

水痘、麻疹、風疹、ムンプスに対する経胎盤移行抗体保有状況

西村 直子、河邊 慎司、後藤 研誠、辻 健史、宮川 恵子、
山口 千絵、尾崎 隆男（愛知県厚生連昭和病院小児科）
齋藤由美子（エスアールエル感染免疫部）

【目的】近年、ワクチンの普及や社会環境の変化などにより感染症の疫学的状況は変化しており、それに伴っていくつかの疾患では母子感染の増加が懸念されている。今回我々は、母子感染に関する問題点を把握するため、水痘、麻疹、風疹、ムンプスの経胎盤移行抗体の保有状況を調査するとともに、母親の予防接種歴・罹患歴を調査した。

【対象と方法】平成13年4月～14年9月の1年6ヶ月間に当院で出生した新生児378例（双胎3組は第1子のみ）（在胎31～42週；平均38.9±1.4週）とその母親378例（15～42歳；平均29.6±4.4歳）を対象とした。1）抗体測定：出生時に臍帯血を採取し、水痘、麻疹、風疹、ムンプスに対するIgG抗体を酵素抗体法(EIA)で測定した。2）アンケート調査：母親にアンケート用紙を配布し、これら4疾患について予防接種歴・罹患歴を調査した。

【結果および考察】母親の年齢分布は30～34歳が最も多く165例、20歳未満は7例、40歳以上は5例であった（図1）。各ウイルスに対する抗体陽性率は、水痘98%、麻疹98%、風疹96%、ムンプス93%であった（図2）。年齢別の検討において、抗体陽性率に一定の傾向を認めなかった（図3）。アンケート調査成績（図4）では、水痘は罹患が多く81%、ワクチン接種はわずか4%であった。麻疹は18%がワクチン接種者であったが、定期接種開始（1978年）後に出生した母親では31%（10/32）であった。風疹は罹患とワクチン接種を併せて4分の3を占めた。風疹の抗体陰性者は14例あり、うち6例はワクチン接種者であった（図5）。ムンプスは未罹患が50例（13%）と最も多かったが、うち43例は抗体陽性でありムンプスにおける高い不顕性感染率が示唆された。ワクチン接種後罹患を水痘1例、麻疹4例、風疹4例、ムンプス1例に認めたが、診断者および診断法については確認できていない。水痘、風疹、ムンプスではワクチン接種と自然罹患との間に平均抗体価の有意差を認めなかったが、麻疹では、ワクチン接種の平均抗体価は自然罹患より低値であった（ $p < 0.01$ ）（表1）。

【まとめ】水痘、麻疹、風疹、ムンプスに対する経胎盤移行抗体陽性率はすべて90%以上であった。風疹の抗体陰性者は4%（14/378）あり、追加接種を含む風疹ワクチン接種の徹底が必要と思われた。

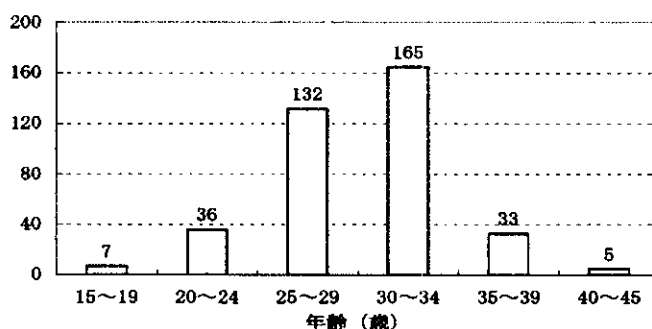


図1 母親の年齢分布

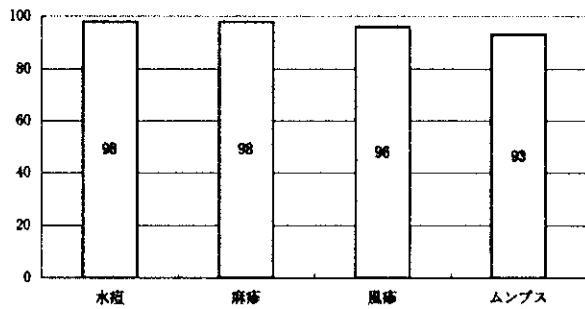


図2 抗体陽性率

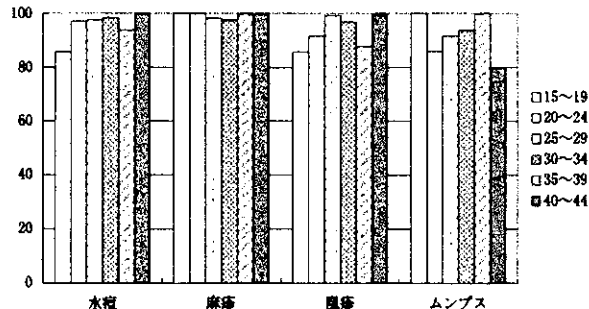


図3 年齢別抗体陽性率

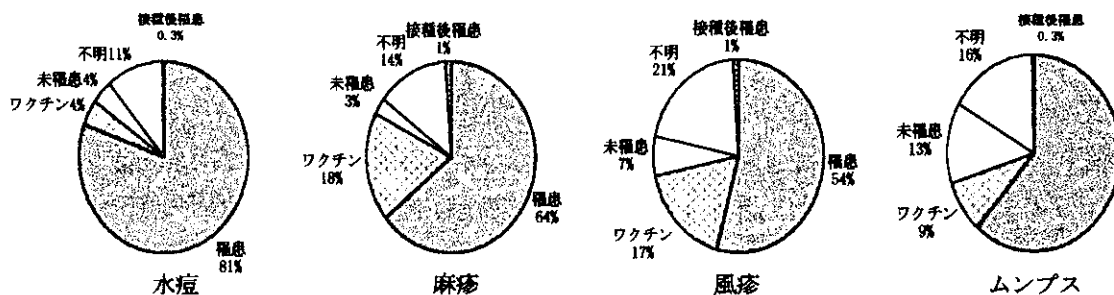


図4 アンケート調査成績

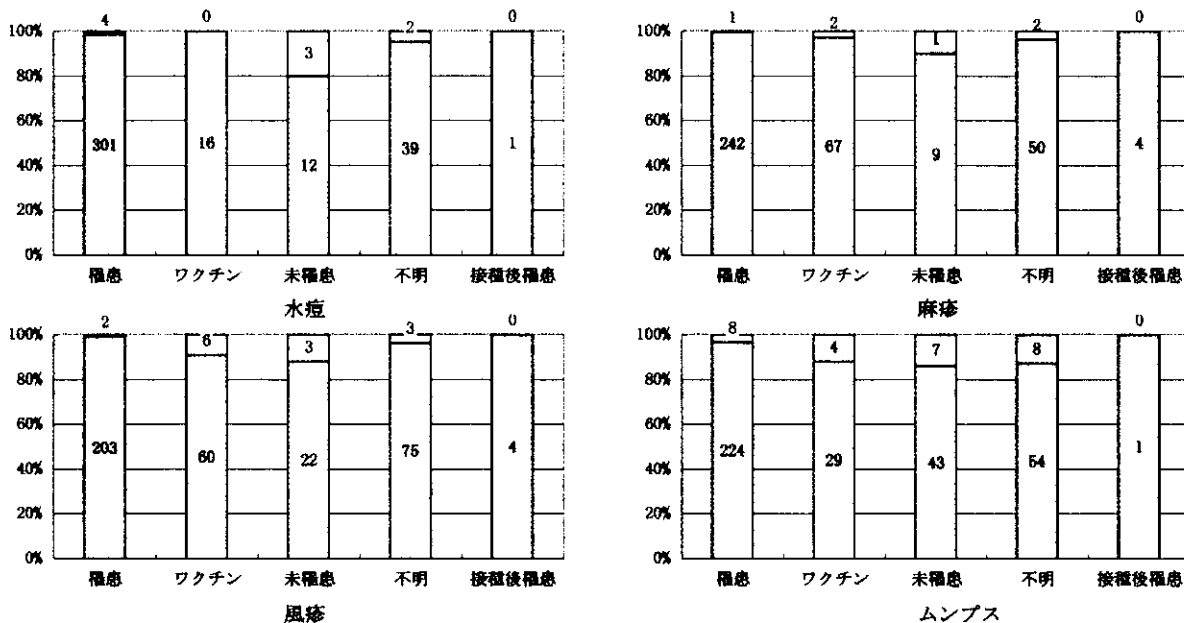


図5 予防接種歴・罹患歴と抗体陽性率

表1 予防接種歴・罹患歴と平均抗体価

	水痘	麻疹	風疹	ムンプス
罹患	34.1±30.0(301)	58.6±36.7(242)*	45.9±34.2(203)	21.0±15.6(224)
ワクチン	41.9±37.9(16)	36.9±30.5(67)*	34.2±28.5(60)	19.1±14.5(29)
未罹患	21.8±19.8(12)	56.7±40.0(9)	37.6±29.4(22)	16.6±11.0(43)
不明	26.9±25.6(39)	52.0±35.0(50)	40.2±32.0(75)	18.7±14.2(54)
接種後罹患	11.6(1)	65.7±43.2(4)	13.6±9.6(4)	14.4(1)

*p<0.01

当科における定期予防接種の実施状況および 副反応に関する研究（第6報）

加藤 政彦、藤生 徹、橋 淳、鈴木 雅登、森川 昭廣（群馬大学医学部小児科）

はじめに

基礎疾患を有する患者における予防接種においては、厚生省による予防接種ガイドラインにある程度は記載されているが、実際には、主治医の判断によって実施されているのが現状である。特に、麻疹は重篤な疾患であり問題が多い。我々は、平成8年より当科に通院中の基礎疾患を有する患者について、定期予防接種を実施し、副反応に関する調査を行っている。今回は、平成8年からのまとめの中から特に麻疹について報告する。

対象

平成8年2月より、群馬大学医学部附属病院小児科に、通院中の基礎疾患を有する患児223名（3か月～15歳6か月、平均3歳5か月）において、のべ388回にわたり定期予防接種を実施した。定期予防接種の種類は、DPT 167回、DT 16回、日本脳炎 100回、麻疹 72回、風疹 28回であった（皮内反応陽性のため接種中止5回）。麻疹72回の基礎疾患の内容は、食物アレルギー 27名、アトピー性皮膚炎 9名、神経疾患 8名、気管支喘息 7名、血液疾患 5名、低出生体重児などにおける慢性呼吸障害 4名、その他 12名であった。使用したワクチンは、全て武田薬品製であった。

結果

のべ388回にわたり定期予防接種の副反応は、47名（21.1%）、68回（17.5%）であった。ワクチン別の内訳は、DPT 47回（69.1%）、日本脳炎 18回（26.5%）、麻疹 9回（13.2%）で、DT、風疹は認めなかった。麻疹9例の副反応の内訳では、接種部位の発赤・腫脹などの局所反応が2例、発疹、顔面浮腫、発熱などの全身反応が7例で、アナフィラキシーなどの重篤な副反応は認めなかった。また、食物アレルギーの患者で副反応が予想される児では、ワクチン接種前に皮膚反応（10倍プリック、100倍皮内）を行っているが、麻疹ワクチン22例の結果では、15名は陰性、7名陽性で、結果により中止したり、分割投与を行ったが投与例では、特に重篤な副反応は認めなかった。

考察

基礎疾患を有する患者における予防接種は施行されなかったり、接種時期が遅れることが多い。我々は、そのような患者につき、予防接種を行うことが、有益と考えられる場合、十分なインフォームドコンセントを得た上で接種を行っている。個々の患児の基礎疾患を的確に把握し、必要な検査を事前に行うこと、また投与法を工夫することで、重篤な全身反応を回避し安全に予防接種を施行することが可能と思われた。

ムンプスワクチンの副反応調査（中間報告）第3報

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（北里生命科学研究所）

奥野 良信、加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）

【目的】

日本外来小児科学会では、2000年1月より国内で市販されている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調査している。同時に、ウイルス学的に確定診断されたムンプス自然感染例における合併症の発生頻度も調査し、両者を対比してワクチン接種勧奨のための資料となるよう研究を継続中である。今年度は、昨年10月1日現在の中間集計結果を報告する。

【対象と方法】

1) ムンプス自然感染例

主要10施設において、臨床的にムンプスが疑われた症例の耳下腺開口部付近の口腔内擦過液を採取し、同時に発症後15日間の症状を記録した。髄膜炎を発症した者は髄液も採取しウイルス検索の材料とした。このうち、ウイルス分離またはRT-PCRによりムンプスウイルスが検出された者を対象に、髄膜炎等の合併症の発生頻度を調査した。

2) ムンプスワクチン接種例

全国153施設においてムンプスワクチンを接種された対象児の、ワクチン接種後30日間の健康状態を観察した。髄膜炎発症時には髄液のウイルス分離、RT-PCRによるウイルスゲノムの検索を行い、ウイルスが検出された時には株の由来を同定した。

3) 髄膜炎の診断

無菌性髄膜炎の診断は、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者とした。

【結果】

1) ムンプス自然感染例

患児の口腔内擦過液からのムンプスウイルスのRT-PCR陽性者が、予定していた1,000名を越えたため2001年7月15日までで新規の登録は停止、自然感染の調査は完了した。最

最終的に 1,353 例が登録され、1,085 例 (80.2%) は RT-PCR により、その中の 872 名 (64.4%) は同時にウイルス分離でもムンプス自然感染と診断された。無菌性髄膜炎は 13 例 (RT-PCR 陽性者の 1.2%) 報告され、約 80 人に 1 人の割合であった (表 1)。この 13 例中 10 例は髄液のウイルス検査も施行され、1 例はウイルス分離と PCR とも、6 例は PCR のみで野生株ムンプスウイルスが検出された。このほか難聴も 1 例報告されている。表 2 にはウイルス学的に確定されたムンプス自然感染例の臨床像を示した。この中に初感染および再感染をウイルス学的に証明できた再罹患例が 3 例含まれている。また、兄弟などが先行感染し耳下腺腫脹はないがムンプスウイルスが証明された者が 19 名あり、その臨床像を全体と対比して表 3 に示した。検出されたウイルスの Genotype は大部分が type G であり、一部 type B と新たに type K、L に分類される株を認め、その分布には地域差があった。Genotype 別の臨床像には明らかな違いを認めなかった。

2) ムンプスワクチン接種例

2002 年 10 月 1 日の段階で 18,311 例 (A 社 6,929 例、B 社 5,670 例、C 社 5,610 例) の調査結果が集計された。表 1 にはその成績を自然感染とまとめて示した。またワクチン接種後に髄膜炎を発症した全例を表 4 に示した。髄膜炎疑いとして髄液を送付された者が 12 例 (A 社 7 例、B 社 2 例、C 社 3 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、もう 1 例 (A 社) はエンテロウイルスの PCR が陽性になったため除外した。他の 10 例の髄液のウイルス検査は、5 例 (A 社 3 例、C 社 2 例) がムンプスウイルスの分離、PCR ともに陽性、3 例 (A 社 1 例、B 社 1 例、C 社 1 例) は PCR のみ陽性で、すべてそれぞれの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 ともに陰性であった。

全体の髄膜炎発生頻度は現在のところ、10/18,311 (0.05%)、即ち 1,831 接種に 1 例となる。個々の成績では A 社が 1,386 接種に 1 例 (0.07%)、B 社が 2,835 接種に 1 例 (0.04%)、C 社が 1,870 接種に 1 例 (0.05%) である。

なお、一部の症例でワクチン接種前後の抗体獲得率も検討したが、抗体陽転率には各社間で差を認めていない (表 5)。

【考察】

本研究は 3 年間継続の予定で 2000 年 1 月 15 日より開始した。したがって、2003 年 1 月 15 日をもって調査期間は終了した。ワクチン接種例は 3 万例を目標としていたが、それには少し及ばないが 2 万例は越えると想像され、信頼できる数を確保できたと考えている。

現在調査票の回収、記載事項の確認、集計作業を行っており、本年中には最終成績がまとまる見込みである。

今回まで示した中間集計には、ワクチン接種例にわずかではあるが成人も含まれているため、最終集計では自然感染例に合わせてこれらを除き 18 歳以下に限定する。また、対象者数が膨大であるため、追跡調査が完全に行えなかった者や個別の情報に欠落のある者なども確認して母集団の構成も明らかにし、確実に追跡調査ができた中での集計結果も併記したいと考えている。

今回もまだ中間集計で上記のように一部流動的な要素もあるため、成績に対する論評はすべての集計結果がまとまってからにしたいと考えている。

表 1 ムンプス自然感染とワクチン接種後の髄膜炎発生頻度

2002 年 10 月 1 日現在

	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	1,085	6,929	5,670	5,610	18,311
髄膜炎発生数	13	5	2	3	10
髄膜炎発生頻度	13/1,085	5/6,929	2/5,670	3/5,610	10/18,311
(%)	1.20	0.07	0.04	0.05	0.05
髄液のPCR陽性数	7	4	1	3	8
頻度	7/1,085	4/6,929	1/5,670	3/5,610	8/18,311
(%)	0.65	0.06	0.02	0.05	0.04

* 自然感染の髄膜炎 13 例のうち、PCR は 10 例のみに施行され 7 例が陽性になった。他に難聴が 1 例報告されている。

接種されたワクチン株の記載なしが 102 例あった。

表2 ムンプス自然感染の臨床像

ムンプスの臨床像

平均年齢	4.90 歳	耳下腺腫脹	1051 (98%)
発熱 37.5-38.4	292 (27%)	頭痛	245 (23%)
38.5-39.4	404 (38%)	けいれん	8 (0.7%)
>39.5	136 (13%)	無菌性髄膜炎	13 (1.2%)
total	832 (77%)	難聴	1
持続期間	2.38 日	再感染	3
嘔吐回数	180 (16.7%)		
	2.01		

再感染例 (2歳、2歳、4歳) 総計 1075例
 間隔 7 M
 初回にはウイルス分離陰性、RT-PCR陽性

表3 ムンプス患児における耳下腺腫脹の有無と臨床像

耳下腺腫脹のない例の臨床像

	Total 1075	耳下腺腫脹のない例 19
平均年齢	4.90 歳	4.49 歳
発熱 37.5-38.4	292 (27%)	2 (11%)
38.5-39.4	404 (38%)	6 (32%)
>39.5	136 (13%)	4 (21%)
total	832 (77%)	12 (64%)
持続期間	2.38 days	2.50 days
嘔吐回数	180 (16.7%)	5 (26%)
耳下腺腫脹	1051 (98%)	
頭痛	245 (23%)	1
けいれん	8 (0.7%)	
無菌性髄膜炎	13	
難聴	1	
ウイルス分離	858/1075 (80%)	15/19 (79%)

表 4 ワクチン接種後髄膜炎発症例*

2002年10月1日現在

Case No.	Age (years)	Sex	Vaccine manufacture	Virus isolation	PCR	Strain (Vac/Wild)
1	6	M	B	-	-	
2	16	M	A	+	+	Vac
3	3	F	A	-	+	Vac
4	6	M	A	-	-	
5	10	M	B	-	+	Vac
6	3	M	A	+	+	Vac
7	3	M	C	+	+	Vac
8	1	M	C	-	+	Vac
9	2	M	C	+	+	Vac
10	4	M	A	+	+	Vac

* 髄膜炎疑いとして髄液を送付された者が他に 2 名あったが、1 名はエンテロウイルスが検出され、もう 1 名は髄液の細胞増多がなく除外した。

表 5 ムンプスワクチン接種後の抗体獲得率

製造	対象症例	接種前抗体陽性例	sero-conversion
A社	40	8	26/32
B社	49	22	25/27
C社	46	16	29/30

小児急性神経系疾患（Acute neurological Disorders：AND） 調査 2001-02 年

岡部 信彦（国立感染症研究所感染症情報センター）

宮崎 千明（福岡市立西部療育センター）

目的

小児の急性神経系疾患の実態を把握することにより、予防接種後の健康被害発生予防対策の基礎資料とする

対象と方法

- 1) 対象期間：2001 年 1 月～2002 年 12 月の 2 年間
- 2) 対象患者：15 歳未満の下記疾患による小児科入院症例
- 3) 診断名：次の 18 病名に合致するもの
 - ① 脳炎、②急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、③脳症、④ライ症候群、⑤急性片まひ、⑥急性小脳失調症、無菌性髄膜炎、⑧細菌性髄膜炎、⑨結核性髄膜炎、⑩脊髄炎、⑪多発神経炎、⑫ポリオ様まひ、⑬脳血管障害、⑭てんかん、⑮熱性けいれん、⑯その他のけいれん、⑰原因不明の急死、⑱その他の AND
- 4) 調査項目
 - ① 性別、②年齢、③発症年月、④AND 診断名、⑤推定原因、⑥転帰、⑦発症 1 か月前の予防接種歴
- 5) 調査地域（平成 15 年 2 月時点でのご協力地域）
 - ① 福岡、②佐賀、③鹿児島、④岡山、⑤高知、⑥島根、⑦鳥取、⑧奈良、⑨岐阜、⑩三重、⑪福井、⑫新潟、⑬川崎、⑭浦和、⑮山形、
- 6) 解析
平成 15 年度に集計と解析を行う。
- 7) 集計担当
福岡市立西部療育センター 宮崎千明

小児急性神経系疾患 (AND) の発症月齢：過去 3 報告の解析

宮崎 千明 (福岡市立西部療育センター)

〔研究目的〕 過去に厚生労働省予防接種研究班で行われた小児急性神経系疾患 (Acute Neurological Disorders; AND) 調査を回顧し、各 AND 疾患の発症月齢を解析した。

〔対象と方法〕 1991-92 年、1994-95 年、1999-2000 年に実施された AND 調査を対象とし、脳炎、脳症、ADEM、熱性痙攣などの年齢分布を解析した。AND の調査対象疾患は、①脳炎、②ADEM、③脳症、④ライ症候群、⑤急性片まひ、⑥急性小脳失調、⑦無菌性髄膜炎、⑧細菌性髄膜炎、⑨結核性髄膜炎、⑩脊髄炎、⑪多発神経炎、⑫ポリオ様まひ、⑬脳血管障害、⑭てんかん、⑮熱性けいれん、⑯その他のけいれん、⑰原因不明の急死、⑱その他の急性神経系疾患であり、15 歳未満の入院例が報告されている。

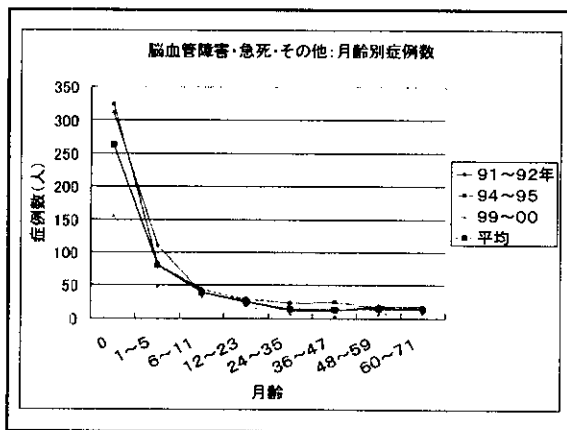
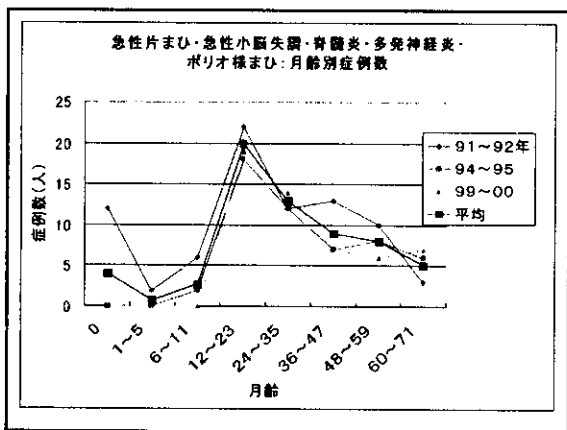
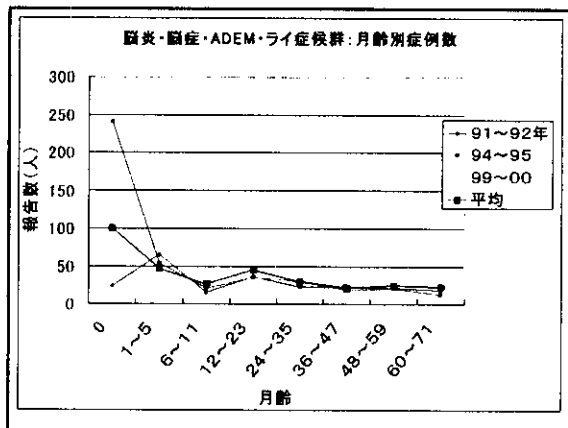
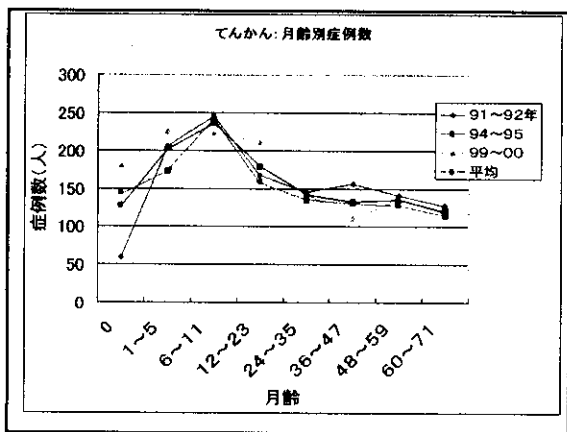
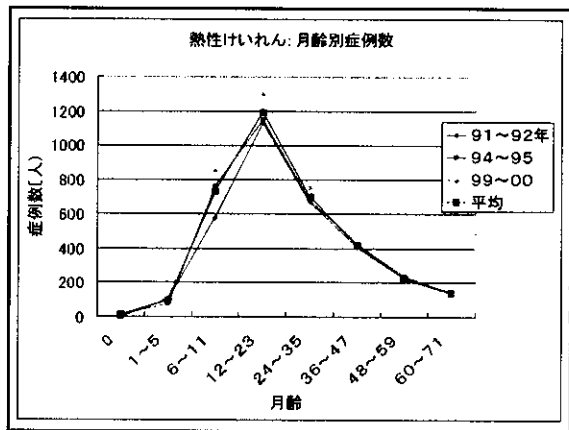
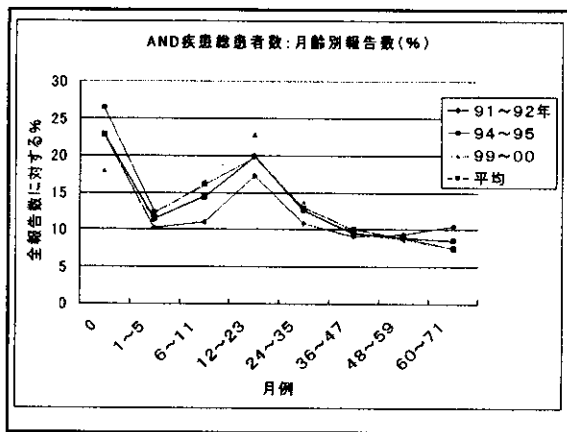
月齢における相対的な発症頻度を明らかにするために、新生児期、乳児期の月齢群毎の出現率を 12 か月間相当に修正した。即ち、0 月群は実報告数の 12 倍、1-5 月群は実報告数の 5/12 倍、6-11 月群は実報告数 6/12 倍し、それ以降の月齢群 (12 月相当) と比較した。

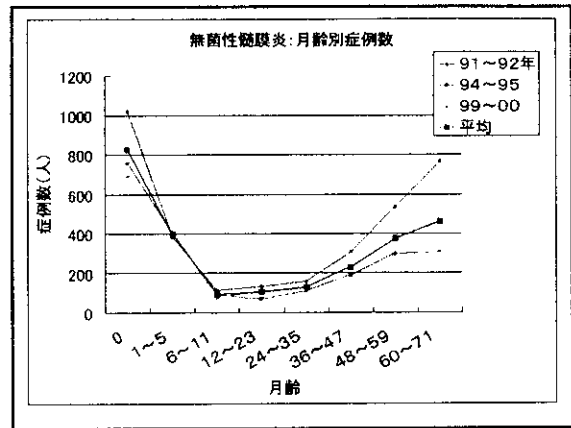
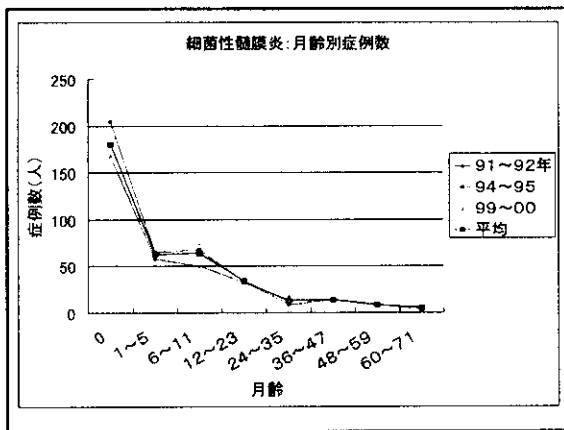
〔結果〕 総 AND 症例に占める各月齢群毎の症例分布を図 1 に示した。3 調査とも 0 月と 12-23 月群頂点がみられた。0 月は脳炎・脳症、細菌性髄膜炎、脳血管障害などが多くを占め、12-23 月は症例数の多い熱性けいれんと、てんかんが大きく影響している。

3 調査を通じて最も症例数の多い熱性けいれんでは、12-23 月群、6-11 月群、224-35 月群、36-47 月群、の順であった (図 2)。てんかんは 6-11 月群を頂点とした (図 3)。予防接種副反応として最も懸念される脳炎・脳症・ADEM、ライ症候群などの死亡や後遺症の可能性の高い疾患群の症例報告数は、月齢群で差が少なかった (図 4)。急性片まひ+急性小脳失調+脊髄炎+多発神経炎+ポリオ様まひの合計群 (図 5) は 12-23 月群を頂点に加齢に伴い減少した。水痘による急性小脳失調などが含まれる。

細菌性髄膜炎は 0 月群を頂点に乳児期以降漸減した (図 7)。無菌性髄膜炎は新生児時期に頂点を作り、乳児期は一旦減少し、12 月以降学齢前まで再上昇した (図 8)。

〔考案〕 各疾患とも 90 年代好発月齢に大きな変化はなかったと考えられる。しかし脳炎・脳症に関しては、麻疹脳炎、風疹脳炎が激減し、単純ヘルペス脳炎やインフルエンザ脳症エンテロウイルス脳炎などの相対的な重要性が高まっているので、今後好発年齢に変化が生じる可能性があるため監視が必要である。また月齢ごとに予防接種の紛れ込み事故として起こりやすい疾患に差があることも示された。





2002年、奈良県における小児急性神経疾患の発生状況

西野 正人（奈良県立三室病院小児科）

吉岡 章（奈良県立医科大学小児科）

厚生労働省予防接種研究班が定期的に行っている全国定点病院を中心とした小児急性神経疾患（Acute neurological disorders;AND）調査の主旨に従って、奈良県では1997年より毎年、県内を網羅した全ての小児の入院診療可能な医療機関を対象に同様の発生状況調査を行っているが、2002年の調査結果について報告する。

【方法】

予防接種研究班のAND調査に準じた疾患について2002年1月1日から同年12月31日までの1年間に新たに発症した患者についてアンケート方式で調査を行った。調査内容は疾患名、年齢、性別、発症年月日、推定原因、転帰、後遺症の有無、発症1ヵ月以内の予防接種の有無について記入を依頼した。なお、熱性けいれんは実数を把握出来ないために調査対象から除外した。

【対象地域/対象施設/対象年齢】

奈良県内全域を対象として、小児の入院診療可能なすべての医療機関（全24施設；表1）に調査を依頼した。小児科を標榜しているが、入院診療を行わない診療所や医院などの医療機関は対象外とした。対象年齢は15歳未満の小児科対象年齢の患児としたが、奈良県内の総人口は2002年で約146万人、15歳以下は約22万人（15%）で、人口分布は概ね本邦のそれとほぼ同様である。

【調査結果】

アンケート回収総数389症例（男240例、女149例）で、ほぼ例年同様の症例数であり、また同様に男児報告例が多かった。最近（1997～2000年）の4年間の傾向と対比してそれぞれの症例数を示した（表2）。

〔①脳炎②ADEM③脳症④ライ症候群⑤急性片麻痺⑥急性小脳失調症〕

脳炎/脳症の合計は17症例となり例年（平均14例）に比べやや多く、男児が女児の倍（12/5）であった。原因が記載されている症例ではインフルエンザが8例と最も多く、とくにA型インフルエンザによる例がその大半であった。そのほか、HHV-6やCox B5によるものが1例ずつ報告された。原因が不明の7症例の内、5例が12～3月のインフルエンザ流行時期に、2例は6月のエンテウイルスなどの〈夏かぜ〉流行時期であった。インフルエンザによる症例が多いためか、幼児から学童にかけての児童例が主体であった（表3）。

〔⑦無菌性髄膜炎⑧細菌性髄膜炎⑨結核性髄膜炎〕

無菌性髄膜炎は259例で例年に比べてやや多かった。男女比は例年のように男児が女児の2倍（173：86）程度を認めた。5～8月にかけてのEco-13ウイルス感染の流行があった（表4）。一方、ムブス髄膜炎は通年発生しているが、今回は1月に比較的多かったほか、例年のように5～7月にピークを示した。細菌性髄膜炎は14例で比較的多く報告された。起病菌では、新生児/乳児期早期のGBS感染によるものが3例、Hib感染によるものが6例であり

残りの5例は不明であった。半数で後遺症があり、とくにGBS感染例では全員にあきらかな後遺症があり、Hib感染でも半数に後遺症があった(表5)。一方、結核性髄膜炎の報告はなかった。

〔⑩脊髄炎⑪多発性神経炎⑫ポリオ様マヒ〕

多発性神経炎の女児例が1例あったが、そのほかの報告はなかった。

〔⑬脳血管障害⑭てんかん〕

脳血管障害は4例で例年同様であったが、てんかん症例は67例で例年に比べて少なかった。これはアンケート回収が未だ不十分な施設が存在するためと推測しており最終集計を待ちたい。

〔⑯その他のけいれん性疾患⑰不明死⑱その他〕

咽腸炎などの下痢症に伴う乳児良性けいれん(3例)、その他の良性けいれん(5例)が主であったが、泣き入りけいれん、身震い発作などの報告もあった。そのほか、重症呼吸器感染によるけいれん重積症例が2例、低血糖によるけいれん1例があった。その他には、顔面神経マヒが6例報告された。

【予防接種後1ヵ月以内に発症したAND症例】

日本脳炎接種後1ヵ月以内に無菌性髄膜炎を発症した1例では同時期に流行していたウイルス性髄膜炎と推定され、ムンプス予防接種後にムンプス髄膜炎になった1例では野生株との判別のためウイルス検索の結果が得られていない。一方、ポリオワクチン接種10日後に下痢を伴うけいれんを発症した症例は後遺症もなく経過していた(表6)。

【考察】

県内のAND症例発生状況は過去4年間の調査比較してほぼ同様の発症数、発症時期が認められたが、脳炎/脳症ではインフルエンザウイルス感染に起因する症例が増加傾向があり、発症年齢も学童などの年長児に増加している傾向が伺えた。一方、予防接種1ヵ月以内に発症したAND症例では、日本脳炎およびムンプスワクチンを夏期のウイルス性髄膜炎流行時期(6~8月)およびムンプス比較的流行時期(5~6月)に接種したため予防接種後健康被害への紛れ込みが発生したと推測された。

表1 調査協力病院 (順不同)

奈良県立医科大学小児科	奈良県立医科大学救急科
奈良県立奈良病院小児科	奈良県立救命救急センター
奈良県立三室病院小児科	奈良県立五条病院小児科
奈良県立身体障害者リハビリセンター小児科	天理よろづ相談所病院小児科
天理市立病院小児科	国立奈良病院小児科
国立療養所西奈良病院小児科	町立大淀病院小児科
町立榛原総合病院小児科	東生駒病院小児科
生駒総合病院小児科	友誼会病院小児科
国保中央病院小児科	済生会奈良病院小児科
済生会中和病院小児科	済生会御所病院小児科
大和高田市立病院小児科	奈良社会保険病院小児科
土庫病院小児科	近畿大学奈良病院小児科

表2 奈良県における2002年の小児急性神経疾患の発生状況

Disease	2002年 (male/female)	Ave.Incidence(distribution)*
①Eocephalitis	9(5/4)	5.25(3~8)
②ADEM	1(1/0)	0.75(0~1)
③Encephalopathy	8(7/1)	8.75(4~15)
④Reye syndrome	0(0/0)	0.5(0~2)
⑤Acute hemiplegia	0(0/0)	0.75(0~2)
⑥Acute cerebellar ataxia	1(0/1)	0.25(0~1)
⑦Aseptic meningitis	259(173/86)	229.75(155~272)
⑧Bacterial meningitis	14(5/9)	10.75(9~15)
⑨Tubercurous meningitis	0(0/0)	0
⑩Myelitis	0(0/0)	0.5(0~2)
⑪Poly-neuritis	1(0/1)	1.5(0~3)
⑫Polio like paralysis	0(0/0)	0
⑬Cerebro-vascular disorders	4(2/2)	4.25(2~7)
⑭Epilepsy	67(41/26)	103.5(96~117)
⑮Febrile convulsion	-----	-----
⑯Other convulsive disorders	18(5/13)	19.0(15~25)
⑰Death unknown	1(0/1)	1.0(0~3)
⑱Others	6(1/5)	6.0(3~8)
Total	389(240/149)	392.5

*1997~2000年

表3 脳炎/脳症例(2002年)

Age	Sex	Etiology	Outcome	After-effect	Vaccination within 1 month
1Y	M	Influenza A	alive	(+)	(-)
3Y	M	Influenza A	dead	----	(-)
3Y	M	Influenza A	alive	(-)	---
7Y	M	Influenza B	alive	(-)	(-)
8Y	F	Influenza	alive	(-)	(-)
9Y	M	Influenza A	alive	(-)	(-)
----	M	Influenza A	alive	(-)	(-)
----	M	Influenza A	alive	(-)	(-)
10M	F	HHV-6	alive	(+)	(-)
4Y	M	Cox B5	alive	(-)	(-)
1M	M	Unknown	alive	(-)	(-)
2Y	F	Unknown	alive	(-)	(-)
3Y	M	Unknown	alive	(-)	(-)
7Y	F	Unknown	alive	(-)	(-)
9Y	M	Unknown	alive	(-)	(-)
----	M	Unknown	alive	(-)	(-)
----	F	Unknown	alive	(-)	(-)

表4 無菌性髄膜炎の病因 (2002年)

Etiological disease	Cases(M/F)
Mumps	80(51/29)
Mycoplasma	2(0/2)
Varicella	1(1/0)
Influenza B	1(0/1)
Virus analysis	
Echo 11	1(0/1)
Echo 13	35(25/10)
Echo 18	1(0/1)
Echo*	17(13/4)
Cox. B1	1(1/0)
B2	3(3/0)
B3	1(1/0)
unknown	116(78/38)

*the subtypes were not reported

表5 細菌性髄膜炎症例(2002年)

Age	Sex	Outbreak-time (month of year)	Pathological organism	Outcome	After-effect
11D	M	3	GBS	alive	(+)
17D	F	2	GBS	alive	(+)
3M	F	2	GBS	alive	(+)
4M	M	6	Hib	alive	(+)
5M	F	8	Hib	alive	(+)
1Y	F	4	Hib	alive	(-)
2Y	M	11	Hib	alive	(-)
3Y	F	7	Hib	alive	(+)
5Y	M	5	Hib	alive	(-)
4D	F	12	---	alive	---
5D	F	12	---	alive	(-)
11M	M	11	---	alive	(+)
4Y	F	8	---	alive	(-)
4Y	F	4	---	alive	---

GBS;Streptococcus Agalactiae
Hib;Hemophilus Influenza

表6 予防接種後1ヶ月以内に発症した小児急性神経疾患症例 (2002年)

Disease	Age	Sex	Vaccine	Outcome	After-effect
Serous Meningitis(unknown)	4Y	M	E.Japonica	alive	(-)
Serous Meningitis(Mumps)	8Y	M	Mumps	alive	(-)
Convulsion Unknown O.	7M	F	Polio	alive	(-)

ジフテリアの疑われた症例から我々が学んだこと

秋元 史帆、大橋 正博、須賀 定雄、
吉川 哲史、浅野 喜造（藤田保健衛生大学小児科）
早川 敏（藤田保健衛生大学検査科）

【はじめに】

ジフテリアは感染症法の2類感染症に分類される疾患である。ジフテリア菌は、患者または保菌者から飛沫感染により伝播し、菌が侵入した局所に偽膜を形成する。また、産生された外毒素により末梢神経麻痺や心筋障害、腎障害を起こす。わが国では予防接種の普及により、現在年間1名程度の発症が報告されているにすぎない。このことは現在ではジフテリアを経験したことのある臨床医はほとんどないことを意味し、診断、治療の決断を迫られた時の困窮は容易に想像される。

今回、我々は扁桃に膜様の白苔を認め、ジフテリアが疑われた症例に遭遇し、診断ならびに患者の取扱い、治療に苦慮したのでその経験について報告する。

【症例】

症例：4歳女児。

主訴：咽頭痛。

ワクチン接種歴：平成11年6月5日、DPTワクチン1期3回接種済。

現病歴：平成14年6月17日に39℃台の発熱が出現。19日に咽頭痛が増強したため近医受診し、AZM（アジスロマイシン）を処方された。その後、食事摂取困難となり20日に当院紹介、入院となる。

【入院時所見】

口腔内所見：扁桃肥大Ⅲ度、口腔内、咽頭、口蓋垂、扁桃、舌根部にヨーグルト様の白苔を認めた。左頸部リンパ節腫脹も認めたが、その他特記すべき所見はなかった。

【入院時検査所見】

入院時の主な検査所見を表1に示す。白血球26600、CRP23.3、AST329、ALT101は高値であった。

【菌の塗抹染色結果】

舌根部から採取された白苔を鏡検したところグラム陽性の桿菌の菌塊であることが判明し（図1）、以下の所見を認めた。

- 1) グラム染色では、青色に染まるグラム陽性桿菌を多数認めた。
- 2) 単染色では、メチレンブルーで所々濃く不平等に染まっていた。

3) ナイセル染色では、菌体は黄褐色に染まり、その中に濃染する顆粒がみられた。

これらの菌の形態から白苔はジフテリア菌の菌塊である可能性が生じた。

【入院後経過】

入院後の主な臨床症状、所見、検査所見、治療内容を図2に示す。

【診断と治療経過】

上記の菌の塗抹染色結果からジフテリアも念頭に置かざるを得なくなった。

診断、治療に際し苦慮したことを以下にまとめる。

- 1) 一般的には我が国には存在しない稀な疾患との認識である。本当にジフテリアと診断していいのだろうか。
- 2) もし、このグラム陽性桿菌の菌塊がジフテリア菌によるものであれば、外毒素による重篤な症状を起こし死亡する事もある。ジフテリアを見逃し重症化した場合、大きな後悔の念を残さないだろうか。
- 3) 教科書的には直ちに抗毒素で治療しなければならない。しかし、抗毒素はウマ血清のため、血清病の心配がある。血清病は経験がなく使用には不安が大きい。
- 4) ジフテリア抗毒素がどこに保管されているのか知らなかった。後に愛知県には常備されていることが判明した。
- 5) 一方、患児はDPTワクチンを3回接種されていたので、おそらく抗体は保有しているだろうと考えた。しかし、どの程度の抗体レベルで、また防御レベルにあるのかがわからない。
- 6) ジフテリアは感染症法の2類感染症に分類されるが、診断した医師は直ちに保健所へ届け出なければならない。後に知ったことであるが、2類感染症のうち、コレラ、赤痢、チフスは疑似症として届出をするが、ジフテリアは疑似症としての適用がなく、症状、所見からジフテリアが疑われ、かつ病原体診断がなされたものが届出をすることになっていた。もし、この時点でジフテリアと診断し保健所に届出をしていたら、保健所長を経由して都道府県知事に届けられ、知事から厚生大臣に報告というルートをとる事になる。患者、行政、社会に無用の心配、不安、混乱を引き起こさないだろうか。

ジフテリアが疑われたその日のうちに国立感染症研究所に検体を移送し、結果を待ちながら以下のように判断し治療を進めた。

- 1) 患児はDPTワクチンを3回接種されているため、おそらく抗体は保有しているだろう。
- 2) ウマ抗毒素血清は誰も使用経験がなくコメントするヒトがいない。我々も使用を決断する自信がなかった。
- 3) 市販の γ -グロブリン製剤は健康成人の献血製剤で抗毒素価のレベルは不明なるも抗毒素は含まれているであろう。

- 4) 毒素を中和する目的で使用した γ -グロブリンは1g/kg、2日間使用。使用量の根拠はなく川崎病に準じた。メーカーには現在使用中の γ -グロブリンのジフテリア抗毒素価のデータはない。過去のデータによれば2.75 IU/ml。
- 5) 菌の増殖を抑える抗菌剤にはABPCを14日間使用。

臨床経過は良好で、検査データも改善。最終的にジフテリア菌の否定までには2週間を要した。

【細菌検査の結果】 国立感染症研究所の細菌検査の結果、分離された細菌の性状、PCRによるジフテリア毒素遺伝子検索、分離菌の16S rRNA塩基配列による菌の同定の結果、ジフテリア毒素陰性でジフテリア菌は否定され病原菌は*Rothia dentocariosa*（口腔内常在菌）と判明した。

【ジフテリア抗毒素価結果】

国立感染症研究所におけるジフテリア抗毒素価測定結果を表2に示す。本患児の入院時ジフテリア抗毒素価は1.3 cell culture unit (CCU)/mlであった。このことから、ジフテリアの発症防御レベルと考えられている0.1単位を超えた抗毒素価が証明されたことになり、現在の予防接種計画の適性とワクチンの効果がうかがえる。また、使用した γ -グロブリン中のジフテリア抗毒素価は1.84 CCU/mlであった。IUとCCUはほぼ同じと考えて良いとのことである。

【投与したジフテリア抗毒素】

治療開始時に予測した市販 γ グロブリン製剤に含まれるジフテリア抗毒素量（メーカーの過去のデータに基づく）

$$2.75 \text{ IU/ml} \times 50 \text{ ml} \times 8 \text{ vials} \times 2 \text{ days} = 2200 \text{ IU}$$

ジフテリア抗毒素価測定後に判明した市販 γ グロブリン製剤に含まれるジフテリア抗毒素量（国立感染症研究所のデータに基づく）

$$1.84 \text{ CCU/ml} \times 50 \text{ ml} \times 8 \text{ vials} \times 2 \text{ days} = 1472 \text{ CCU}$$

投与前に患児が保有していたジフテリア抗毒素量

$$1.3 \text{ CCU/ml} \times 3000 \text{ ml} \text{ (推定血液リンパ量、体重の} 1/5 \text{ 量)} = 3900 \text{ CCU}$$

投与後に患児が保有したと思われるジフテリア抗毒素量

$$1472 \text{ CCU} + 3900 \text{ CCU} = 5372 \text{ CCU}$$

投与後の患児血清中ジフテリア抗毒素価の計算上の値

$$5372 \text{ CCU} \div 3000 \text{ ml} = 1.79 \text{ CCU/ml}$$

実際の測定値に近似した計算値になることが判明した。

【考察】

ジフテリアの診断はジフテリア菌の検出が必須であるが、現実には菌の同定までに数日間を要し、その間に決断を迫られる患児の診断、取扱いや治療について臨床医の苦慮は大きい。早期の治療開始が患者予後の改善に重要なため、確定診断を待たずに細菌学的検査と並行し治療を進める必要がある。しかしながら、普段から我々は抗毒素血清に関する情報に触れる機会は少なく、抗毒素血清がウマによって作られるため血清病も懸念される。そのため、本症例においてはグロブリン製剤を使用した。現在ジフテリア抗毒素価の測定は実施されておらず、適切な使用量についても苦慮した。最終的に、本症例はジフテリア菌が否定され、後に判明した血液検査の結果、患児は感染防御水準を超えるジフテリア抗毒素価を保有していることが明らかとなった。今回の経験からDPTワクチン接種の重要性とともに、新技術によるヒト型抗ジフテリアIgGの開発などが切望された。

【謝辞】

今回の症例について以下の先生方に貴重なコメントなどをいただきましたので深謝いたします。

国立三重病院	神谷 齊先生
国立感染症研究所	荒川宜親先生
	岡部信彦先生
	高橋元秀先生