎と脳炎、脳症症例の中で、病原体が判明している症例を集積した。各 AND 報告は地域、対象人口が異なるので、AND 症例の総報告数を基に、各疾患の報告数を、AND 症例 1 万例あたりの各疾患症例数に修正した値を算定し、年次推移をみた。

結果

細菌性髄膜炎：79-80年調査から99-00年の7調査の実報告数を表1に示した。また、AND 症例 1 万例に対する修正報告数の推移を図に示した。全体にどの起炎菌も減少傾向がみられたが、その後は再上昇するものも見られた。調査期間中減少率の大きいものは大腸菌と連鎖球菌、肺炎球菌である。全調査で *H.influenzae* が最も多い起炎菌であり、91-92年調査までは著名な減少傾向にあったがその後再上昇に転じている。大腸菌は94-95年以降、肺炎球菌と結核菌は99-00年調査で再上昇に転じた。全体に下げ止まりの減少が見られている。

脳炎・脳症：81-82年調査から99-00年の6調査を対象に検討し、報告実数を表1に示した。また、AND 症例 1 万例に対する修正症例数の推移を表2と図に示した。風疹が流行年に一致する高いピークを形成していたが91-92年調査以降は減少し、99-00年で0になった。麻疹脳炎は一貫して減少している。水痘脳炎も徐々に減少傾向にある。単純ヘルペス脳炎もほぼ同様だが明確ではない。エンテロウイルス脳炎は99-00年に急に上昇したが、エンテロウイルス71による手足口病に伴う脳炎の関与がみられる。

最も顕著な傾向はインフルエンザ脳症・脳炎の94-95報告以降の急上昇である。

考察

各細菌性髄膜炎の AND 調査ごとに示す発生数は80年代を通じて減少していたが90年

代に入って反転するものがみられた。原因としては経口抗生物質に耐性の菌の増加が *H.influenzae* や *S.pneumoniae* で目立ってきたことや、比較的簡便な抗原検出キットなどの登場で培養不能例の菌確定が増加した可能性などが考えられる。*H.influenzae type b* や肺炎球菌のワクチンが開発されているが、日本ではいずれも乳幼児には使用されていない。今後耐性菌の問題が現実にあるとすればワクチンの導入の必要性はさらに強まる。

結核性髄膜炎も 20 年前に比較すれば明らかに減少しているが近年なお回帰してきた印象があるので、注意が必要である。

脳炎・脳症の原因ウイルスのは最近 20 年間で劇的に変化した。風疹、麻疹、水痘脳炎などワクチン予防可能疾患がいずれも明らかに減少したのに対し、単純ヘルペス脳炎の減少傾向は緩やかであり、インフルエンザ脳症の激増は際だっている。過去にインフルエンザ脳症がなかった訳ではないが、AND 調査における脳炎・脳症の発生の季節性や感染症サーベイランスの脳炎・脊髄炎の報告からも近年になって症例が増加していると思われない。この日本における増加が何に起因するのか、なお不明である。

おわりに

細菌性髄膜炎の再上昇傾向やインフルエンザ脳症の急増など、今後も十分な監視を継続する必要がある。

表 1. AND 調査:細菌性髄膜炎・脳炎・脳症の主な起炎菌別症例数の推移 (1979-2000)

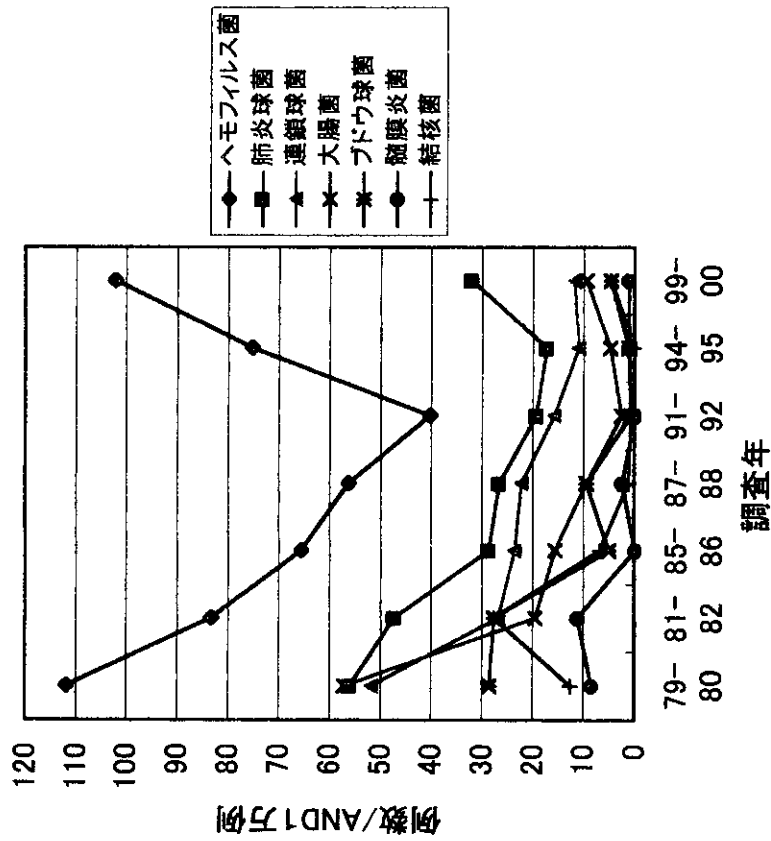
| 調査対象年 | 79-80 | 81-82 | 85-86 | 87-88 | 91-92 | 94-95 | 99-00 | 合計(例数) |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| AND総報告数 | 9442 | 9717 | 21604 | 15770 | 11405 | 8100 | 8390 | |
| ヘモフィルス菌 | 106 | 81 | 142 | 89 | 46 | 61 | 86 | 611例 |
| 肺炎球菌 | 53 | 46 | 62 | 42 | 22 | 14 | 27 | 266 |
| 連鎖球菌 | 49 | 26 | 51 | 35 | 18 | 9 | 10 | 198 |
| 大腸菌 | 54 | 19 | 34 | 15 | 3 | 4 | 8 | 137 |
| ブドウ球菌 | 27 | 27 | 11 | 15 | 1 | 1 | 4 | 95 |
| 髄膜炎菌 | 8 | 11 | 0 | 4 | 0 | 1 | 1 | 25 |
| 結核菌 | 12 | 27 | 15 | 2 | 1 | 0 | 4 | 61 |
| 風 疹 | | 96 | 34 | 113 | 32 | 8 | 0 | 283例 |
| 麻 疹 | | 38 | 46 | 28 | 17 | 8 | 4 | 141 |
| 水 痘 | | 27 | 32 | 35 | 12 | 8 | 5 | 119 |
| 単純ヘルペス | | 14 | 36 | 31 | 9 | 10 | 6 | 106 |
| ムンプス | | 7 | 14 | 9 | 1 | 4 | 0 | 37 |
| インフルエンザ | | 7 | | 3 | 2 | 15 | 57 | 84 |
| エンテロウイルス群 | | 3 | 4 | 9 | 2 | 1 | 9 | 28 |

表2. AND調査における細菌性髄膜炎と脳炎・脳症の原因別修正報告数

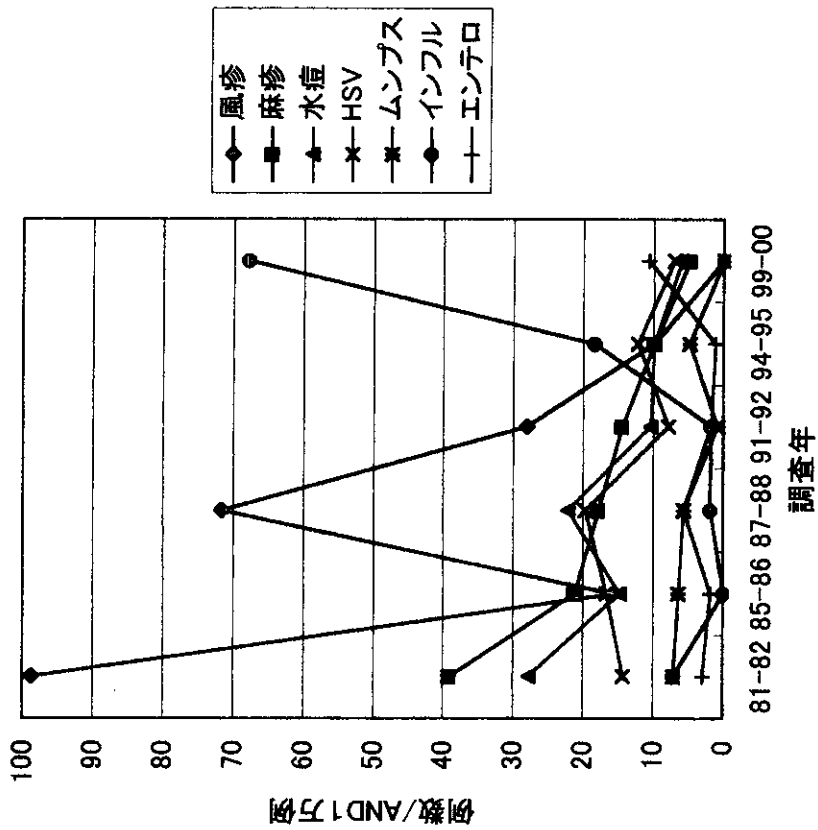
| 調査年 | 79-80 | 81-82 | 85-86 | 87-88 | 91-92 | 94-95 | 99-00 |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 風疹 | | 98.8 | 15.7 | 71.7 | 28.1 | 9.9 | 0 |
| 麻疹 | | 39.1 | 21.2 | 17.8 | 14.5 | 9.9 | 4.8 |
| 水痘 | | 27.8 | 14.8 | 22.2 | 10.5 | 9.9 | 6 |
| HSV | | 14.4 | 16.7 | 19.7 | 7.9 | 12.3 | 7.1 |
| ムンプス | | 7.2 | 6.5 | 5.7 | 0.9 | 4.9 | 0 |
| インフルエンザ | | 7.2 | 0 | 1.9 | 1.8 | 18.5 | 67.9 |
| エンテロ | | 3 | 1.9 | 5.7 | 1.8 | 1.2 | 10.7 |
| ヘモフィルス菌 | 112.0 | 83.3 | 65.7 | 56.4 | 40.3 | 75.3 | 102.3 |
| 肺炎球菌 | 56.1 | 47.3 | 28.7 | 26.6 | 19.3 | 17.3 | 32.1 |
| 連鎖球菌 | 51.9 | 26.8 | 23.6 | 22.2 | 15.8 | 11.1 | 11.9 |
| 大腸菌 | 57.2 | 19.6 | 15.7 | 9.5 | 2.6 | 4.9 | 9.5 |
| バクテリウム | 28.6 | 27.8 | 5.1 | 9.5 | 0.9 | 1.2 | 4.8 |
| 髄膜炎菌 | 8.5 | 11.3 | 0 | 2.5 | 0 | 1.2 | 1.2 |
| 結核菌 | 12.7 | 27.8 | 6.9 | 1.3 | 0.9 | 0 | 4.8 |

注：修正報告数 = (報告数 / 当該年次のAND総報告数) × 1万

AND調査における細菌性髄膜炎の原因別修正報告数
(1979-2000年)



AND調査における脳炎・脳症の原因別修正報告数
(1981-2000年)



福岡市立心身障害福祉センターにおける小児急性神経系疾患（AND） 疾患後遺症児の受診状況の変遷（1985—2000 年度）

研究協力者 宮崎 千明（福岡市立あゆみ学園）

塩永 淳子（福岡市立心身障害者福祉センター）

目的

小児急性神経系疾患（AND）の一部には、死亡または重い後遺症を残す可能性のある疾患が含まれている。化膿性髄膜炎や脳炎、脳症、ADEM、脳血管障害などである。福岡市で発生するAND後の後遺症児のうち、生活に支障をきたし、リハビリテーションを要するものの大半が福岡市立心身障害福祉センター（センター）を受診する。そこで、最近15年間の受診状況を解析し、原因疾患や原因ウイルス（菌）の変遷と予防接種関連症例の有無を調査した。

対象と方法

1985—2000年度にセンターを受診した児の中から後天性脳障害児を抽出し、性別、発症時期、発症年齢、疾患名、原因ウイルス・菌、後遺症の内容についてカルテに遡って調査した。脳血管障害や外傷によるものは今回の集計からは除外した。胎内要因と思われる症例や周産期障害（胎児新生児仮死）による脳性麻痺症例は除外したが、新生児髄膜炎は症例に含めた。ワクチンとの関連は紹介医からの退院時要約とカルテ記載を参照した。発症時期と受診時期にずれがあるが、急性期に治療を受けた病院からの紹介時期による。

結果

脳炎・脳症：16年間の受診を前期の10年間とその後の6年に分けて記載した。

1985-1994年度にセンターを受診した脳炎・脳症後遺症患者の一覧を表1に発症時期順に示した。脳炎・脳症児の原因ウイルスをみると、単純ヘルペス脳炎が多く、その他ワクチンで予防可能な疾患である百日咳脳症1例、日本脳炎1例、麻疹脳炎2例、ムンプス髄膜脳炎1例などの症例がみられた。インフルエンザ脳症例はなかった。原因不明の脳炎または脳症症例の中にインフルエンザ脳症が紛れ込んでいないかを検討したが、発症月や症状などからそれと推測される症例もみられなかった。紛らわしい1994年の1例は抗体価より感染が

1995-2000年の脳炎・脳症後遺症児は表2に原因別に示した。前期で目立った上記の疾患が減少し、インフルエンザ脳症、HHV-6脳炎、アデノウイルス脳炎などが増加している。単純ヘルペス脳炎は減少していると思われた。不明例の中に冬期～早春の発症例が含まれているが、インフルエンザとの関連は明らかでなかった。リハビリテーション目的で受診する脳炎・脳症後遺症児の症例数は、ワクチン予防可能疾患などを除いて、総数と

しては前期 10 年に比して減少していなかった。

表に示した以外にも、単純ヘルペス脳炎後に基礎疾患である脊髄小脳変性症が判明した児、HHV-6 脳症後にもやもや病を発症（が発見された？）などの症例があり、原因と結果が不明なので表からは除外した。現在詳細を調査中である。

全調査期間を通じ、ワクチンによる副反応によるとされた後遺症例はなかった。

化膿性髄膜炎：1985-2000 年度に受診した化膿性髄膜炎後遺症児を表 3 に示した。化膿性髄膜炎は、*H.influenzae* を筆頭に *S.pneumoniae*、MRSA などがみられ、新生児髄膜炎後遺症児の全てが B 群要連菌（GBS）であった。髄膜炎後の難聴児の受診もあった。後遺症児の受診数の減少傾向は必ずしも明らかでない。

考案

AND 症例の多くを占めるのは無菌性髄膜炎やてんかんである。しかし、死亡や後遺症例の多くは脳炎・脳症、化膿性髄膜炎、脳血管障害、事故などが原因となる。化膿性髄膜炎に対する抗生物質治療の進歩や単純ヘルペス脳炎のように抗ウイルス剤で劇的に予後がよくなった疾患もあるが、なお特異的治療法のない疾患も少なくない。

今回は、福岡市立心身障害福祉センターに後遺症のリハビリテーションを目的に受診した児の 15 年間の動向を検討した。中等度以上の後遺症を残した乳幼児のほとんどが大病院、こども病院等、市中大病院からセンターに紹介されてくるので、乳幼児に関しては症例のものは少ないと考えられる。

化膿性髄膜炎は耐性菌の問題が再燃しており、受診数（中等度以上の後遺症例）が必ずしも減少していないことと合わせ、注目すべきである。後遺症としての難聴症例の受診がかつて目立っていたが、最近少ないので、デキサメサゾン治療などの効果があらわれているかどうか興味深い点であるが、今回の調査では明らかでない。

単純ヘルペス脳炎は前期 10 年に比して最近では後遺症児の受診が減少している印象があるが、今後経過をみる必要がある。インフルエンザ脳症の急増は後遺症例の受診状況でもあきらかであり、原因不明の脳炎・脳症症例も含め、過去にはあまりなかった疾患と考えられる。ワクチン予防可能疾患の麻疹脳炎、日本脳炎、百日咳脳症、ムンプス髄膜炎などの後遺症例が最近見られなくなった。風疹は後遺症例が少ないために流行していた時期でも受診が見られなかった原因だろう。麻疹やムンプスは流行が抑制できていないので今後も注意すべき疾患である。

これらの変化については厚生労働省予防接種研究班で経年的に行われている AND 調査の解析でも類似した結果がでている感染症発生动向調査、AND 調査、病院ベースの調査、今回のような後遺症例の調査など、さまざまな調査から小児の急性神経系疾患の原因究明、疫学的変化を監視するとともに、ワクチン接種後健康調査、副反応報告の解析などを含め、ワクチン関連症例の監視も持続する必要がある。

表1 福岡市立心身障害福祉センターをリハビリテーション目的で受診した脳炎・脳症後遺症児(1985-1994年度)

| | 性 | 発症年齢 | 主病名 | 原因菌・ウイルス | 発症時期 | 運動障害 | 知的障害 | てんかん | 他の後遺症 | 基礎疾患など |
|----|----|-------|-----------|----------|---------|--------|------|------|-------|------------|
| 1 | 男 | 9M | 百日咳脳症 | 百日咳菌 | S56. 4 | 四肢麻痺 | 軽度 | | | |
| 2 | 男 | 9M | 急性脳症 | 突発性発疹 | S58. 10 | 四肢麻痺アテ | 軽度 | | | |
| 3 | 女 | 1Y8M | 急性小脳失調 | 不明 | S58. 8 | 失調 | 中度 | | | |
| 4 | 男 | 2Y5M | 麻疹脳炎 | 麻疹ウイルス | S59. 11 | 失調 | | | 視覚 | |
| 5 | 女 | 2M | ヘルペス脳炎 | HSV | S60. 10 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 6 | 男 | 11M | ヘルペス脳炎 | HSV | S60. 5 | 右片麻痺 | 重度 | あり | | |
| 7 | 女 | 3Y10M | ムンプス髄膜脳炎 | ムンプスウイルス | S60. 5 | 失調 | | | 失語 | |
| 8 | 男 | 1Y7M | 急性脳症 | 不明(下痢) | S60. 6 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 9 | 男 | 1M | 急性脳炎 | 不明(下痢) | S61. 3 | 四肢麻痺 | 軽度 | あり | IDDM | |
| 10 | 10 | 1Y9M | 日本脳炎 | 日本脳炎ウイルス | S61. 8 | 右片麻痺 | 軽度 | | | |
| 11 | 男 | 1Y8M | 急性脳炎 | 不明 | S61. 9 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 12 | 男 | 3Y2M | ヘルペス脳炎 | HSV | S62. 4 | | 重度 | あり | 多動 | |
| 13 | 男 | 2M | 急性脳炎 | 不明 | S62. 8 | | 軽度 | | | |
| 14 | 女 | OM | 新生児ヘルペス脳炎 | HSV | S63. 11 | | | | | |
| 15 | 女 | 12M | ヘルペス脳炎 | HSV | S63. 11 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 16 | 女 | 1Y6M | 急性脳症 | 不明 | S63. 3 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 17 | 女 | 6Y | 麻疹脳炎 | 麻疹ウイルス | H3. 1 | | | | 難聴 | |
| 18 | 男 | 11M | ヘルペス脳炎 | HSV | H4. 4 | 左片麻痺 | 重度 | あり | | |
| 19 | 男 | 4Y8M | ADEM | 不明 | H4. 5 | 左下肢麻痺 | 軽度 | | | |
| 20 | 女 | 1Y11M | 急性脳炎 | 不明 | H5. 2 | | 軽度 | あり | | インフル・HSV否定 |
| 21 | 女 | OM | 新生児ヘルペス脳炎 | HSV | H5. 3 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |

表2 急性脳炎・脳症後遺症例(1995-2000年:福岡市立心身障害福祉センター)

| 症例 | 性 | 発症時期 | 年齢 | 運動麻痺の型 | 精神運滞 | 他の合併 | 診断名 | 原因ウイルス |
|----|---|---------|----|---------|------|------|-------------|------------|
| 1 | 男 | H.09.01 | 4 | 運動性片麻痺 | 中度 | てんかん | インフルエンザ脳症 | A(H3N2) |
| 2 | 女 | H.10.01 | 1 | 痙性両麻痺 | 軽症 | てんかん | インフルエンザ脳症 | A型 |
| 3 | 男 | H.10.02 | 1 | 痙性四肢+アテ | 重度 | てんかん | インフルエンザ脳症 | A(H3N2) |
| 4 | 女 | H.11.01 | 1 | 痙性三肢麻痺 | 軽症 | てんかん | インフルエンザ脳症 | A(H3N2) |
| 5 | 女 | H.12.02 | 5 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | てんかん | インフルエンザ脳症 | A型 |
| 6 | 男 | H.09.12 | 0 | 痙性三肢麻痺 | 中度 | | 単純ヘルペス脳炎 | 単純ヘルペスウイルス |
| 8 | 男 | H.08.05 | 2 | 痙性両麻痺 | 中度 | てんかん | HLH(急性脳症) | アデノウイルス |
| 7 | 男 | H.09.05 | 2 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | | ウィルス性脳炎 | アデノウイルス7型 |
| 9 | 男 | H.09.10 | 0 | 失調性両麻痺 | 中度 | てんかん | 急性脳炎 | 突発性発疹症(疑い) |
| 11 | 男 | H.11.08 | 2 | 痙性片麻痺 | 中度 | | 急性脳炎 | 突発性発疹症 |
| 10 | 男 | H.12.03 | 1 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | | 急性脳炎 | 突発性発疹症 |
| 12 | 男 | H.12.01 | 3 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | てんかん | 急性脳症 | 細菌性赤痢 |
| 14 | 女 | H.07.02 | 2 | 左痙性片麻痺 | 軽度 | | 急性脳症 | 不明 |
| 15 | 男 | H.07.11 | 1 | 小脳失調 | 重度 | てんかん | 急性脳症 | 不明 |
| 17 | 女 | H.09.09 | 1 | なし | 境界域 | てんかん | 急性脳症 | 不明 |
| 16 | 女 | H.10.09 | 1 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | てんかん | 急性脳症 | 不明 |
| 13 | 女 | H.12.03 | 1 | 痙性片麻痺 | 境界 | てんかん | 急性脳症 | 不明 |
| 18 | 女 | H.08.01 | 1 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | てんかん | 急性脳症(Reye?) | 不明 |
| 19 | 男 | H.08.07 | 4 | 痙性四肢麻痺 | 軽度? | | 急性脳症(Reye?) | 不明 |
| 20 | 男 | | 4 | 痙性四肢麻痺 | 重度 | てんかん | 急性脳症(Reye?) | 不明 |
| 21 | 女 | H.10.05 | 1 | 痙性片麻痺 | | てんかん | ADEM | 不明 |

表3 福岡市立心身障害福祉センターに化膿性髄膜炎後遺症で受診した症例(1985-2000年度)

| 症例性 | 発症年齢 | 主病名 | 原因菌 | 発病時期 | 運動障害 | 知的障害 | てんかん | 他の後遺症 | その他 |
|------|------|-----------|--------------|---------|------|------|------|-------|------|
| 1 男 | 5M | 化膿性髄膜炎 | 不明 | S53. 1 | | | | 難聴 | |
| 2 女 | 0M | 新生児化膿性髄膜炎 | GBS | S59. 11 | 右片麻痺 | | | | |
| 3 女 | 6M | 化膿性髄膜炎 | S.pneumoniae | S60. 12 | 右片麻痺 | 軽度 | あり | | |
| 4 男 | 4M | 化膿性髄膜炎 | H.influenzae | S62. 2 | | 軽度 | | 多動 | |
| 5 男 | 1M | 化膿性髄膜炎 | P.aeruginosa | S62. 5 | 左片麻痺 | 軽度 | | 視覚・難聴 | 人工肛門 |
| 6 男 | 0M | 新生児化膿性髄膜炎 | GBS | S63. 10 | | 境界域 | | | |
| 7 男 | 4Y7M | 化膿性髄膜炎 | H.influenzae | S63. 5 | | | | 難聴 | |
| 8 女 | 5M | 化膿性髄膜炎 | H.influenzae | H2. 11 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | 水頭症 | |
| 9 男 | 1Y1M | 化膿性髄膜炎 | H.influenzae | H3. 11 | | | | 難聴 | |
| 10 男 | 1Y3M | 化膿性髄膜炎 | S.pneumoniae | H4. 1 | | | | 難聴 | 免疫不全 |
| 11 女 | 0M | 新生児化膿性髄膜炎 | GBS | H7. | 四肢麻痺 | 重度 | あり | 視覚 | |
| 12 男 | 1Y5M | 化膿性髄膜炎 | H.influenzae | H7. 1 | 四肢麻痺 | 重度 | あり | | |
| 13 男 | 3M | 化膿性髄膜炎 | 不明 | H7. 12 | | 中度 | | | 超未熟児 |
| 14 男 | 1M | 化膿性髄膜炎 | MRSA | H9. 12 | | 軽度 | あり | | |
| 15 男 | 11M | 化膿性髄膜炎 | S.pneumoniae | H10. 8 | | 境界域 | あり | | |

分担研究報告書

Ⅲ. ワクチンの接種対象と 接種方法のあり方に関する研究

ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究

分担研究者 神谷 齊（国立療養所三重病院院長）

研究協力者 松本 慶蔵（長崎大学名誉教授）

前川 喜平（日本小児保健協会会長）

岡田 賢司（国立療養所南福岡病院）

研究要旨

熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準については最終案を作成した。他の神経疾患、アレルギー性疾患、血液疾患などの基礎疾患を有する小児に対する各種予防接種の効果と副反応についても検討をすすめた。小児以外に、高齢者など成人を対象としてワクチンの有効性、安全性について研究した。成人領域では、高齢者のインフルエンザワクチン接種に関する研究が多かったが、①米国などに比べてわが国では接種率が遙かに低い高齢者に対する肺炎球菌ワクチン②腎透析者などリスクファクターを有する成人に対する予防接種、などが今後の検討課題に挙げられた。わが国では未検討のワクチンの評価については、小児にとって大きな疾病負担である化膿性髄膜炎に対するHib ワクチンの検討を継続した。非侵襲性ワクチン開発、ワクチン注射器具の改良と実用化、ワクチン改良に伴う接種方法（必要な接種回数、他）などについても、さらに研究をすすめる予定である。

A. 研究目的

わが国の国民の健康を守り、ひいては世界の感染症対策に貢献するために、安全なワクチン確保とその接種方法に関する研究は不可欠である。本分担研究においては、ワクチンの接種対象と接種方法のあり方について検討することを目的とした。具体的には、下記の5項目について研究した。

- ① 高齢者やハイリスク者を対象としたワクチンの有効性、安全性の評価に関する研究
- ② 非侵襲性ワクチン開発の研究

- ③ わが国では未検討のワクチンの評価に関する研究
- ④ ワクチン注射器具の改良と実用化の研究
- ⑤ ワクチン改良に伴う接種方法の研究

B. 研究方法

全国の研究班員の中から、分担研究目的に賛同し共同研究の実施が可能な班員に参加と報告を求めた。共同研究者については、それぞれの分担に応じて研究報告を受けた。

C. 研究結果

前川、栗屋らは小児神経学会での議論も数回にわたって重ねたうえで、「熱性けいれん (FC) をもつ小児への予防接種基準 (最終案、2001 年 10 月)」を作成した¹⁾。基準を簡便化するために、FC の単純型と複合型で最終発作から予防接種までの期間を区別せず 3 ヶ月に統一し、一方 FC の性状や児の状態、ワクチン接種の緊急度により、主治医の判断で期間の変更を可能とした。けいれん予防策としては、予防接種後の発熱 (麻疹接種後 7-10 日、DPT 接種後 1-2 日が好発時期) を認めたら早期に diazepam 坐剤を投与することを勧告した。

アレルギー疾患児への予防接種基準については、横田、前川らが 10 倍希釈液の皮内テストによるスクリーニングが有用であると報告したが、プリックテストを重視する研究者や他の意見もあった。

社会情勢を反映してインフルエンザワクチンに関する報告が多く、卵アレルギーを有する児においても十分安全に接種可能な症例が多い (複数の報告あり) こと、ステロイド剤や免疫抑制剤投与中の膠原病疾患児 (横田ら) や化学療法終了後の悪性腫瘍疾患児 (中野、神谷ら) においてもインフルエンザワクチン接種により抗体上昇が認められたことなどが報告された。

岡田らは年長児 (11-12 歳) および成人 (23-41 歳、平均 35 歳) への DPT ワクチン接種の効果と副反応について検討した。23 例を対象として、特別な副反応は認められず、百日咳抗体価は年長児 83.3% ; 成人 94%、ジフテリア抗毒素抗体価は年長児 100% ; 成人 88.1%、破傷風抗毒素抗体価は年長児 100% ; 成人 70.7% で上昇した。成人百日咳患者は症状が非定型な場合も多く、見過ごされ感染源となる危険性があることを指摘し、その対策となりうると報告した。

川上、出川、松本らは慢性呼吸器疾患患者を対象としたインフルエンザワクチン接種前後のペア血清抗体価 (1999/2000 シーズン、2000/2001 シーズン) を検討した。対象 133 例で、年齢は 51-92 歳 (平均 74.3 歳) に分布した。80