

あった（表1）。

表1. S病棟入所者でインフルエンザ罹患例の抗体価の推移

	インフルエンザA(HI)抗体価		FluA回復後 流行終息後
	ワクチン接種		
	前	後	
インフルエンザ罹患例	21.2 (10.3~43.50)	40.0 (18.0~89.1)	320.0 (130.9~782.5)
インフルエンザ非罹患例	48.3 (17.3~135.0)	85.2 (25.7~282.6)	85.2 (28.8~251.9)
職員 (非罹患)		63.5 (21.8~185.4)	

平均値 (1 S.D.の範囲) * : p<0.005

V. 考案

インフルエンザは抗原変異を反復する上に、一定の周期をおいて新型ウイルスが出現することから、医学の進歩をあざ笑っているかのごとは重篤なものが多い。抗インフルエンザ薬の開発で、早期診断、早期治療が適切に行われれば、多くの例が軽症に経過するが、脳炎・脳症の中には発病当日に急速に進行し致死的経過をとる例も稀ではない。そのことから、インフルエンザによる合併症、死亡率を減少させるためには有効なワクチン接種によることが最適であることは周知のことである。しかし、インフルエンザワクチンの有効性は現在でも疑問視する者があり、有効ではあるが感染予防効果には乏しく、軽症化効果の方が期待されるとされている。インフルエ抗原量も含めたワクチンの質にも問題があるとするべきであろう。

今回、小規模ではあるが、重症心身障害施設でインフルエンザワクチン接種とその後の抗体反応、インフルエンザ罹患率を検討した。その結果、ワクチン接種後の抗体反応は個人差が大きく、接種前の抗体価が1:<10~20と低い例においても接種後の抗体が有意な上昇を示さない例が全体の1/3を占めていた。そこで、2003年冬の流行期間にインフルエンザ罹患の有無で抗体価の比較を行った。その結果、インフルエンザに罹患した例はワクチン接種前の抗体価が低く、接種後の上昇も乏しい例が多く観察された。とくに、接種前後の抗体上昇の有無で比較するよりも接種後の抗体価の比較の方がよりインフルエンザ感染予防効果の評価に有用である可能性が示唆された。すなわち、ワクチン接種後の抗体価はインフルエンザ罹患例では平均1:40で最高値は1:80であった。これに対して、非罹患例は平均1:85.2で職員の1:63.5と同等以上の抗体反応を示した。このことから、インフルエンザAの感染予防にはHI抗体価として1:40とされているが、1:160以上のHI抗体価を得る必要がある可能性が示唆された。

抗体価が低い例の中にもインフルエンザに罹患しなかった例が約半数に観察された。

これらの例はいずれも同室で、ケアに携わる職員が同じであることから、インフルエンザ感染の機会に差があった可能性は低いと考えられる。しかし、ブースター効果が観察された例はなく、これらの例は感染ウイルス量が少なく感染が成立しなかった、あるいは感染機会がなかったためにインフルエンザに罹患しなかった可能性もある。職員でワクチン接種後の抗体価が1:10の2例は入所者との身体的接触が少なかったことが罹患しなかった理由であるかも知れないが、感染予防には手洗い、含嗽に加えて抗体以外の免疫機能の関与もあるのではないかと考えられ、今後の検討が待たれる。

インフルエンザ罹患例ではワクチン接種前、後の抗体価が有意に低く、罹患例の接種後抗体価は非罹患例の接種前のレベルにしか上昇していなかった。しかし、ワクチンによる抗体反応の弱い例でもインフルエンザ罹患後の抗体価が平均8倍（3管）上昇していることから、インフルエンザウイルスに対する抗体不応例でないことは明白である。今後、ワクチン接種量、接種間隔を含めてワクチンの改良を検討する必要があるのではないだろうか。

慢性呼吸器疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種前後 抗体価の上昇に関する検討

川上 健司 (国立療養所川棚病院呼吸器科)

出川 聡、松本 慶蔵 (愛野記念病院内科)

当科では慢性呼吸器疾患患者に対して3年連続インフルエンザワクチンを接種して、その前後の抗体価を測定して検討している。

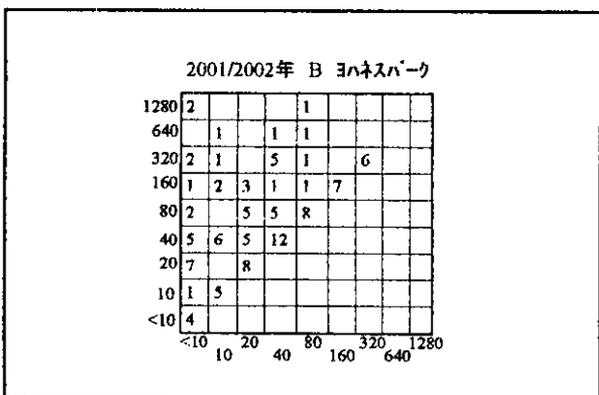
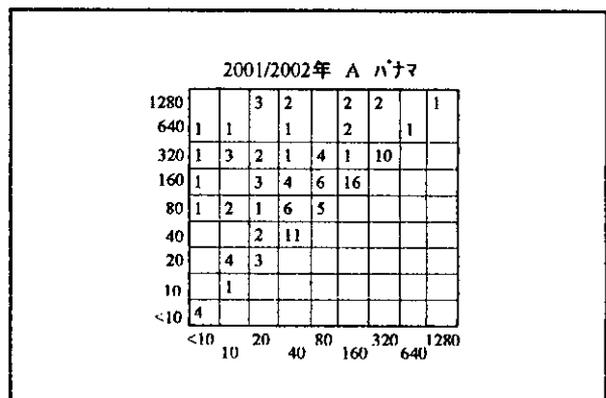
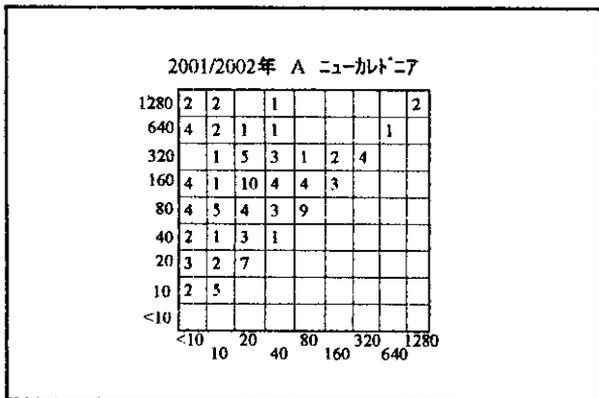
2001-2002年シーズンは109名の慢性呼吸器疾患患者にワクチンを接種した。

接種後に40倍以上の抗体価を有した症例を有効と判断すると有効率は

- A ニューカトニア (H1N1) : 82.6%
- A パナマ (H3N2) : 89.0%
- B ヨハネスバーク : 77.1% であった。

今回、前シーズンにワクチン接種後十分な抗体価の上昇が認められなかった症例が翌シーズンにワクチン接種により抗体価が上昇したかどうかを検討した。

結果は50%の確率で抗体価の上昇が認められた。



前年にワクチンで抗体価の上昇を認めなかった症例が翌年にワクチンで抗体価が上昇するかについて検討した

	H1N1	H3N2	B
2000-2001 / 1999-2000	2 / 2	1 / 2	0 / 0
2001-2002 / 2000-2001	5 / 11	2 / 4	2 / 3

インフルエンザ感染例に対する咽頭鼻腔細菌叢の検討

出川 聡、高橋 秀彦、井口 和幸、松本 慶蔵（愛野記念病院）

渡辺貴和雄、永武 毅（長崎大学熱研内科）

今シーズンのインフルエンザは過去2年と比べて数倍の流行を示しているが、特徴の一つとして若年者の占める割合が非常に高いことが挙げられる。一昨年より高齢者のワクチン接種に対する地方自治体の支援、1995年より我々が検討してきたインフルエンザワクチンの高齢者に対する有用性が一般に浸透してきたため、高齢者のワクチン接種率が非常に高くなったことが一因と考えられる。これまでの我々の検討で、ワクチンを接種しても感染を生じる症例が存在していることを報告したが、それはHI抗体価が高い症例でも認められている。しかもワクチンの接種率が高い高齢者での感染の割合が低いということは、ワクチンが一定の効果を示していることが推測される。しかし抗体価が高い症例でも感染を生じていることについて、その原因ははっきりしていない。プロテアーゼとプロテアーゼインヒビターとの割合が感染の有無に大きく係っていると考えられているが、今回われわれは鼻腔咽頭付着菌とインフルエンザウイルス感染との関係からその問題点について検討を行うこととした。

（1）目的

インフルエンザに感染した症例における鼻腔咽頭細菌叢について検討しインフルエンザウイルスと細菌の関係について検討を行う。

（2）対象（愁訴を適切に訴えることができ、同意が得られる症例）

- 1) インフルエンザワクチン接種症例
- 2) 同非接種症例
- 3) コントロール群

（3）プロトコール

調査期間は平成15年2月から18年4月までとす。

A) 対象者

インフルエンザウイルスに感染している患者。判定はインフルエンザ迅速診断キットで行う。

（4）検査項目

鼻腔咽頭細菌培養を行う。同時に唾液を採取する。

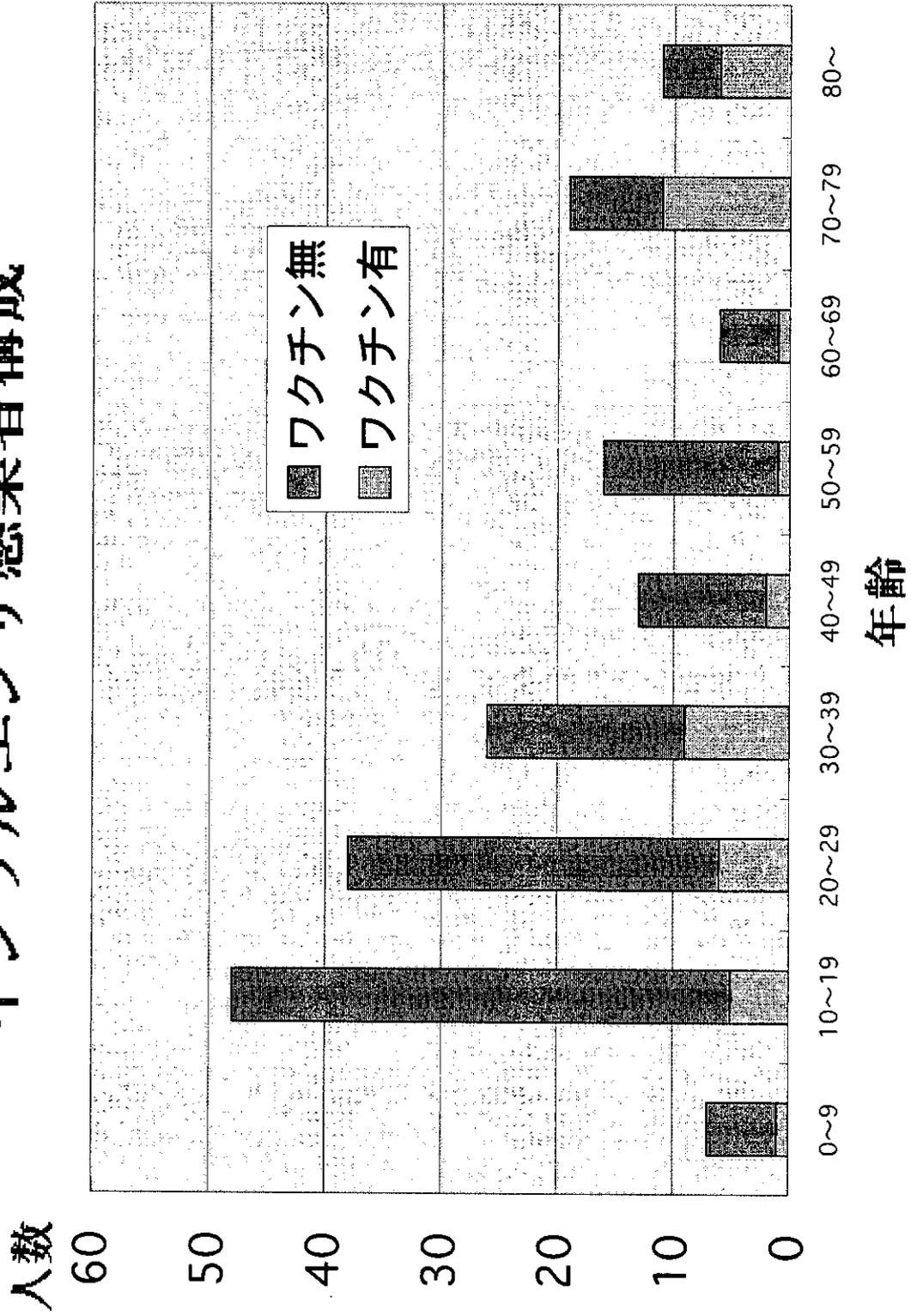
以下は可能であれば行うこととす。

- 2) うがい液からのウイルス分離を行う予定。
- 3) 血清からHI抗体価を測定する予定。感染時と一ヶ月後の血清で行う。

（5）結果

現在検討中である。

インフルエンザ感染者構成



インフルエンザ予防接種による oculo-respiratory syndrome の一例

阿部 敏明、石井 喜代、渡辺 直、花岡 繁

秋島 次郎、池澤 泰典、反怖 勇（国立コロニーのぞみの園診療所）

大型知的障害者更生施設における効果的予防接種の方法は確立していないが、われわれの重度知的障害者更生施設ではインフルエンザの発生を予防および軽症化の為にほぼ全員の利用者に予防接種を2000年から実施している⁽¹⁾がその効果は十分とはいえない。2002-2003年における職員への予防接種と患者発生の状況を述べると共に、予防接種副反応と思われる興味ある1症例を経験したので報告する。

1) 方法：

(1) インフルエンザ予防接種は利用者の保護者などの反対や原疾患の悪化が考えられる場合を除き全員に接種した。65歳以下は一回法であるが、65歳以上は2002-2003のシーズンは2002.11と2003.01の2回法を用いた。また、職員への接種は希望者のみであるが、一回法である。

(2) 65歳以上の利用者血清抗体(HI)の検討は接種後1.5と2か月後に行った。

(3) 発症者の診断は、臨床像と後鼻腔のウイルス抗原が証明された時に行ったが、診断確定後直ちにノイラミニダーゼ阻害薬を投与した。

2) 結果および考察：

(1) 接種者の現状：受けた利用者数は表1に示す通りである。2001-2002と2002-2003の2シーズンにおける予防接種を受けた利用者数はほとんど同一であるが、患者発生率の減少があったことがわかる。患者発生数も減少しているが、寮の中で最初の発症者の発生後に、発熱者がでた場合には後鼻腔ウイルス抗原を調べ感染が証明された時にはノイラミニダーゼ阻害薬の投与など迅速に対処し感染の拡大を防いでいるので患者数は多くはならない。また発症者はすべて予防接種を受けた利用者であったが、発症者が該当寮利用者の1/3を越えたときには残りの利用者にはノイラミニダーゼ阻害薬の予防投与を行った。

表2には職員の予防接種実施の状況を示す。2002-2003では、接種率の上昇がわかるが、現在考えられる予防法としては日常の健康管理と共に予防接種が挙げられることを考慮すると、接種率は低すぎ、職員のインフルエンザ感染予防の意識を高める必要がある。大多数の職員は高崎市中に在住しているので、シーズン中に感染していることが疑われた時にはできるだけ抗インフルエンザ薬の服用と自宅静養を勧めた。表3に示すように、今年度の高崎市におけるインフルエンザ患者(児)の発生数は昨年と同じである⁽²⁾ので、職員の罹患も昨年と同程度であったと考えられるので、今年の方策は不十分ではあるが効果があったと考えられる。

(2) 高齢者の抗体価の変化：65歳以上の高齢者の抗体価は表3に示す。1:40以上が感染防御可能な抗体価と言われているが⁽³⁾、2002年12月と2003年3月の抗体価には変化は認められていない。2回の予防接種の間隔は3か月あったので、2回目の接種によるブースター効果は認められなかった。1回目の抗体が減少し測定限界以下になったと考えられる。今後は流行のシーズンの間には十分な抗体保持が出来る方法を検討する予定であるが、抗体価が十分に得られると共に感染予防効果が認められる予防注射の開発が望まれる。

表1 利用者のインフルエンザワクチン接種状況

	接種者数	非接種者数	副反応者数	患者発生寮数*	患者発生数
2001-2002	491(95.9)	21(4.1)	12(2.4)	4	21
2002-2003	487(95.9)	21(4.1)	21(4.3)	1	7

* 1寮の利用者数は20-26名、**全寮数は22、()は%を示す。

表2 職員のインフルエンザワクチン接種状況

部	職員数	2002-2003 接種者	2002-2003発症者	2001-2002接種者
A	31	13 (41.9)	1	13 (41.9)
B	39	13 (33.3)	0	4 (10.0)
C	28	15 (53.0)	0	0 (0)
D	120	53 (44.2)	0	24 (20.0)
E	130	46 (35.4)	2	5 (4.0)
F	8	7 (87.5)	0	4 (50.0)
G	17	0 (0)	1	0 (0)
合計	373	147 (49.4)	4	50 (13.4)

()内の数字は%

表3 高崎市インフルエンザ(含様)患者通報状況(高崎市医師会ニュース H15.03.25)

	乳幼児	小学生	中学生	高校生	～64歳	65歳以上	総数
2000.12-2001.03	544	264	76	99	1,933	811	3,727
2001.12-2002.03	2,076	1,919	700	308	2,886	707	8,596
2002.12-2003.02	1,190	568	217	200	2,402	544	5,121

表4 65歳以上利用者への予防接種後の抗体価の変動(2002-2003)

抗体価	2002.11			2003.3		
	h1n1	h3n2	b	h1n1	h3n2	b
10>			9			9
10	2		10	4		10

20	2	1	11	2	5	13
40	12	10	7	13	17	8
80	15	12	2	14	10	2
160	6	11		7	8	1
320	3	3		2	2	
640	1	3		1	1	
1280		1				

3) 本邦第1例目と思われる oculo-respiratory syndrome の報告

症例1：男、53歳。

既往歴：高血圧症により平成14年10月より服薬。

現病歴：生来健康であったが、平成14年12月10日13時30分ころ、インフルエンザHAワクチン（LotNoHA031A）を0.5ml、上腕屈側皮下に接種した。夕方になって右目に幕がかかり、像がぼけるようになり、20時ころより痒みが生じるようになった。11日朝、眼科医を訪問し、アレルギー性潰瘍性結膜炎の診断のもとに抗アレルギー薬（フコサル点眼）を処方された。午後から咽喉から前胸部の異常感、全身倦怠、熱、意欲の減退感を生じた。12日昼ごろより痒みが生じ、アルコール摂取により増強したので、13日日本診療所外来を受診した。

現症と経過：眼脂、眼瞼・眼球結膜の発赤、眼球周囲の発赤、腫脹、全身に大小不同の深～浅紅色の多形紅斑、予防接種部位の発赤腫脹（10X10cm）、右上腕～前腕の浮腫性腫脹、右脇下リンパ節腫脹を認めた。心肺および腹部に異常所見をみとめなかった。

検査所見：白血球数5400（分画B0,E3,N55,L36,M5.3）、CRP0.3<、ALT36、AST40、LDH353、CK129、influenza H₁N₁<10、H₃N₂<10。

以上の所見よりインフルエンザ予防接種による副反応の診断のもとに、抗アレルギー薬の経口投与ならびに点眼をおこない症状は徐々に改善し4日目頃には後遺症はなく治癒した。

考案：これまでに報告されたインフルエンザ予防接種による副反応は末梢神経障害をはじめとして多種にわたる。カナダのNational Advisory Committee on immunization(NACI)は2000-2001年に実施されたインフルエンザワクチンによって、眼症状と呼吸器症状を呈する特異な oculo-respiratory syndrome が多発したので、予防接種に際して注意を喚起した^(4,6)。コール酸-Naを用いたトリバalentワクチンには添加物以外の混合物はなく、抗原の賦活化されてはいたが、電顕では aggregated unsplit virion が認められたが病因は不明である⁽¹⁾。その主要症状は予防接種後2-24時間以内に発症し48時間以内に改善する両側の眼球発赤、種々の呼吸器症状、顔面浮腫である。本例の臨床経過は本症と一致し、本邦第1例と思われるが、全身の発疹を含む全身症状を呈していたのでより症状が強かったと思える。抗アレルギー薬の早期投与が有効であったが、今後は本疾患の発生も考えられるので早期発見と治療が望まれる。

文献

1. 阿部敏明ら 大型知的障害者厚生施設におけるインフルエンザ流行 安全なワクチン確保と

- その接種方法に関する総合的研究 平成13年度 pp 2002
2. 小野田喜美代 今シーズンのインフルエンザ 高崎市医師会ニュース 17号(平成15年3月25日)4-5
 3. 福見秀雄 インフルエンザ pp46, 1979, 新宿書房, 東京
 4. Bureau of Infectious Disease. Oculo-respiratory syndrome in association with the influenza vaccine: Canada, October-November 2000. Can Commun Dip Rep 2000; 26(23): 1-2.
 5. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary statement for the 2002-2003 influenza season: update on Oculo-respiratory syndrome in association with influenza vaccination. CCDR 2002;(6): 1-8.
 6. Skowronski DM et al. Low risk of recurrence of oculo-respiratory syndrome following influenza vaccine. Canad Med Ass J;2002;167(8):8538

Hib ワクチン (DF-098) の第Ⅲ相臨床試験

富樫 武弘 (市立札幌病院小児科)

【はじめに】

DF-098 (アクトヒブ®、慣用名: PRP-T ワクチン) は、米国の国立衛生研究所 (NIH) により創製され、フランスのアベンティスパスツール社にて開発・製造されたインフルエンザ菌 b 型 (Hib) 結合体ワクチンであり、Hib の莢膜多糖体であるポリリボシルリピトールリン酸 (PRP) にキャリア蛋白の破傷風トキソイドを結合させている。このワクチンのわが国への導入に向けた治験 (第Ⅲ相臨床試験) を実施した。

【対象と方法】

2~6 ヶ月齢の健康乳児を対象に DF-098 を接種して、免疫原性および安全性を検討した。

初回接種として 3 回 (3~8 週間隔)、その 1 年 (52±4 週) 後に追加接種として 1 回、合計 4 回皮下接種した。

免疫原性の評価のため、初回接種および追加接種のそれぞれ前/後 (4~6 週後) の合計 4 回採血し、抗 PRP 抗体価を RIA 法を用いて測定した。なお、Hib の感染予防に必要な抗体価 (感染防御レベル) は 0.15 µg/mL、長期の感染予防に必要な抗体価 (長期感染防御レベル) は 1 µg/mL であることが既に知られている。

また、安全性の評価のため、接種当日に保護者に健康調査日誌の記入を依頼した。日誌には接種 7 日後までの有害事象の有無・程度などの記入欄があり、次回来院時に回収した。

【結果】

全国 19 施設の多施設オープン試験として本治験を実施した (表 1)。

登録された 122 例のうち、免疫原性解析対象集団は 119 例、安全性解析対象集団は 122 例であった。

(1) 免疫原性 (図 1、表 2)

血清の抗 PRP 抗体価を測定した結果、初回接種後の 1 µg/mL (長期感染防御レベル) 以上の抗体保有率は 92.4% (110/119 例)、0.15 µg/mL (感染防御レベル) 以上の抗体保有率は 99.2% (118/119 例)、GMT (抗 PRP 抗体価の幾何平均値) は 9.68 µg/mL であった。

また、追加接種後の 1 µg/mL 以上の抗体保有率は 100% (116/116 例)、GMT は 117 µg/mL であった。

(2) 安全性 (表 3)

各接種 7 日後までの副反応発現率は、1 回目接種では 70.5% (86/122 例)、2 回目接種では 61.2% (74/121 例)、3 回目接種では 57.0% (69/121 例)、4 回目接種では 55.1% (65/118 例) であり、接種を重ねても上昇することはなかった。

副反応は主に局所反応であった。局所反応の 90% 以上は直径 5 cm 未満であり、直径 10 cm 以上の局所反応は認められなかった。

発熱の発現率は 1.6~4.1% であった。発熱の 80% 以上は 38.5℃ 未満であり、39.5℃ 以上の発熱は

認められなかった。

副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。

【考察】

日本の健康乳児において、本ワクチンの高い免疫原性およびその持続性、さらに追加接種による顕著なブースター効果が確認された。また、安全性に関して臨床上特に問題はなかった。今回の治験成績は既に行われた諸外国の成績と同等であった。

現在、Hib ワクチンは 89 ヲ国で定期接種に組み込まれている。それらの国々では、Hib 髄膜炎の発症が激減した。一方、わが国では Hib は依然として細菌性髄膜炎の起炎菌の第1位を占めており、約 600 人の乳幼児が毎年罹患している。本ワクチンの早急なわが国への導入が待たれる。

表1 治験実施施設および治験責任医師

市立札幌病院	小児科	富樫 武弘(調整医師)
JA北海道厚生連旭川厚生病院	小児科	坂田 宏
国立札幌病院	小児科	畑江 芳郎
千葉市立海浜病院	小児科	黒崎 知道
千葉市立病院	小児科	杉本 和夫
国民健康保険直営総合病院君津中央病院	小児科	田島 和幸
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	小児科	徳竹 忠臣
国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院	小児科	番場 正博
川崎市立川崎病院	小児科	長 秀男
横浜市立市民病院	小児科	石原 淳
名古屋大学医学部附属病院	小児科	木村 宏
豊橋市民病院	小児科	鈴木 賀巳
社団法人日本海員救済会名古屋救済会病院	小児科	西川 和夫
名古屋第二赤十字病院	小児科	岩佐 充二
国立療養所三重病院	小児科	中野 貴司
三重県立総合医療センター	小児科	柴田 丈夫
山田赤十字病院	小児科	井上 正和
日本赤十字社医療センター	第三小児科	藺部 友良
財団法人聖路加国際病院	小児科	細谷 亮太
治験依頼者： 第一製薬株式会社 共同開発者： アベンティスパスツール第一ワクチン株式会社 共同開発者： 社団法人北里研究所 医学専門家： 北里大学 北里生命科学研究所 中山 哲夫		

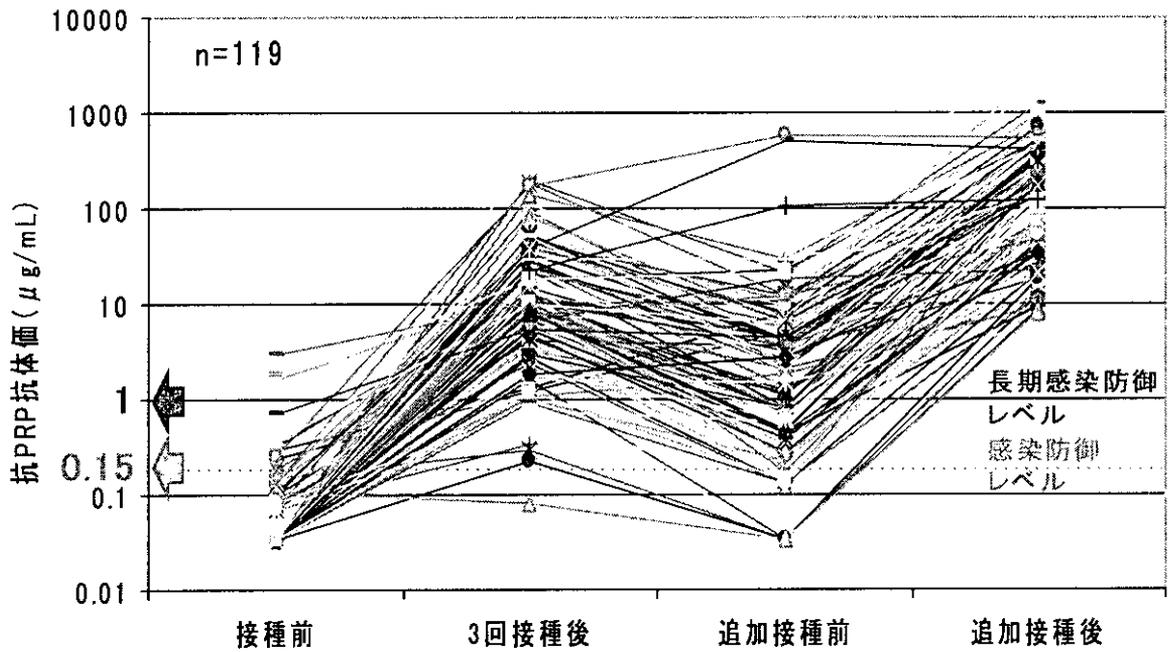


図1 ワクチン接種前後の抗 PRP 抗体価の推移

表2 ワクチン接種前後の抗体保有率および GMT

	接種前	3回接種後	追加接種前	追加接種後
≥ 0.15 μg/mL の 抗体保有率	13.4% (16/119)	99.2% (118/119)	90.5% (105/116)	100.0% (116/116)
≥ 1 μg/mL の 抗体保有率	2.5% (3/119)	92.4% (110/119)	61.2% (71/116)	100.0% (116/116)
GMT (μg/mL)	0.06	9.68	1.84	117

表3 各接種後の副反応発現率

接種時		初回接種			追加接種
		1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
副反応発現率		70.5% (86/122)	61.2% (74/121)	57.0% (69/121)	55.1% (65/118)
症状別発現率					
局所	発赤 (≥0.5cm)	45.9%	45.5%	43.0%	42.4%
	腫脹 (≥0.5cm)	20.5%	9.9%	23.1%	21.2%
	硬結 (≥0.5cm)	13.9%	16.5%	21.5%	19.5%
	疼痛	7.4%	9.1%	3.3%	2.5%
全身	発熱 (≥37.5℃)	1.6%	2.5%	4.1%	1.7%
	傾眠	8.2%	4.1%	2.5%	1.7%
	不機嫌	23.0%	16.5%	10.7%	8.5%
	不眠	14.8%	15.7%	4.1%	4.2%
	嘔吐	7.4%	8.3%	5.8%	0.8%
	下痢	7.4%	10.7%	6.6%	6.8%
	食欲不振	10.7%	13.2%	4.1%	6.8%
	異常号泣	0.0%	2.5%	0.0%	0.8%
	その他	4.1%	0.8%	3.3%	1.7%

肺炎球菌ワクチンの重要性について

松本 慶蔵、島田 馨、神谷 齊、大谷 明（肺炎球菌ワクチン研究会）

【はじめに】

肺炎球菌感染症は、その頻度、重症度さらにペニシリン耐性ならびに多剤耐性菌（PRSP）の急増などの要素が加わり、ワクチンによる予防策がますます重要になってきている。

またハイリスク群とされる高齢者、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、糖尿病、摘脾例などでは、米国においてその予防効果が証明されており、米国政府は1997年から肺炎球菌ワクチンの接種を勧告している。その結果米国では65歳以上の高齢者接種率（2000年現在）は50%以上に達している。

【日本の接種状況】

1988年の上市以来十数年に亘って年間1,000～4,000症例程度で推移してきたが、図1)、2)に示すとおり2001年20,000症例、2002年154,000症例と、ここ数年接種例数、接種施設数ともに急増してきている。

とは言うものの高齢者接種率でみると米国の50%以上に対してわが国では0.8%程度であり、まだまだ期待すべき普及には至っていない。

（参考；全国県別ワクチン出荷量—図3）



図1

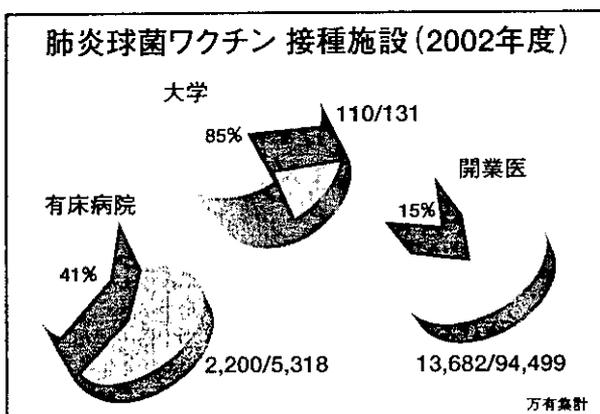


図2

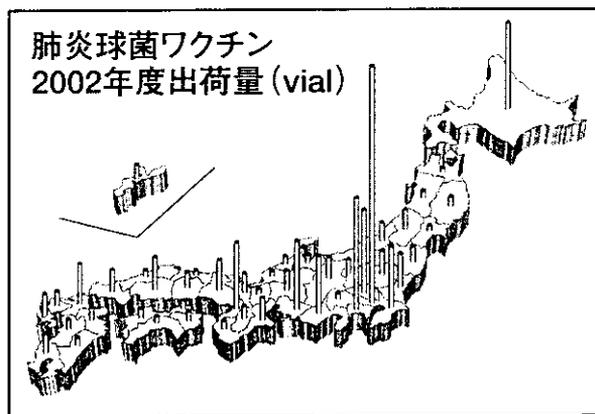


図3

【市町村による助成の実情とその必要性】

2001年8月全国で初めて公費助成が実施された北海道瀬棚町に続き、宮城県白石市にて2003年4月以降の公費助成が予定されている。

またその他全国28市町村で、現在公費助成についての検討がなされているとの報告がある。

わが国における肺炎球菌ワクチンのさらなる普及拡大を図る上で、接種費用の全額自己負担および公的機関からの推奨がないことが大きな障壁であることは事実であり、今後市町村レベルでの公費助成の拡大が期待される。

ロタウイルス感染症の神経系合併症の検討 —— 予防接種の必要性について ——

青木 知信、柴田 淳子、水野 由美（福岡市立こども病院・感染症センター）

【はじめに】

ロタウイルス感染症は、発展途上国においては毎年患者数が莫大で、死亡者数が多いためにインパクトがある重大な疾患であり、常に問題視されている。一方、先進国では毎年流行性に多数の患者発生があり、入院数も多くその経済的負担は決して小さいものではないが、死亡者はほとんどないと理解されている。しかし、最近ロタウイルス感染に関連すると考えられる脳炎・脳症を3例経験し、1例は死亡されたので報告する。

【対象と方法】

2001年4月16日から2002年4月15日までの1年間に、福岡市立こども病院・感染症センターに入院した患者で、便のラテックス凝集法（ロタレックス）によりロタウイルス感染症と診断された60人の診療録を検討した。保存された髄液のRT-PCR法によるロタウイルスRNA検査を東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻発達医学 牛島廣治先生に依頼した。

【結果と症例】

60人中12人に神経系合併症を認めたが、大部分は良性の無熱性痙攣であった。しかし、3例はロタウイルス感染症に関連する脳炎・脳症と診断した（表1に検査所見を示す）。

症例1：2か月男。在胎34週、1926g、双胎第2子として仮死なく出生、22生日に退院後も特に問題なかった。H14年2月4日に39.9℃、嘔吐4回あり、目つきがおかしたため、同日当院入院。活気がなく、ボーとするような意識障害、上肢の屈曲痙攣、眼球正中固定があり、脳波で全般的な徐波を認め急性脳症と診断した。血液・髄液検査、頭部CTで特に異常なく、鼻汁インフルエンザ迅速キット陰性、便ロタレックス陽性。その後も時々眼球固定を認めたが、徐々に消失、10病日に退院し、その後の神経学異常は認めない。

症例2：1歳4か月男。H14年3月22日夜に嘔吐7～8回、下痢4回、翌朝4:00に発熱あり、近医で輸液を受けた。23日12:40全身性强直性間代性痙攣が約5秒あり、その後呼名に反応せず、紹介医でJCS 300、対光反射なく、自発呼吸乏しいため気管内挿管を受け当院に入院。CT、MRIで脳浮腫、脳波、ABRは平坦、鼻汁インフルエンザ迅速キット陰性、便ロタレックス陽性。急性脳症としてデカドロン、グリセオール等投与したが、15病日死亡退院した。

症例3：2歳9か月女。H14年3月24日下痢、26日38℃、嘔吐も出現。近医で輸液を受け、嘔吐は2日間、発熱は4日間で改善したが、下痢は持続し、次第に元気がなく歩かなくなったため9病日当院入院。元気がなく不機嫌、視線が合わず、発語なく、座位不能であった、髄液細胞数16/3であったが、MRI所見から小脳炎と診断。デカドロン等を投与し、症状は徐々に改善し、37病日座位可能、その後運動機能回復し、45病日退院。

【考察】

今回の3症例は、髄液中のロタウイルスRNAは検出できず、発症機序は不明であるが、病歴、症状、検査等からロタウイルスと関連した脳炎・脳症と考えた。脳炎・脳症合併はまれなことではあるが、表2のように今回の報告を含めて16例中の4例は死亡しており、重篤な合併症である。また、胃腸炎に伴う痙攣は予後良好と言われているが、群発傾向があり、小児科では入院対応が求められることも多い。

先進国においてはロタウイルス胃腸炎による脱水で死亡することは非常にまれで、ロタウイルスワクチン開発で恩恵を受けるのは発展途上国であると言われている。しかし、先進国でもロタウイルス感染症は頻度が高く、ウイルス下痢症の中では症状もより重く、臨床的重要度は最も高い。感染力が強いために小児病棟での院内感染の報告は多い。また、近年欧米からは高齢者施設での A 群ロタの流行報告がみられ、本邦でも同様の集団発生の経験されている。将来的には高齢者での流行認知が進むと考えられる。

以上のことから、本邦においてもロタワクチンの有用性は高いと思われる。

表 1 3 症例の検査所見

	症例 1	症例 2	症例 3
WBC (/ μ l)	3930	3800	5470
CRP (mg/dl)	0.72	0.33	<0.03
Na (mEq/l)	139	127	141
K (mEq/l)	4.7	2.17	4.4
Cl (mEq/l)	103	93	106
血糖 (mg/dl)	102	273	88
アンモニア (μ g/dl)	NT	38	NT
髄液細胞数 (/ μ l)	7/3	1/3	16/3
便ロタウイルス抗原	+(2 病日)	+(4 病日)	+(10 病日)
ロタウイルス抗体 (CF)	<4 \rightarrow <4	4 \rightarrow <4	<4 \rightarrow 16
髄液ロタ RT-PCR	-	-	-

表 2 文献におけるロタウイルス関連した脳炎・脳症の報告症例

例	報告年	年齢	性	中枢神経症状	便 \times	髄液 \times	頭部 CT	予後
1	1978	2 歳	女	Sz、意識障害	+	NT	記載なし	死亡
2	1978	3 歳	女	Sz、意識障害	+	NT	記載なし	良
3	1986	9 か月	男	Sz、意識障害	+	抗体+	脳浮腫	Epi、MR
4	1990	2 歳	男	意識障害	NT	抗体+	脳浮腫	良
5	1992	1 歳	男	Sz、意識障害	+	NT	浮腫+低吸収域	死亡
6	1992	2 歳	男	意識障害	+	EM+	正常	良
7	1992	1 歳	男	意識障害	+	NT	記載なし	良
8	1995	2 歳	女	Sz、意識障害	+	PCR+	正常	良
9	1998	2 歳	男	Sz、不穏	+	PCR+	脳浮腫	良
10	1998	1 歳	男	Sz	+	抗体-	正常	良
11	2001	6 歳	男	Sz、意識障害	+	PCR+	MRI: 正常	死亡
12	2001	2 歳	女	奇声、筋ト-ス低下	+	PCR+	MRI: PVL	良
13	2002	3 歳	女	発語・歩行不能	+	PCR+	MRI: 高吸収域	歩行障害
14	2002	2 か月	男	Sz	+	PCR-	正常	良
15	2002	1 歳	男	Sz、意識障害	+	PCR-	脳浮腫	死亡
16	2002	2 歳	女	発語・歩行不能	+	PCR-	MRI: 高吸収域	良

Sz ; 痙攣、NT ; not tested。 症例 14~16 は今回の報告分

外国製狂犬病ワクチンに引き続き国産狂犬病ワクチンで 狂犬病曝露後発病予防を受けた人々における抗狂犬病抗体価

高山 直秀（東京都立駒込病院小児科）

菅沼 明彦、笠井 大介、倉井 大輔（東京都立駒込病院感染症科）

要旨 近年海外で狂犬病危険動物による咬傷を受けて帰国する被害者が増加している。被害者の約半数は狂犬病曝露後発病予防のために現地で外国製狂犬病ワクチンを 1 回ないし複数回接種して帰国している。しかし、日本では外国製狂犬病ワクチンは市販されていないため、国産狂犬病ワクチンで曝露後発病予防を継続する以外に方法がなく、この場合に発病阻止に十分な抗狂犬病抗体が産生されるか否かを調査した報告がなかった。当院のワクチン外来を受診した海外動物咬傷被害者での抗体検査の結果では、外国でペロ細胞狂犬病ワクチン(PVRV)ないしニワトリ胚細胞狂犬病ワクチン(PCEC)の接種を受けて帰国した被害者に国産ワクチンを継続接種しても合計 5 回のワクチン接種後には発症防御に十分なレベルの抗体が産生されることが判明した。しかし、海外で PVRV を 1 回だけ接種して帰国後国産ワクチンで接種を継続した場合に 3 回接種後の抗体価が発症防御レベルに達しない例が有意に多くみられた。海外で顔面、手指などの危険部位に咬傷を受けて現地で PVRV を 1 回接種して帰国した例では、抗体産生を促進するために継続する狂犬病ワクチンを皮内-皮下併用方式で接種することを考慮する必要もあろう。

近年海外渡航者の増加に伴って海外の狂犬病常在地でイヌなどの狂犬病危険動物による咬傷を受けて帰国する日本人の数も増加している。当院を受診した海外での動物咬傷被害者の多くはアジア地域で被害にあっており、咬傷を受けた現地医療機関で狂犬病曝露後発病予防の処置を受けてから帰国する者が約半数、何ら処置を受けずに帰国したのち狂犬病の危険性を知って曝露後発病予防を求めて受診する者が半数である。現地で曝露後発病予防を受けた咬傷被害者の多くはフランス製のペロ細胞不活化狂犬病ワクチン (purified Vero cell rabies vaccine; PVRV) またはドイツ製のニワトリ胚細胞不活化狂犬病ワクチン (purified chick embryo cell rabies vaccine; PCEC) の接種を 1 回ないし数回受けてから帰国して

いる。通常、狂犬病曝露後発病予防は WHO が勧告している接種スケジュールに従い、同一種の狂犬病ワクチンを、初回接種日を 0 日として、0, 3, 7, 14, 30 日に、必要に応じて 90 日にも、合計 5 回ないし 6 回接種することにより実施されている。しかし、日本では PVRV も PCEC も輸入されていないため入手できず、国産の狂犬病ワクチン (Japanese rabies vaccine; JRV) を用いて接種を継続する以外に方法がない。

PVRV 後に JRV を継続する場合や PCEC 後に JRV を続けて接種する場合をワクチン製造会社は想定しておらず、当然接種試験もなされていない。さらに、JRV は以前に PCEC や PVRV よりも抗原力価が低いと報告されたことがある。したがって、外国製の狂犬病ワクチン接種後に JRV を継続

接種した場合に、狂犬病発病阻止に十分な抗狂犬病抗体が産生されるかという疑問があった。この疑問に答えるため、当院を受診した海外動物咬傷被害者のうち、現地でPVRVないしPCECを接種したのち、JRV接種を受けた被害者と現地でワクチン接種を受けず、当院でJRVのみで曝露後発病予防を行った被害者の間で、ワクチン接種後の抗狂犬病抗体価を比較した。

対象と方法

1999年1月から2001年12月末までに狂犬病曝露後発病予防の目的で当院を受診した海外動物咬傷被害者は合計233名（男子135名、女子98名）であった。そのうち、受傷地でPCECまたはPVRVを、上記WHOの接種スケジュールに従って、1回から4回接種して帰国したのち、当院にて接種スケジュールを続行してJRVを1から5回継続接種した者はそれぞれ26名、49名であった。これらから皮内接種方式によりワクチンを接種した例を除外し、さらにワクチン3回接種後と5回接種後の狂犬病抗体検査を1回ないし2回受けたそれぞれ22名、40名を調査対象とした。調査対象者数と性別、年齢分布はTable 1にまとめた。一方、受傷地で狂犬病ワクチン接種を受けず、帰国後に当院で上記スケジュールに従ってJRV接種を5回ないし6回受けた被害者は107名いた。そのうち、皮内接種方式による例と接種スケジュールが異なる例を除外し、さらに上記の狂犬病抗体検査を1回ないし2回受けた77名を比較の対照とした(表1)。調査対象の中に免疫異常を伴う基礎疾患を有する者も免疫抑制を来す恐れがある薬物治療を受けている者もいなかった。ワクチンの種類および接種回数別の対象者数は表2と3に示した。抗体価測定用の採血は3回目のワクチンを接種した7日後と5回目のワクチンを接種し

た約2週間後に行った。

JRVは化学及血清療法研究所（化血研）製ニワトリ胚細胞不活化狂犬病ワクチン、ロット1002, 1003, 1101, 1102, 1103, 1104, 1201を用い、接種直前に溶解して皮下注射した。

抗狂犬病抗体価は、化血研に依頼して、精製した狂犬病ウイルス糖タンパクを抗原とするELISAキット(Platelia Rabies Kit, Diagnostics Pasteur社製)を用いて測定した。抗体価の単位はEquivalent Unit (EU)/mlで表した。

抗狂犬病抗体価の差の検定は、抗体価を対数変換したのち、統計ソフト Statistica (StatSoft社)を用いてt検定で行った。また出現率の差の検定は同ソフトを用い、 χ^2 検定で行った。

成績

1. 抗体価における男女差の検討

狂犬病ワクチンによる抗体産生に性差があるか否かを検討するために、受傷地で狂犬病ワクチンを接種せず帰国後にJRVのみ接種した男子と女子の間で抗体価を比較した。JRVを3回接種した後の幾何平均抗体価は、男子群(32例)で1.6 EU/ml、女子群(30例)で2.2 EU/mlで有意差がなく($P=0.26$)、5回接種後の幾何平均抗体価は男子群(34例)で6.9 EU/ml、女子群(38例)で7.9 EU/mlであり、有意差はみられなかった($P=0.39$)。狂犬病常在地でPCECまたはPVRVを接種して帰国した群(A, B群)の男女比と現地でワクチン接種せずにJRVのみ接種した群(C群)における男女比に有意差はなく(それぞれ $P=0.20$, $P=0.22$)、C群での抗体価に男女差がみられなかったため、以後の解析は男女を区別せずに行った。

2. 狂犬病ワクチン3回接種後の抗体価

海外で PCEC を 1 ないし 2 回接種してから帰国し、JRV で曝露後発病予防を継続した A 群、および PVRV を 1 ないし 2 回接種したのち JRV で継続した B 群におけるワクチン 3 回接種後の狂犬病抗体価の幾何平均値はそれぞれ 1.6 EU/ml, 1.1 EU/ml であり、JRV のみ接種した C 群での 3 回接種後抗体価の幾何平均値 1.9 EU/ml よりも低かったが (Table 2), 各群間において幾何平均抗体価に有意差はなかった。

ワクチン 3 回接種後の抗体価が発症防御レベルとされる 0.5 EU/ml に達しなかった被験者数をみると、A 群では 12 例中 2 例、B 群では 22 例中 5 例、C 群では 62 例中 3 例であり、B 群では 3 回接種後の抗体価が 0.5 EU/ml に達しない例が C 群よりも有意に多く ($P = 0.03$, 表 2), さらに B 群中の抗体価 0.5 EU/ml 未満の 5 例はいずれも現地で PVRV を 1 回接種して帰国後に JRV を 2 回接種した人々であった。

3. 狂犬病ワクチン 5 回接種後の抗体価

海外で PCEC を 1 から 4 回接種 (D 群) または PVRV を 1 から 4 回接種 (E 群) してから帰国し、JRV で曝露後発病予防を継続した場合、ワクチンを 5 回接種した後の狂犬病抗体価の幾何平均値はそれぞれ 6.3 EU/ml, 6.9 EU/ml であり、JRV のみ接種した C 群での 5 回接種後の幾何平均抗体価 7.4 EU/ml よりも低かったが、各群の間で幾何平均抗体価に有意差はなかった (Table 3)。

海外での狂犬病ワクチン接種を 1 から 4 回受けた 2 群 (D 群と E 群) をさらに現地で接種回数が 1 回のみの群 (D1 群, E1 群) と 2 から 4 回の群 (D2-4 群, E2-4 群) に分けて比較した。D1 群と E1 群では幾何平均抗体価がともに 5.1 EU/ml であり、D2-4 群と E2-4 群では幾何平均抗体価がそれぞれ 7.4 EU/ml, 9.1 EU/ml であった (表 3)。

現地で PVRV を 1 回だけ接種して JRV で継続した E1 群の幾何平均抗体価 (5.1 EU/ml) は、現地で PVRV を 2 から 4 回接種して JRV で継続した E2-4 群 (9.1 EU/ml), および現地でワクチンを接種せずに JRV のみ接種した C 群 (7.4 EU/ml) よりも有意に低かった (ともに $P = 0.04$)。一方、D1 群と C 群の間では 5 回接種後抗体価には有意差がみられなかった ($P = 0.11$)。また、現地で PCEC または PVRV を 2 から 4 回注射してから JRV で継続した 2 群 (D2-4 群, E2-4 群) と JRV のみ接種した C 群の間でも幾何平均抗体価に有意差がみられなかった (それぞれ $P=0.99$, $P=0.28$)。いずれの群でもワクチン 5 回接種後の抗体価が 1.0 EU/ml 未満であった例はなかった。

考察

海外で動物による咬傷を受けた被害者の多くはフランス製の PVRV またはドイツ製の PCEC 接種を受けて帰国している。PVRV も PCEC も国内では入手できないため、これらの人々には JRV を用いて狂犬病曝露後発病予防を続ける以外に方法がない。しかし、このような接種方式によって発症防御に十分な抗体が産生されるか否かの報告がなかった。我々の調査によれば、PCEC を 1 から 4 回接種したのち JRV を接種した例でも、PVRV を 1 から 4 回接種したのち JRV を接種した例でも、合計 5 回の狂犬病ワクチン接種後には、WHO による発症防御レベルを遙かに超える抗体価に達することが判明した。WHO は狂犬病抗体の発症防御レベルを中和抗体で 0.5 International Unit (IU) /ml としている。今回我々は ELISA 抗体を測定したので、中和抗体測定による結果とは多少の相違が出る可能性はある。しかし、ELISA 抗体測定による EU/ml は中和抗体測定による IU/ml と相関することは示されているので、中和

抗体測定による結果と大きな相違はないものとする。かつて JRV は PCEC や PVRV よりも抗原力価が低いとの指摘を受けたが、今回の成績からは、公表はされていないものの、JRV の抗原力価は改善されたものとする。

海外で PCEC ないし PVRV を 1 回だけ接種して帰国後に JRV 接種を 4 回受けた群での 5 回接種後抗体価が海外で PCEC ないし PVRV を複数回接種して帰国した群よりも低かったことは、狂犬病曝露後発病予防の初期 2 回の接種は同一種類のワクチンを用いたほうが抗体産生に有利であることを示唆している可能性がある。さらに、ワクチンを合計 3 回接種した後の抗体価が発症防御レベルとされる 0.5 EU/ml に達しない例が、現地で PVRV の接種を 1 回受けた人々に多かったことは、PVRV と JRV との組み合わせは曝露後発病予防の初期における抗体産生に不利であることを示唆している可能性がある。

PCEC に使用されている狂犬病ワクチン株ウイルスは米国で 1939 年に狂犬病患者から分離された狂犬病ウイルスをニワトリ脳、次いでニワトリ胎児で継代して弱毒化し、ニワトリ胚細胞に馴化させた LEP-Flury 株であり、JRV のワクチン株は LEP-Flury 株をさらに弱毒化した HEP-Flury 株であるため、ワクチン株の抗原性に目立った差があるとは考えにくい。一方、PVRV に用い

られているワクチン株は 1882 年にフランスでウシから分離された狂犬病ウイルスを弱毒化した固定株に由来するピットマン・ムーア株を純化し、ヒト 2 倍体細胞やペロ細胞に馴化させた PM/WI 株である。したがって、PM/WI 株は LEP-Flury 株や HEP-Flury 株と多少の抗原性の差があつて、このため初期の抗体産生能率が低下するのであろうと推測される。しかし、今回の調査で検出された抗体価の差が標本の偏りに起因する可能性も残るため、今後さらに例数を増やして検討する必要がある。

今回の調査では海外で PCEC ないし PVRV 接種を受けた後、JRV を用いて狂犬病曝露後発病予防を継続しても合計 5 回のワクチン接種後には発病予防に十分な抗体産生が得られることが明らかになった。一方、海外で PVRV を 1 回接種した例では合計 3 回のワクチン接種後にも抗体価が 0.5 EU/ml に達しない例が多かった。狂犬病曝露後発病予防では早期に発症防御レベル以上の抗体産生を可能にする必要がある。したがって、海外で顔面、手指などの危険部位に咬傷を受けて現地で PVRV を 1 回接種して帰国した人々には、すでに曝露前免疫において抗体産生を促進する効果が確認されている皮内-皮下併用法により狂犬病ワクチン接種を行うことを考慮する必要もあろう。