

ワクチン接種後の副反応 市販後調査 1994～2003

中山 哲夫（北里生命科学研究所周ウイルス感染制御）

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り、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2003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。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。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。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。血清アルブミンのもつ潜在的危険性をさけるため低アレルゲン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む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た。血清ゼラチンIgE抗体は陰性であった。2000年以降はアナフィラキシー反応の報告はなく、局所反応を含めたアレルギー反応は1999年以降激減している(図1, 表1)。

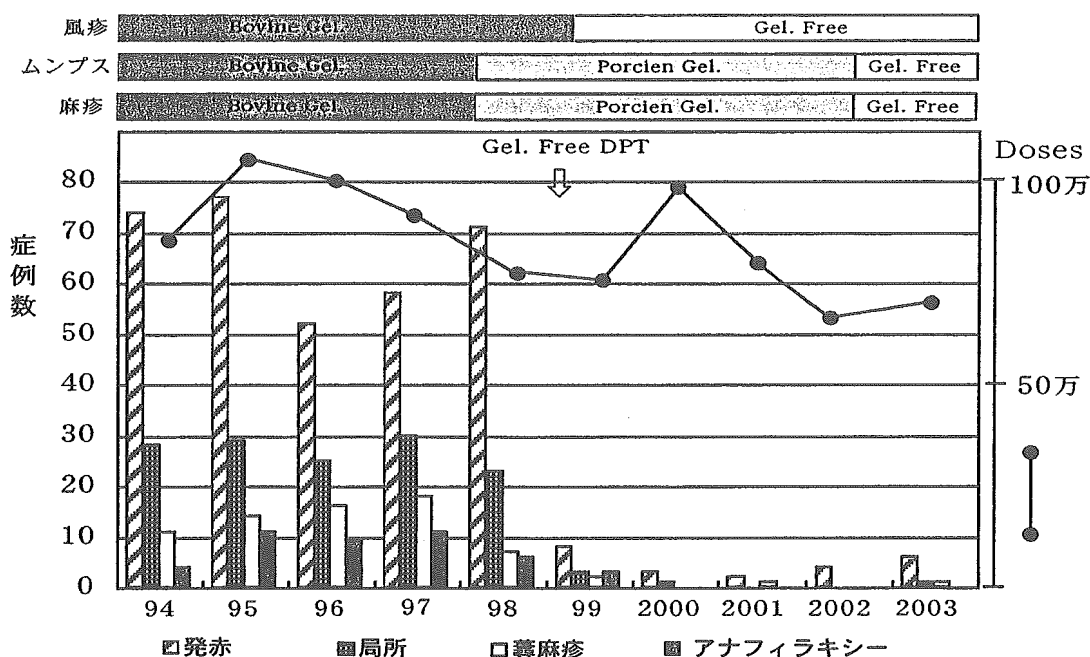


図1 生ワクチン接種後のアレルギー反応の発生率の変化

表1 麻疹、風疹、ムンプス生ワクチン接種後のアレルギー性副反応
1994-2003

アレルギー反応	麻疹 安定剤			風疹 安定剤		ムンプス 安定剤		
	Bovine	Porcine	Gel(-)	Bovine	Gel(-)	Bovine	Porcine	Gel(-)
アナフィラキシー	18	1	0	9	0	17	1	0
蕁麻疹	64	1	0	9	0	22	2	0
発疹	205	8	3	76	10	51	1	1
局所反応	62	0	1	38	3	35	1	0
出荷数 (万本)	167	119	48	205	166	70	47	21

表4 ワクチン接種後に報告された中枢神経疾患その他重篤な疾患
1994-2003

	麻疹	風疹	ムンプス	DPT	日脳	インフル
脳炎・脳症	2 #	1	1 **	1	1 *	0
無菌性髄膜炎	0	0	129	0	0	1 **
ADEM	0	1	1 **	0	2	3
急性小脳失調症	0	0	1	0	0	1
Guillain Barre	0	1	0	0	0	9
急性片麻痺	1 ☆	0	0	0	0	0
ITP	5 #	2	1	0	0	2
アレルギー性紫斑病	0	1	1	0	0	0
出荷本数（万本）	333	372	137	485	400	1283
					0.5ml: 60	0.5ml: 109
					約5347万接種機会	

* ; エンテロ 71、 ** ; 他のエンテロウイルス、 # 麻疹ウイルス野生株
☆ ; もやもや病

3. ワクチン接種後の重篤な副反応症例

表4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 333 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。他の1例は9日後に麻疹様発疹、痙攣、意識障害が出現し検出されたウイルスは野生株が検出された。血小板減少症の5例中4例にウイルス学的検査を行い、髄液、リンパ球から2例において麻疹ウイルス遺伝子が検出され、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片麻痺の報告があったが精査の結果「もやもや病」であった。2003年度に重症中枢神経障害児で副腎不全を基礎疾患としてもつ児において麻疹ワクチン接種7日後に発熱、膿性喀痰を認め toxic shock syndrome で亡くなった。

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、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 54 例の髄液検体のうち 39 例からすでに報告した RT-PCR でムンプスウイルス遺伝子が検出されワクチン株が 33 例、野生株 6 株の紛れ込みがあること、またワクチン接種後の耳下腺炎例 90 例中 66 例からムンプス遺伝子が検出され 50 例がワクチン株、16 例が野生株であること明かとなった。

これら重篤な中枢神経系の重篤な副反応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 842 万ドース、合計約 5400 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必要である。

表3 不活化ワクチン接種後のアナフィラキシー反応の臨床像

症例 (年齢・性別)	接種	出現時間	蕁麻疹	呼吸困難	顔色不良	ショック
1 S.O. (7M, M)	DPT(Lot53)	I-1X 10 min	-	-	-	- ぐったりする
2 K.T. (9M, F)	DPT(Lot61-2)	I-1X 5 min	+	+	-	-
3 W.J. (2Y11M, M)	DPT(Lot67-1)	I-1X 10 min	-	+	+	-
4 R.I. (2Y, F)	DPT(Lot ?)	I-1X 5 min	+	+	-	- 食餌性アレルギー
5	DPT(Lot67-2)	I-2X 30 min	-	-	-	+
6 S.A. (8M, F)	DPT(Lot71-1)	I-3X 15 min	-	+	+	+
7 N.T. (8M, F)	DPT(Lot72-2)	I-1X 60 min	+	-	-	-
8 Y.I. (2Y11M, M)	DPT(Lot72-2)	I-追加 2 hr	+	-	-	-
9 N.W. (5Y9M, F)	JEV(Lot118)	I-1X 10 min	-	-	+	+
10 T.K. (9Y, F)	JEV(Lot124-1)	? 15 min	-	-	+	+
11 H.M. (10Y9M, F)	JEV(Lot124-2)	II 10 min	-	-	+	+
12 M.N. (3Y, F)	JEV(Lot133-1)	I-1x 10 min	-	-	+	-
13 S.A. (5Y, F)	JEV(Lot ?)	15 min	-	-	+	+
14 K.T. (4Y, M)	JEV(Lot142S)	5 min	-	-	+	+
15 S.A. (14Y, M)	JEV(Lot153S)	20 min	-	+	-	-
16 N.N. (11Y, F)	Influ(Lot221)	5 min	-	-	+	+
17 K.Y. (42Y, F)	Influ(Lot224-2)	11 hr	+	+	-	-
18 M.H. (15Y, M)	Influ(Lot226-1)	15 min	-	-	-	-
19 C.K. (72Y, F)	Influ(Lot235)	10 hr	-	+	+	+
20 S.N. (5Y, M)	Influ(Lot237-2)	5 min	-	-	+	-
21 M.Y. (3Y, F)	Influ(Lot237-2)	20 min	+	-	-	-
22 J.I. (66Y, F)	Influ(Lot249-3)	20 min	-	-	+	+
23 Y.S. (15Y, F)	Influ(Lot ?)	5 min	-	-	+	+
24 A.K. (65Y, M)	Influ(Lot260-1)	5 min	-	-	+	+
25 F.Y. (15Y, F)	Influ(Lot259-2)	20 min	-	-	+	+
26 M.K. (14Y, M)	Influ(Lot263-1)	5 min	-	-	+	+

ぐったりする
低O2血症 呼吸器管理
意識喪失

ムンプスワクチンの副反応調査（最終報告）

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）

【背景と目的】

わが国では1989年に、麻疹ムンプス風疹三種混合（MMR）ワクチンが定期接種に導入された。その後、副反応としての無菌性髄膜炎の発生のために、1993年にMMRワクチンの定期接種が中断した後も、ムンプス単味のワクチンは任意に接種されているが、接種率は低く流行の抑止には至っていない。また、その髄膜炎の発生頻度の調査は、MMRワクチンの統一株（500から1,000例に1例）と自社株の成績、および各社の市販後調査のデータがあるのみで、現在使用されている単味ワクチンの、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。

日本外来小児科学会では、ムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎などの副反応の発生頻度を調査し、同様の方法で調査したムンプス自然感染例における合併症の頻度と対比して、ワクチンの接種を勧奨する基礎的な資料とすることを目的に、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、2003年1月15日までに調査期間を終了した。2003年夏までにすべての集計を終え、その後解析、検討を重ね、最終的な成績がまとまったので報告する。

【対象と方法】

本研究のデザインはProspective Cohort Studyである。

2000年1月15日から参加153施設でワクチンを接種された、または主な10施設でムンプスの自然感染が疑われた、18歳以下の免疫不全などのない健康小児を対象とした。自然感染は発症後15日間、ワクチン接種例は接種後30日間の症状を記録した。自然感染例においては、耳下腺開口部擦過液を採取し、ウイルス分離、RT-PCRを行った。髄膜炎発症時には、ともに髄液からのウイルス検索を行い、ムンプスウイルス検出時には株の由来を同定した。無菌性髄

膜炎の診断は、入院加療を要するような髄膜刺激症状があり、髄液検査で3視野の平均で1視野に15個以上の細胞増多を認め、他の病原微生物の証明されない者とした。自然感染は対象例が1,000例を越えるまで、ワクチン接種例は3年間継続して登録した。

【結果】

1) ムンプス自然感染における無菌性髄膜炎

耳下腺腫脹などにより臨床的にムンプスが疑われた 1,353 例の耳下腺開口部擦過液からウイルス分離と RT-PCR によるウイルス検索を試み、1,085 例からムンプスウイルスが検出された。このうち872例はウイルス分離と RT-PCR がともに陽性になり、213例は RT-PCR 単独でムンプスウイルスゲノムを検出した。この 1,085 例から、18 歳を越えた成人例の 7 例、データの不備の 3 例、唾液腺腫脹のない無症候性感染の 24 例の計 34 例を除外し、1,051 例が自然感染の解析の対象になった。対象例の年齢は、生後 8 ヶ月から 18 歳、その平均は 4.9 歳、中央値は 4 歳であった。男児が 544 例、女児が 507 例で、男女比は 1 : 0.93 になった。経過中 37.5℃以上の発熱は 832 例 (79.2%) にみられ、その有熱期間の平均は 2.38 日、最高体温の平均は 38.73℃であった。経過中に嘔吐を 180 例 (17.1%) に認め、その回数の平均は 2.01 回であった。頭痛は 245 例 (23.3%) に報告された。痙攣は 8 例 (0.8%) に認めたが、髄膜炎に伴う痙攣は 1 例のみであったため、他は熱性痙攣と考えられる。その他、難聴が 1 例 (0.1%) 報告された。

13 例 (1.2%) がムンプス自然感染に伴う無菌性髄膜炎と診断された。表 1 に髄膜炎を発症した全 13 例の内訳とウイルス学的検索結果を示した。年齢は 1 歳から 10 歳、平均 4.3 歳で、13 例中 12 例 (92.3%) は男児であった。全例に 37.5℃以上の発熱を認めた。12 例 (92.3%) は経過中に 1 回以上の嘔吐があり、嘔吐の回数の平均は 2.25 回であった。頭痛は 11 例 (84.6%) に認め、痙攣は 1 例 (7.7%) のみであった。全例、耳下腺擦過部のぬぐい液から、RT-PCR とウイルス分離によりムンプス野生株を検出し、ムンプスの自然感染が確認されている。13 例中 3 例は髄液検体が送付されず、髄液からのウイルス学的検索が行えなかった。残りの 10 例のうち 7 例で野生株ムンプスウイルスを検出した。そのうち 6 例は RT-PCR のみが陽性、1 例は RT-PCR とウイルス分離がともに陽性になった。

ムンプス自然感染の無菌性髄膜炎発生率は 13/1,051 (1.24%)、そのうちウイルス学的に証明された者のみの発生率は 7/1,051 (0.67%) になった。

2) ムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎

臨床的に、ムンプスワクチン接種後に発生した髄膜炎疑い例として、12例の髄液検体が送付されたが、1例は髄液からエンテロウイルスを検出、もう1例は髄液の細胞増多を

認めないため除外された。残りの10例の内訳とウイルス検索の結果を表2に示す。年齢は1歳から16歳、平均 5.4歳で、10例中9例 (90.0%) は男児であった。9例 (90.0%) は、経過中の体温が37.5℃以上の有熱例で、嘔吐は8例 (80.0%) (平均3.38回)、頭痛も8例 (80.0%) に認めたが、痙攣は1例もなかった。8例の髄液検体からRT-PCRによりムンプスのウイルスゲノムを検出、そのうち5例はウイルス分離でも確認され、いずれもそれぞれの接種されたワクチン株ウイルスと同定された。2例の検体からはいかなるウイルスも検出されなかった。

結果的に、ムンプスワクチン接種例は21,465例が登録された。無菌性髄膜炎は11例報告され、このうちエンテロウイルスの検出された1例は除外し、10例のワクチン接種後髄膜炎が発生した。髄膜炎の発生率は10/21,465 (0.05%) になり、ウイルス学的にワクチンウイルスの証明された確定例のみに限ると8/21,465 (0.04%) となった。

ワクチン接種例として登録された21,465例の内訳は、年齢が0歳から18歳におよび、平均3.17歳、中央値は3.0歳であり、男児が11,719例、女児が9,746例で、男女比は1:0.83となり男児がやや多かった。接種されたワクチンは、鳥居株 (武田) が7,850例、宮原株 (化血) が6,758例、星野株 (北里) が6,847例であり、株不明も10例あった。接種後の有害事象として、37.5℃以上の発熱は5,605例 (26.1%) に観察されたが、その時期は接種後0-15日が13.7%、16-30日が12.3%とほとんど差がなく、ワクチン関連の発熱ではないことが示唆された。ワクチン接種例のうち、18,168例 (84.6%) には接種後の唾液腺腫脹、嘔吐、頭痛、痙攣の主要な症状の観察記録があり、確実に追跡調査がなされたことが確認された。その中で、唾液腺腫脹は551例 (3.0%)、嘔吐は2,400例 (13.2%)、頭痛は852例 (4.7%) が報告された。痙攣も48例 (0.3%) 報告されたが、髄膜炎発症例では痙攣がなかったため、すべて熱性痙攣と想像された。接種されたワクチン株における唾液腺腫脹、嘔吐、頭痛、痙攣の報告は、それぞれ鳥居株が1.8%、13.0%、3.9%、0.2%、宮原株が3.9%、14.6%、5.4%、0.3%、星野株が3.5%、12.0%、4.8%、0.3%になった。

3) 自然感染とワクチン接種後の無菌性髄膜炎例における入院時の臨床症状

表 3 に髄液検査により無菌性髄膜炎と診断され入院した時点での、年齢、性、ムンプス発症後の病日と、発熱、頭痛、痙攣、嘔吐の臨床症状の有無を、自然感染例とワクチン接種例で比較して示した。いずれの項目においても統計学的な有意差はなく、両群で入院のための髄液採取の判断基準に偏りがなく、すなわちワクチン接種後だからといって過剰に診断されていないことが確認された。

4) ムンプス自然感染とムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生率

ムンプス自然感染とムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生率を比較して、表4にまとめた。自然感染に伴う髄膜炎の発生率は13/1,051 (1.24%)、RT-PCR陽性のウイルス学的に確認された症例に限ると7/1,051 (0.67%) になった。一方、ワクチン接種後の髄膜炎発生率は10/21,465 (0.05%)、ウイルス学的に確認された症例に限ると8/21,465 (0.04%) になった。ワクチン接種後に髄膜炎を発症した10例のうち、5例は鳥居株ワクチン(うち4例でワクチン株ウイルスを検出)、2例は宮原株ワクチン(うち1例でワクチン株ウイルスを検出)、3例は星野株ワクチン(3例すべてにワクチン株ウイルスを検出)の接種を受けていた。接種されたワクチン株における髄膜炎の発生率は、鳥居株が0.06%、宮原株が0.03%、星野株が0.04%になり、RT-PCR陽性例に限ると、それぞれ0.05%、0.01%、0.04%になった。すなわち、自然感染は約80人に1人、ワクチン接種後は約2,100人に1人(RT-PCRの陽性者は約2,700人に1人)の発生率で、接種されたワクチン株においては、鳥居株が約1,600人に1人、宮原株が3,400人に1人、星野株は2,300人に1人の発生率になった。一部の症例で、接種前後のEIA抗体価を測定し、各ワクチン株の抗体陽転率を比較したが、有意な差は認めなかった。

5) 無菌性髄膜炎発症の相対危険率 (Relative risk)

上記の結果、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎発症の相対危険率 (Relative risk) は、自然感染を1としたときに0.038(約1/25)と計算され、95%CIは0.017-0.086と1を全くまたがないため、極めて有意に低いことが示された(表5)。接種されたワクチン株におけるRelative riskは、鳥居株が0.052(95%CI:0.018-0.144)、宮原株が0.024(95%CI:0.005-0.106)、星野株が0.035(95%CI:0.010-0.124)になり、いずれも明らかに有意に、自然感染の発生率よりはるかに低値であった。それぞれの接種されたワクチン株における髄膜炎発生率を互いに比較した検討では95%CIが1をまたがり、発生率に有意な差を認めなかった(表6)。

ワクチン接種後に他に重篤な合併症は報告されず、両群ともに髄膜炎発症例に特に後遺症も認めなかった。

【考察】

周知のごとく、わが国では現在、ムンプスワクチンはムンプス単味の任意接種で行われている。麻疹、風疹混合のMRワクチンも開発されているが、麻疹撲滅に向けた麻疹ワクチンの2回接種や、WHOの進めるGlobal immunizationにおける諸外国との連携を考えると、MMRワクチンの接種が再開されることが望ましい。ただし、そのためにはMMRワクチンの接種が

中止された最大の要因である、ムンプスワクチン接種後におこる無菌性髄膜炎の問題をクリアする必要がある。

過去に行われた旧厚生省による MMR ワクチンの統一株および自社株の髄膜炎発生調査は、残念ながら自然感染におけるリスクとの比較がなく、どの程度の発生率なら許容されるのかを議論するにも片手落ちである。メーカーによる市販後調査も当然、比較の対象がなく、母集団も正確でない。一方で、ムンプス同様の唾液腺腫脹を呈する疾患も複数あり、自然感染の調査にはウイルス学的な証明が必須である。また、疫学調査はデザインが最も重要で、手法を誤れば間違った結論に導かれることも想像される。

そこで、日本外来小児科学会ではワクチン研究検討会の公式なプロジェクトとして、上記の条件を満たした研究デザインの立案のために、幾度となく検討を重ね 2000 年 1 月より本調査を開始した。2003 年 1 月に調査期間を終了し上記の結果が得られた。

この結果に対し、この程度ではインパクトが薄いとのご意見も伺ったが、この数値は evidence であり変えうるはずもない。重要なのは、自然にかかったときのリスクと比較してワクチンの有益性を評価することである。その議論を進めなければ光明は見いだせない。我々は議論のために必要なデータを十分に揃えたと自負している。もちろんメーカーには、より安全なワクチン開発のために努力を続けていただきたいが、現状でもワクチンの接種を受けずに自然にムンプスに罹患した場合は、髄膜炎を発症するリスクが 25 倍高いのである。今後は MMR ワクチンの復活に向け、実りのある議論を進めていただきたいと望んでいる。少なくとも MMR ワクチンが市場に復活し選択肢として接種医または保護者が選択できる状況が早急に望まれる。また、その場合は従来のように統一株を選定する必要は全くなく、複数のメーカーの自社株が市場にあれば、そのほうがかえって各社ともより安全性を求める努力がなされ、より安全なワクチンの確立に結びつくこと確信している。

【結論】

ワクチンの接種後にも一定の割合で髄膜炎が発生することが明らかになったが、その頻度は自然感染よりはるかに少ない。ワクチンの評価はリスクと有益性の両面から議論すべきであり、Global immunization の見地からも MMR ワクチン接種の早期再開が望まれる。

最後に、本研究のデザインから共に議論したワクチン研究検討会のメンバー、アドバイザーと参加した 153 施設すべての医師、コメディカルスタッフ、さらには膨大なデータを入力していただいた久留米大学小児科の医局秘書の方々、そして特に複雑な統計処理に多大な尽力をいただいた松尾富士男氏に感謝いたします。

表 1. Aseptic meningitis in natural mumps patients

Case No.	Age (years)	Sex	Swabs of Stensen's orifice			Cerebrospinal fluid (CSF) †		
			Virus isolation	RT-PCR	Strain (Vaccine/Wild)	Virus isolation	RT-PCR	Strain (Vaccine/Wild)
1	6	M	-	+	Wild	-	+	Wild
2	10	M	+	+	Wild	-	+	Wild
3	2	M	+	+	Wild	-	+	Wild
4	4	M	+	+	Wild	-	+	Wild
5	3	M	+	+	Wild	-	-	
6	4	M	+	+	Wild	+	+	Wild
7	4	M	+	+	Wild	-	-	
8	4	F	+	+	Wild	-	+	Wild
9	1	M	+	+	Wild	-	+	Wild
10	6	M	+	+	Wild	-	-	
11	4	M	+	+	Wild	NT*	NT	
12	6	M	+	+	Wild	NT	NT	
13	2	M	+	+	Wild	NT	NT	

* NT: not tested

† 3 samples of CSF were not transferred to the laboratory for virus isolation or RT-PCR.

表 2. Aseptic meningitis after vaccination of monovalent mumps vaccine*

Case No.	Age (years)	Sex	Vaccine strain	Virus isolation	RT-PCR	Strain (Vaccine/Wild)
1	6	M	Miyahara	-	-	
2	16	M	Torii	+	+	Vaccine
3	3	F	Torii	-	+	Vaccine
4	6	M	Torii	-	-	
5	10	M	Miyahara	-	+	Vaccine
6	3	M	Torii	+	+	Vaccine
7	3	M	Hoshino	+	+	Vaccine
8	1	M	Hoshino	-	+	Vaccine
9	2	M	Hoshino	+	+	Vaccine
10	4	M	Torii	+	+	Vaccine

* Except for two excluded cases, one with enterovirus detection from CSF and one without pleocytosis.

表 3. Clinical manifestations on the day of admission in aseptic meningitis patients associated with natural mumps and mumps vaccine

	Natural mumps n = 13	Vaccine recipients n = 10	Statistical analysis
Age (years)	Min. - Max.	1 - 16	Welch t-test p = 0.499
	Mean ± SD	4.3 ± 2.3	
Sex	Male	9 (90.0%)	Fisher's exact test p = 1.000
	Female	1 (10.0%)	
Days after onset	Min. - Max.	1 - 5	Student t-test p = 0.651
	Mean ± SD	2.8 ± 2.2	
Fever (≥37.5°C)	Yes	9 (90.0%)	Fisher's exact test p = 0.435
	None	0 (0.0%)	
Headache	Yes	8 (80.0%)	Fisher's exact test p = 1.000
	None	2 (20.0%)	
Seizure	Yes	0 (0.0%)	Fisher's exact test p = 1.000
	None	10 (100.0%)	
Vomiting	Yes	8 (80.0%)	Fisher's exact test p = 0.560
	None	2 (20.0%)	

表 4. Incidence of aseptic meningitis in natural mumps patients and mumps vaccine recipients

	Natural mumps*	Mumps vaccine recipients				Total
		Torii	Miyahara	Hoshino	Unknown	
Total number of cases	1,051	7,850	6,758	6,847	10	21,465
Number of meningitis cases	13	5	2	3	0	10
Incidence of meningitis (%)	13/1,051	5/7,850	2/6,758	3/6,847	0/10	10/21,465
Number of positive RT-PCR cases in CSF	7	4	1	3	0	8
Incidence of positive RT-PCR (%)	7/1,051	4/7,850	1/6,758	3/6,847	0/10	8/21,465
	0.67	0.05	0.01	0.04	0.00	0.04

* RT-PCR was carried out in only 10 cases of aseptic meningitis associated with natural mumps and 7 cases were positive. One case with deafness was reported additionally.

表 5. The relative risks of aseptic meningitis between natural mumps patients and mumps vaccine recipients

	Relative risk	95% CI (Confidence Interval)
Natural mumps patients	1	-
Mumps vaccine recipients		
Total cases	0.038	0.017 - 0.086
Torii strain	0.052	0.018 - 0.144
Miyahara strain	0.024	0.005 - 0.106
Hoshino strain	0.035	0.010 - 0.124

表 6. Comparison of incidences of aseptic meningitis in the each vaccine strain recipients

Received vaccine strain	Relative risk (Ratio of incidences)	95% CI (Confidence Interval)
Torii / Miyahara	2.15	0.41 - 11.09
Miyahara / Hoshino	0.68	0.11 - 4.04
Torii / Hoshino	1.45	0.35 - 6.08

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7報）

荒川 浩一、加藤 政彦、森川 昭廣（群馬大学大学院小児生体防御）

はじめに

基礎疾患を有する患者における予防接種の注意事項は、厚生労働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、1歳時での予防接種が推奨されている。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292名（3カ月～15歳6カ月、平均3歳7カ月）において、のべ477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、DPT206回、DT18回、日本脳炎118回、麻疹91回、風疹39回であった。麻疹91回の基礎疾患の内容は、食物アレルギー37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6名、低出生体重児などにおける慢性肺疾患8名、その他13名であった。平成15年度のDPTは23名で、その基礎疾患は、アレルギー疾患7名、慢性肺疾患4名、内分泌疾患4名、血液疾患3名、神経疾患2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。

結果および考察

のべ477回にわたり定期予防接種の副反応は、48名（16.4%）、69回（14.5%）であった。ワクチン別の内訳は、DPT48回、日本脳炎18回、麻疹9回で、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られなかった。また、予防接種前に皮膚反応を行った例は、麻疹ワクチン23例の結果では、15名は陰性、8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られなかった。平成15年度は、麻疹ワクチン1例（皮膚反応陽性で分割投与）、風疹ワクチンは1例（陰性で接種）であった。

一般に、基礎疾患を有する児では、親や医療側も予防接種に躊躇するため、予防接種が施行されなかつたり接種時期が遅れることが多い。我々は、予防接種を行う事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積極的に接種を行っている。最近では、未熟児新生児医療の進歩により、超未熟児で出生し、慢性肺疾患の児に対する予防接種が増加している傾向が見られた。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、重篤な反応を回避し安全に予防接種を施行する事が可能と思われた。

DPT 予防接種副反応報告

村岡 徹二、大國 英和、奥野 良信（大阪府医師会予防接種問題検討委員会）

対象者	山 ○ 紗 ○ 0歳9か月
生年月日	平成15年2月12日
住所	藤井寺市
電話番号	
保護者氏名	山 ○ 哲 ○

☆ 本人の経過

15. 8.19	DPT1 回目接種	副反応特になし 集団接種
9.18	DPT2 回目接種	同上
9.22		発熱 39.7℃ 全身に発疹出現
9.23	松原市民病院受診	救急受診 原因不明
9.24	椿本皮膚科受診	多形性紅斑と診断される 22日の発熱は突発性発疹の疑いありと診断 薬服用後、発熱と発疹
9.25	藤井寺市民病院受診	PL病院に紹介される
	PL病院入院	多形性紅斑と診断 原因不明
9.29	PL病院退院	
11.10	DPT3 回目接種	集団接種
11.13		昼ごろ下肢に小紅斑出現
11.14		紅斑が下肢から全身に広がる
11.15	藤井寺市民病院受診	紅斑が顔にも出現 PL病院に紹介される
	PL病院入院	多形性滲出性紅斑と診断
11.17	PL病院退院	
12.2	本人の母より保健センター連絡	

ポリオワクチン接種後に発症したポリオ様麻痺の一例

市山 高志、松藤 博紀

伊住 浩史、古川 漸（山口大学医学部小児科）

ポリオワクチン接種後 18 日目に発症したポリオ様麻痺の一例を経験したので報告する。

【症例】8ヵ月 男児

【主 訴】両下肢弛緩性麻痺

【現病歴】2003年4月4日ポリオワクチン（lot42）を初回接種。投与後14日目から3日間の発熱あり。18日目坐位困難となる。その後も下肢筋力低下は進行し、23日目近医受診し、当科紹介され入院した。

【出生、発達歴】発症前は坐位、つかまり立ち可能で遠城寺発達スケールDQ114。

【既往歴】頭部、背部外傷の既往なし

【家族歴】同胞7日目から2日間、父10日目から発熱あり

【理学的所見】体温 36.6℃ 意識清明 項部硬直認めず 両下肢弛緩 膝蓋腱反射-/-
アキレス腱反射-/+ Babinski 反射 -/- 坐位不可 排尿、排便に異常は認めず

【検査所見】<血液検査> WBC 14500/ μ l CRP 0.05 mg/dl 以下 GOT 59 IU/l GPT 33 IU/l リンパ球サブセット、マイトジェンによるリンパ球刺激試験等免疫能に異常認めず
<髄液検査> 蛋白 56mg/dl 糖 52mg/dl 細胞数 76/3 μ l (N/L=1/75) <ウイルス検査> ポリオウイルス抗体価 血清 (NT, 33 日目) 1 型 128 倍 2 型 64 倍 3 型 16 倍、髄液 (23 日目) 1・2・3 型いずれも 1 倍未満 ウイルス分離・同定 髄液 (27 日目) 陰性、糞便 (25 日目) Poliovirus type 1 (Vaccine Like) 同定 Enterovirus 遺伝子 (PCR) 髄液 (23、27 日目) 陰性、糞便 (27 日目) 陽性 <頭部・脊髓造影 MRI> 明らかな異常所見なし <末梢神経伝導検査> 両側後脛骨神経で左優位に運動活動電位の振幅低下、F 波出現率の低下

【経過】入院時 (23 日目)、両下肢弛緩性麻痺を認め、坐位不可能だった。24 日目から緩徐に右下肢および左足趾の動きを認め、坐位可となる。30 日目頃からずり這い (左下肢引きずる) も可となる。リハビリを開始し、58 日目退院した。現在、外来で経過観察中。

【考察】髄液で細胞数増多を認め、末梢神経伝導検査で後脛骨神経での運動活動電位の振幅低下、F 波出現率の低下がみられ、潜時は問題なく、病変部位として末梢神経軸索あるいは前角細胞が考えられた。感覚神経障害は認めなかった。ポリオワクチン接種後の発症で、ポリオウイルスによる脊髄炎が考えられたが、髄液では抗体価の上昇はみられず、エンテロウイルス遺伝子も検出できなかった。