

9. Zahradnik, J.M., Kasel, J.A., Martin, R.R., Six, H.R. & Cate, T.R. Immune responses in serum and respiratory secretions following vaccination with a live cold-recombinant (CR35) and inactivated A/USSR/77 (H1N1) influenza virus vaccine. *J Med Virol* 1983;11:277-85.
10. Armstrong, S.J. & Dimmock, N.J. Neutralization of influenza virus by low concentrations of hemagglutinin-specific polymeric immunoglobulin A inhibits viral fusion activity, but activation of the ribonucleoprotein is also inhibited. *J Virol* 1992;66:3823-32.
11. Mazanec, M.B., Kaetzel, C.S., Lamm, M.E., Fletcher, D. & Nedrud, J.G. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6901-5.
12. Mazanec, M.B., Coudret, C.L. & Fletcher, D.R. Intracellular neutralization of influenza virus by immunoglobulin A anti-hemagglutinin monoclonal antibodies. *J Virol* 1995;69:1339-43.
13. Fujioka, H., Emancipator, S.N., Aikawa, M. et al. Immunocytochemical colocalization of specific immunoglobulin A with sendai virus protein in infected polarized epithelium. *J Exp Med* 1998;188:1223-9.
14. Feng, N., Lawton, J.A., Gilbert, J. et al. Inhibition of rotavirus replication by a non-neutralizing, rotavirus VP6-specific IgA mAb. *J Clin Invest* 2002;109:1203-13.

# わが国におけるロタウイルス G 血清型の 20 年にわたる変動 —ロタウイルスワクチンの開発に向けて—

牛島 廣治、朱 蕾、Phan TG、沖津 祥子  
(東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻発達医科学)

(緒言と方法) ロタウイルス胃腸炎は乳幼児のウイルス性胃腸炎として重要な疾患であるとともに、開発途上国での小児の主要死亡原因として問題視されている。現在、ロタウイルスのワクチンの開発および市販化に向けての作業が進んでいる。流行しているロタウイルスの血清型を知ることはより効果的なワクチンを開発するために必要なことである。さらにロタウイルスの遺伝子レベルでの解析も必要になってくる。ロタウイルスの血清型は型特異的なモノクローナル抗体が作製され市販化されることにより簡便になった。しかしながら、市販されているモノクローナル抗体に反応しないロタウイルスが見出されるようになった。一方、型特異的プライマーを用いた RT-PCR は、費用がかかるが G タイプ (VP7 遺伝子) とともに P タイプ (VP4 遺伝子) も決めることが出来、ウイルスの動向をみるのに有用である。

我々は、1984年から現在に至るまで、札幌、東京、舞鶴、大阪、佐賀 (あるいは久留米) の病院およびクリニックの外来から小児の糞便検体を得て、ロタウイルス型別のモノクローナル抗体を用いた酵素抗体法あるいは型特異プライマーを用いた RT-PCR で G 血清型 (遺伝子型) を経年的に調べてきた。毎年約 500 検体でそのうち 30%前後がロタウイルス陽性であった。ここでは全国の成績をまとめて各血清型の割合を図示した。また、9 型については、遺伝子解析の結果を含めて報告する。

(結果) 図 1 には、G 血清型の変動を示した。1980 年後半より G1 が 40%から次第に上昇して、1990 年代には 80-90%を示すようになった。しかしながら 2000 年ごろから急激に 1 型が減少してきて 2002-2003 年には 10%以下となった。G2 は時に 20%位を示すことがあり、2000 年から 2002 年頃には 30-40%を示した。

2002-2003 年には G3, G4 が比較的上昇してきたが、今後の推移を見る必要がある。G9 については世界的傾向とも関連し 1999 年-2003 年に 20%前後を示した。現時点では急激な上昇はみられない。図 2 は G9 の全塩基配列での比較を示す。現在 G9 は 3 つの亜型(lineage)に分けられる。その中で、116E (インドでの株) は G9-I に、1980 年代のわが国の AU32 や F45 は G9-II に、我々の 1998-2002 年の検体は G9-III に属した。G9-III のなかでも 1998-1999 年のものは 1999-2002 とはやや異なる傾向を示した。

(考察) ロタウイルスの G 血清型の頻度が年によって変化していることがわかった。特に 1990 年代には 1 型が多くを占めていたが、2000 年代になって著しく減少した。この事は、多くの日本人が G1 に対する抗体を持つようになったため、G1 の伝播が少なくなったためかもしれない。しかしながら今後、納得できる説明を求めて研究が必要である。G9 は世界的な流行が見られたが、我々の報告では 20%位までの頻度で見られたに過ぎない。一方、タイ国チェンマイでは G9 が最近 90%以上までに上昇している (私信)。1980 年

代にG9型がわが国で認められている（F45, AU32）が、当時我々はモノクローナル抗体を得ることができず、またRT-PCRでの検査が開発されていなかったためG9の成績を持ち合わせていない。さらに当時の検体を現在持ち合わせていないため今後検査を行うことができない。9型の中でも、亜型が変化してきていることがわかった。この事は9型だけでなく1-4型にも共通することと思われる。このようにしてロタウイルスにおいて大きな血清型の変化を認めながら、また同一血清型内での変異による亜型が流行しているように思われる。この原因には抗体保有率や世界的なウイルスの移動や新しい組換えなどが考えられるが今後の検討課題である。

（謝辞）これらの検体採取は、兼次邦男、金保洙、山本あつ子、西村修一、上田勇一、中谷茂和、西村忠史、杉田久美子、黒岩利正、本廣 孝の諸先生のご協力によった。

#### 参考文献

- 1) Zhou Y, Li L, Kim B, Kaneshi K, Nishimura S, Kuroiwa T, Nishimura T, Sugita K, Ueda Y, Nakaya T, Ushijima H. Rotavirus infection in children in Japan. *Pediatric International*. 42:428-439, 2000
- 2) Zhou Y, Supawadee J, Khawan C, Tonusin S, Peerakome S, Kim B, Kaneshi K, Ueda Y, Nakaya S, Akatani K, Maneekarn N, Ushijima H. Characterization of human rotavirus serotype G9 isolated in Japan and Thailand 1995 to 1997. *J Med Virol* 65:619-628, 2001.
- 3) Zhou Y, Li L, Okitsu S, Maneekarn N, Ushijima H. Distribution of human rotaviruses, especially G9 Strains, in Japan from 1996 to 2000. *Microbiol & Immunol* 47, 591-599, 2003.

図1. わが国のロタウイルスG血清型の変化（外来患者）

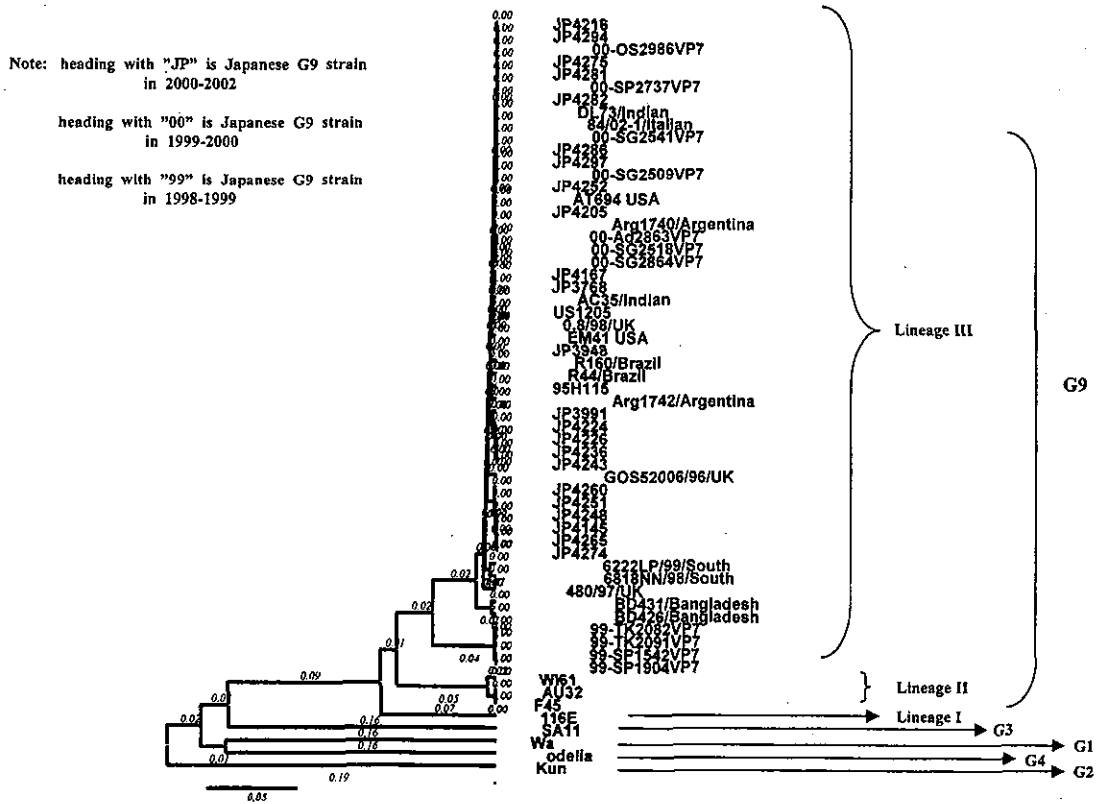
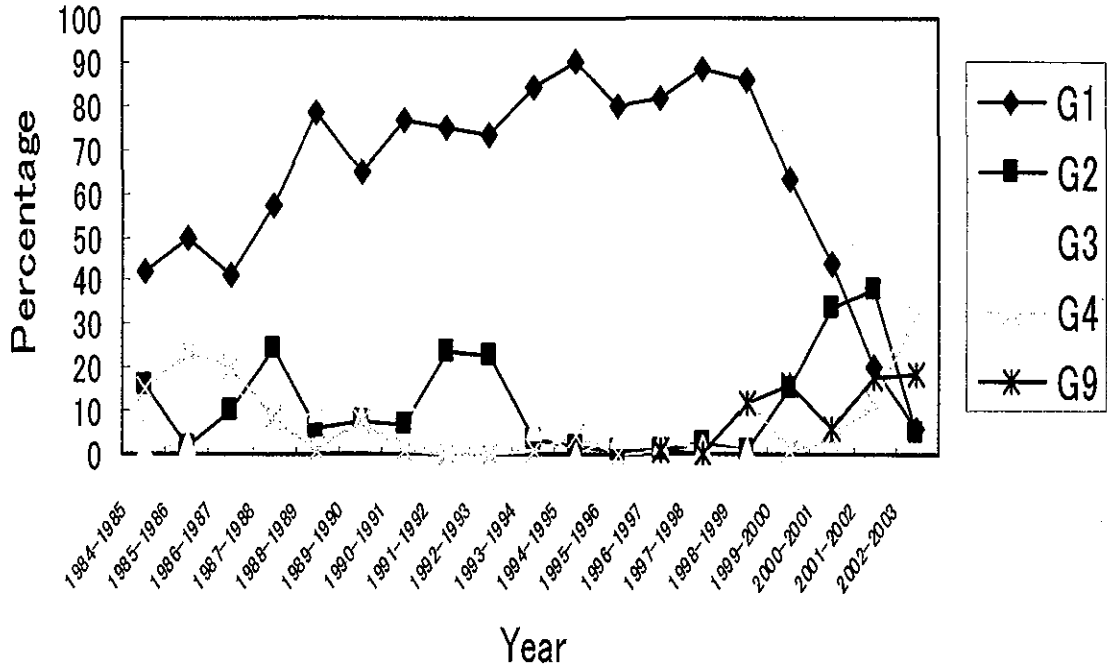


図2 Evolution analysis of VP7 genetic distance among Japanese and other worldwide G9 strains

## Ⅱ. ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究

分担研究者

神 谷 齊

# ワクチンの安全性と有効性に関する臨床医学的研究 分担研究報告書

分担研究者 神谷 齊

研究協力者 前川 喜平

粟屋 豊

岡田 賢司

## 研究要旨

ワクチンの安全性と有効性について特に一般的なワクチンの安全性と有効性の問題につき個々のワクチンについて問題点をまとめた。また、基礎疾患を持つハイリスク小児に対するワクチン接種は必要でありながら副反応の出現が危惧され保護者の心配も多い。各基礎疾患別に研究成果をまとめた。すなわち喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギーを持つ人への安全な接種の方法、最近症例が増えてきた骨髄移植、生体肝移植症例等免疫抑制剤を使用している症例への安全なワクチン接種のあり方、てんかんを持つ児への基準案、子どもに多いウェスト症候群に対する免疫学的評価、重症心身障害児に対する接種基準の統一の試みなど臨床に有効に利用できる研究に努力した。

### A. 研究目的

世界におけるポリオ流行の局在化と根絶の近いことから、わが国でもポリオワクチンの実用化に向けての研究が早急に必要である。麻しん、風しん等の生ワクチンは1回接種法であったが、10歳代から抗体低下が指摘されることから、自然感染によるブースター機会の低下も考慮して追加接種の必要性を調査研究する。また乳幼児へのワクチン接種のスケジュール変更が考慮されるとき（BCG等）安全性の確保、接種率の維持・向上と小児への負担増回避のため、混合ワクチンの開発、採用についても研究する。

重症心身障害児（者）、癲癇、強度のアレルギー疾患、腎臓病、小児がん等の基礎疾患を持った児に対する予防接種のあり方について検討し安全かつ有効な接種を目指す。

また欧米常用され、わが国でも新たに採用を考慮すべきワクチン、特に小児用、高齢者用のワクチンにあってはその安全性において継続的追跡研究を行う。

### B. 研究方法

中心的研究は分担研究者、研究協力者が行ったが、全国の予防接種に関係する臨床医学、疫学、ワクチン研究者、地域における予防接種の指導的立場の臨床医等に依頼状を送り研究に参加していただける方の協力を得て研究成果の報告をいただいた。各研究者により研究方法は統一はしていないが、それぞれやりやすい方法でデータを集め検討を加えた。年度末には研究協力者全員が参加する総会が実施され報告と討議を行いその報告をまとめた。

倫理面への配慮：本研究はアンケート調査、個別の症例検討が含まれるが、

個人が特定されるような情報は含まれないように注意し、症例等は機密保持にも注意した。

## C. 研究成果

### 1. 水痘ワクチンの定期接種化に向けて検討

水痘ワクチンは世界では米国で定期接種化され接種率の向上に伴って、水痘の流行疫学に明らかな変化が認められ、流行の現象と共に合併症、死亡率の大幅な減少が認められ、コストベネフィットも明らかになってきている。残念なのはわが国の高橋博士によって開発されながら使用成績の向上が今一步であることである。その理由のひとつに接種後の再罹患があげられているが、今回の10年間の追跡調査による報告では、罹患なし80.2%、ワクチン接種後罹患あり19.2%でありしかもその症状は非常に軽度であり、ワクチン効果は十分あるとのことであった。また再感染率も他の報告とほぼ同様で20%程度であり使用に十分耐えるものとの研究成果であった。

入院症例に就いて藤田保健衛生大学を中心に愛知県下3つの総合病院での4-10年間の検討では小児9例、成人64例の入院症例が集まり毎年5例前後が入院し、皮膚感染症、肺炎、中枢神経合併症等で入院し基礎疾患免疫不全のあるものでは予後が悪いことが報告され、全国調査をすればさらに実態がはっきり知ると思われる。それにより本ワクチンの定期接種化の必要性も明らかにすることが出来ると思われる。

### 2. DPT ワクチンの問題点

局所反応についてマウスを用いた研究では、臨床で見られる1回目の接種では、局所腫脹は接種24時間後と7日目ころにピークがある。その理由についての研究では24時間後は好中球浸潤、7日目は組織球（繊維芽細胞）の浸潤が見られた。また2回目接種群は接種1-2日目の局所反応として好中球浸潤がありその後は比較的軽症化されることも一致した。まだ完全な解明には到っておらず原因究明には更なる研究が期待される。

百日せきの患者数はむしろ増加の傾向にある。罹患例ではDPTワクチンの接種時期が1歳を過ぎている症例が多く、早期の接種が要望されている。また成人が長期に咳をしているときには、百日せきを念頭において外来で細菌培養検査を確実にする必要がある。

### 3. 移植患者における予防接種

臍帯血移植患者では抗原に未感作であるためワクチン接種の必要性が強調されている。今回は百日せきワクチンの必要性について7歳を越える年長児でも必要性があることの報告があった。また生体肝移植児に対するワクチン接種は一定の条件下でやれば免疫反応はよいという成果が報告された。免疫不全（部分型DiGeorge症候群）乳児一過性低ガンマグロブリン血症等であっても各種ワクチンの接種により全体的に全体的な免疫機能の賦活や抑制が起こると報告され、ワクチン接種後の免疫反応はおおむね十分とされた。

### 4. アレルギー児への予防接種

麻しんワクチンの接種は卵アレルギー児でも特に問題ないとガイドラインでも書かれているが2003年からは卵接種後のアナフィラキシー既往のある小

児の場合は皮膚テストを行ってもよいとされたので、アンケートでの調査では接種医の混乱がなお残っているという報告であった。さらに詳細なガイドラインが要望されているが現実的にはどうであろうか。

#### 5. インフルエンザワクチン

抗インフルエンザ薬の出現によってワクチン評価はさらに複雑となった。HI抗体とワクチン接種の効果について臨床的検討結果が報告された。小児がん患者におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体反応は誘導されたが、低抗体反応との関連が見られたのは免疫グロブリン低値と化学療法施行中、抹消白血球数低置等であった。インフルエンザワクチンの接種は安全に出来、治療終了後の患児は健康小児と同等の抗体反応を誘導した。

オセルタミビルの使用について米国ロシユ社より脳内移行が高いので1歳未満児には投与しないよう勧告が出された。そのため臨床現場では混乱し、横浜での1歳未満児への投与に関する調査では実際には投与された例が60例を超えており、問題はあるが一方では临床上ニーズが高いことが伺われた。現在調査中のため成果が早く報告され安心して使用できる方法が報告されることが望まれている。

#### 6. BCG 接種に関する問題

福島県では平成16年度に3例のBCG接種による皮膚結核病変が発生し2例はINHの投与で回復したが1例は重症複合免疫不全(SCID)の症例で3ヶ月時にBCG接種を受けている。その結果治癒せず幹細胞移植をして経過観察中であるという報告があった。

小児科学会の見解も踏まえてまとめるとBCGの接種時期は6ヶ月以内に接種することは反対ではないが、これまでどおり3ヶ月以降に接種することが重篤合併症を防ぐ最良の方法と考えられる。さらに接種が発熱等で遅れた症例についても、市町村は事情を勘案しやむをえない場合には任意接種ではあるが接種料等についてはよく相談祈ってあげるように勤めるようにせよという局長通達も出ている。現場に即した対応がしていただきたい。またツベルクリン反応がなくなりダイレクトBCG接種になった。もしすでに結核既感染者に接種されると通常接種3日目ころにコッホ現象があらわれる。このときは結核感染者である可能性が高いので接種医を通して市町村長に届け出る義務があることも承知しておかねばならない。

#### 7. ムンプスワクチン接種後の合併症

星野株ワクチン接種後の耳下腺腫脹例の全国調査でワクチン株が分離できたのは1.34%であったが、ムンプスワクチン後の耳下腺腫脹が家族内2次感染を起こす可能性については、理論上ありうるが、今回の検討では1例もみとめなかった。

#### 8. 日本脳炎ワクチン接種後の副反応

日本脳炎予防接種による副反応は、ワクチンの改良とともに減少しているが皆無ではなく、接種から副反応出現までの時間は6-24時間である。局諸般嘔吐して発赤、腫脹、疼痛など、全身反応として発熱、全身発疹、アナフィラキシー、痙攣、無菌性髄膜炎、脳炎、脳症、ADEM(接種後8-21日)などが報告されている。報告された14歳の女児のケースは日本脳炎ワクチン接種



による急性脳脊髄炎の可能性が極めて高かった。治療により治癒した。

#### 9. ポリオワクチン

2回接種後の長期抗体価の追跡の報告があった。15年まではI型、II型とも99%以上陽性率を保っているがI型は20年以上で低下が目立っている。

III型はI型とよく似た傾向であった。

副反応例として血小板減少性紫斑病が報告された。

#### 10. ハイリスク児への接種

てんかんグループでは免疫抑制剤（ACTH）等の使用後は現状で3ヶ月まではCD4/CD8比が低下しており現在接種時期の調整中である。乳児重症ミオクロニーてんかんに関する検討ではワクチン接種により自然感染を防ぐほうが安全であった。接種時の痙攣対策を検討中である。てんかんに対する接種基準（ガイドラインで提唱済み）について事後検討をしたが、基準は適切と判断された。またハイリスクの人の保護者の意識についてもプレテスト調査を実施した。

重症児グループでは重症心身障害児（者）の麻しん抗体保有率を調査し接種も実施したが、ほぼ全員に安全に接種できている。また抗体反応もよいという結果が出ている。症例を積み重ねできればガイドラインを作りたいとグループでは考えている。

#### D. 考察

目的に向かって各研究者とも努力され優秀な成果が見られた。ワクチンの研究は患者さんの協力が必要で、副反応が発生して重篤になられた場合であっても、出来るだけその事故を乗り越えて今後のためにご協力いただけることにより実際の事実が明らかになるものと考えている。副反応は予想しないときに発生するものであり、接種医も被接種者も気が動転しその場での判断がしにくい。後で落ち着いて考えればよく検討しておくべきであったと言うことも多い。今後とも関係者はしっかり判断してゆくことも必要であろう。その点痙攣グループの先生方は一步一步検討を進めていただいております今後の成果が大いに期待される。ワクチンもたくさんあり全体をまとめるとかなり範囲は広いが安全で有効なワクチンを接種し病気から人間を守ろうという試みはみな同じであり、日ごろの努力の積み重ねが成果を挙げるものと信じて我々も努力を重ねてゆきたい。

本年本グループにご協力いただいた先生方に深甚なる感謝を申し上げる。

#### 文献

1. 神谷 齊：ワクチンの開発と今後の方向性 臨床検査 48:361-362,2004
2. 神谷 齊：アレルギー児への予防接種 小児科 45:1337-1343,2004
3. 神谷 齊： 朝倉書店、竹田美文、木村 哲編 感染症：インフルエンザ 259-264,2004
4. 増田佐和子、中野貴司、神谷齊. 小児急性中耳炎の薬剤耐性肺炎球菌と臨床像. 耳鼻臨床. 第97巻, 1号. P15-19. (2004年1月)
5. 中野貴司. ポリオワクチン・(特集：感染症・最新の話題) 小児科. 第45巻, 4号. P865-870, 2004年3月31日(3月増刊号). 金原出版.

6. 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山明, 中山治, 中野貴司, 神谷齊. 2001/2002年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫. 第16巻, 1号. P11-20, 2004年4月.
7. 中野貴司. 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫効果 (特集: ワクチンの接種法と有効性). 小児科. 第45巻, 第9号. P1537-1542, 2004年8月. 金原出版.
8. 庵原俊昭: ムンプス (流行性耳下腺炎) ワクチン. 日本ワクチン学会編「ワクチンの辞典」、朝倉書店、2004,119-131
9. Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. J Med Virol 73; 97-104, 2004
10. 庵原俊昭: 予防接種の現状と将来—おたふくかぜワクチン—. 小児科 45; 871-875, 2004
11. 庵原俊昭: 感染症の抗体療法—水痘帯状疱疹—. 小児科 45; 583-586, 2004
12. Suzuki N, Mizue N, Hori T, Hatakeyama N, Kudo T, Tsutsumi H.: Pertussis in adolescence after unrelated cord blood transplantation. Bone Marrow Transplantation 32:967, 2003
13. 近藤直実 他: 免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討. 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14年度報告書 329-332 2004
14. 高平好美 他 インフルエンザ・抗インフルエンザ薬出現でわかったこと 日本内科学会雑誌 92(12):130-136, 2003
15. 田辺卓也, 栗屋 豊 他 乳児重症ミオクロニーてんかん症例のワクチン接種状況調査 脳と発達 36:318-323, 2004
16. 栗原 まな 重症心身障害児に対する予防接種 小児科診療 67:1971-1975, 2004
17. 栗原 まな 重症心身障害児 (者) における麻しん予防接種の検討 日本小児科学会誌 108:1372-1378, 2004
18. 栗屋 豊, 永井利三郎 夜間シンポジウム報告 てんかん、重症心身障害児・者への予防接種基準 脳と発達 37(3):掲載予定
19. 菅井和子, 志賀綾子他 アレルギー疾患児に対するワクチン皮膚テストの検討 日本小児アレルギー学会誌 17:103-114, 2003

## 水痘ワクチン前方視的調査全国集計

(第 11-2 報、平成 15 年度修正版)

[集計担当] 神谷 齊、庵原 俊昭、中野 貴司、佐脇 照美  
(国立病院機構三重病院)

### [調査協力機関]

石川 和夫 (石川こどもクリニック)、川名 林治 (岩手医科大学)  
角田 行 (仙台市太白保健所)、梶田 祐司 (刈谷総合病院)  
川上 勝朗 (川上小児科)、入部 兼繁 (熊本市立病院)  
倉繁 隆信、小倉 英郎 (高知医科大学)  
近藤 俊夫 (近藤小児科)  
尾崎 隆男、成瀬 宏 (昭和病院)  
加藤 達夫 (聖マリアンナ医科大学)  
竹内 宏一 (竹内小児科)、高山 直秀 (都立駒込病院)  
堺 春美、木村三生夫 (東海大学医学部小児科)  
永井 崇雄 (永井小児科)、浅野 喜造 (藤田学園保健衛生大学)  
森島 恒雄、木村 宏 (名古屋大学医学部小児科)  
馬場 宏一、多屋 馨子、指原 淳志 (大阪大学医学部小児科)  
萩原 啓二 (山口大学医学部小児科)、山本 光興 (山本小児科医院)

### 【目的】

水痘ワクチンは我が国で高橋博士により開発後 30 年が経過した。すでにこのワクチンを採用した先進諸国では流行疫学に変化が認められ、ワクチン効果がみられている。我が国は厚生労働省ワクチン検討委員会でもこのワクチンの有効性は理解されていると判断されるが、未だ定期接種への採用は決定されておらず、今後の進展が大いに期待されているところである。

このワクチンは接種後一部の人に再罹患(軽症)が認められることから、接種後の免疫の持続に疑義が持たれており、定期接種としての採用が遅れている。

我々はこれらの事実関係を明らかにする一手段として、平成 3 年 4 月 1 日から水痘ワクチン接種例の症例登録を開始した。賛同していただき協力していただいた施設で接種された水痘ワクチンを平成 7 年迄順次登録し、その時点で症例を固定(2,356 例)、これ以後定期的にアンケート調査を実施した。平成 4 年迄は毎年各施設経由で実施し、以後は登録センター(当院)から平成 10 年(5 年後)、平成 12 年(7 年後)に実施し本研究班で報告してきた。昨年(平成 15 年)に 10 年後の調査を実施したが、返信が遅れた方があったため、本年再整理をして報告する。

## 【方法】

往復葉書によるアンケート調査で、平成7年の登録台帳にしたがって、各被接種者へ送付した。ここには全体の結果をまとめ、各協力医師に対しては、それぞれのデータを返送する。

平成15年度は各被接種者へ各主治医の了解を得て登録住所へ送付した。主治医の協力も得て一部は登録住所の再確認をしていただいた。

この年齢の子供達を持つ保護者は転居先不明になった人が多く、表1に示した如く、1,077名(45.7%)あり、送付した1,279名(54.3%)のうち回収出来た数は704名(55.0%)未回収は575名(45.0%)であった。

## 【結果】

今回調査出来た数は初回登録からみると704/2,356(29.4%)であった。

結果の正確性を確認するため、水痘と診断した人を確認したところ医師による診断が122名(90.4%)であり、あとは家族やその他の人の確認12名(8.9%)であった。不明は1名(0.7%)であった。

回収出来た結果は表2に示したが、ワクチン接種後水痘罹患をしなかった人は回収出来た内の565名(80.2%)、

水痘に罹患したと答えた人は135名(19.2%)であった。回答のなかった人の中にも罹患した人は存在する可能性はあるが、だいたい罹患した人は返信される可能性が高い傾向があるが、それを知ることは不可能である。しかしこの種の調査ではこれが限度と思われるので御了承いただきたい。

水痘の感染は一人の感染者から周囲約10人に感染させるといわれているし集団の免疫保有率は90%ないと感染阻止は難しいと言われていいますので、現状の接種率では保育園や学校での感染、家族内感染は止められないであろう。今回のデータでも患者と接触があった場合には家族で43.5%、保育園・幼稚園・学校等では50.2%となっているのは納得出来る数値と思う。なお医院や病院の待ち合いでは3.5%となっているが、ワクチン接種をしていない人の集団ではもっと高いものと思われる。

本年の結果からみて、今後調査を続ける意味があるがどうか迷っております。御意見があったらお聞かせ下さい。

表1 水痘罹患調査(平成15年度実施)

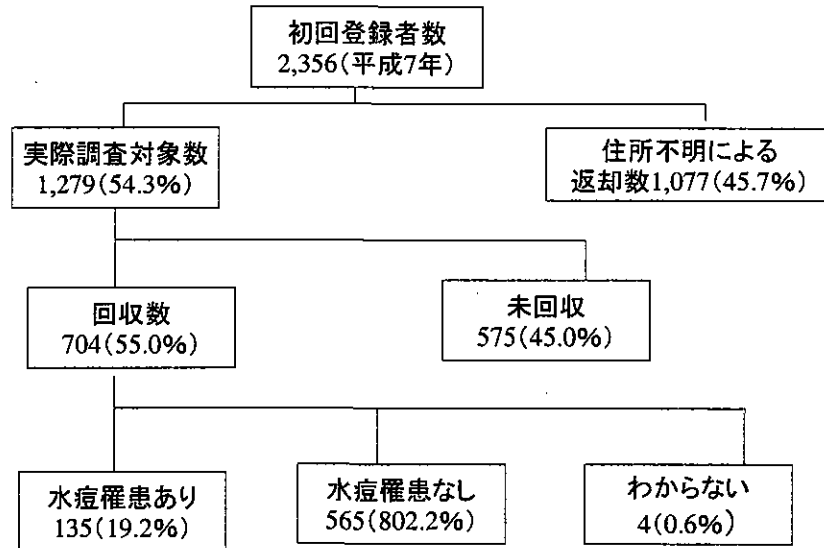
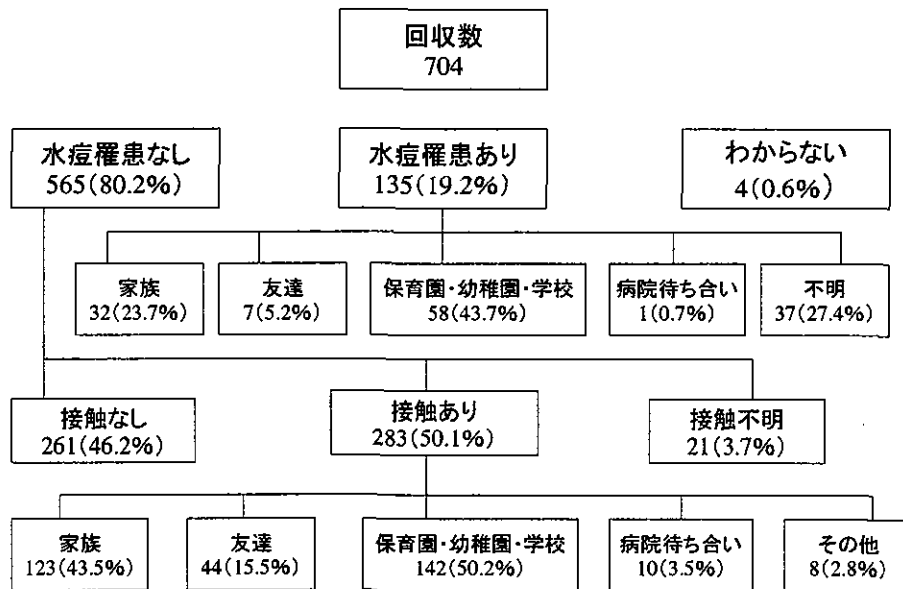


表2 水痘罹患調査(平成15年度実施)



診断者 医師122(90.4%),家族6(4.4%),その他6(4.4%),不明1(0.7%)

# 水痘入院症例の把握：水痘ワクチンの定期接種化に向けて

藤田 綾乃、吉川 哲史、浅野喜造（藤田保健衛生大学小児科）

西村 直子、尾崎隆男（厚生連絡昭和病院小児科）

大橋正博、美濃 和茂（刈谷総合病院）

## 1.はじめに

米国では1995年にFDAの承認を得て岡株水痘ワクチンのuniversal immunizationが始まり、水痘ワクチンの接種率が向上、患者数の減少、重症合併症の減少が明らかにされた。しかし、我が国においては、任意接種のため2002年で約27%の接種率にとどまっており、毎年水痘の流行が見られている。昨年度の報告会でも潰瘍性大腸炎でステロイドの投与を受けていた高校生が重症水痘に罹患し死亡したことを報告したが、医原性の免疫不全宿主が増加している昨今においてはこのような症例の増加も危惧される。よって、水痘ワクチン定期接種化の早期導入をめざし、本学付属病院を含む3施設における水痘入院症例の把握を試みた。

## 2.対象と方法

対象は藤田保健衛生大学病院（平成6年1月から平成15年12月まで10年間）、昭和病院（平成12年1月から平成15年12月まで4年間）、刈谷総合病院（平成11年1月から平成15年12月まで5年間）の3施設で、小児科ならびに内科、皮膚科に水痘で入院した症例に関してカルテ記載をもとに後方視的に調査を行った。調査項目は、年齢、性別、入院理由、転帰の5項目である。

## 3.結果

調査期間は若干異なっているが、調査期間中に3施設を総合すると小児92症例（男児53例、女児39例、平均入院日数：6.9日）、成人64症例（男性32例、女性32例、平均入院日数：8.3日）が入院していた。各年毎の小児の水痘入院症例数を図1に示す。若干の増減はあるものの、ワクチン、抗ウイルス剤が導入された後も水痘入院症例の減少は見られず、毎年5名前後の入院患者があることがわかる。入院症例の合併症を見てみると（図2）、やはり皮膚感染症、肺炎の合併例が多く、さらに中枢神経系合併症も12例とかなり多いことがわかった。また、水痘に加えインフルエンザ、サルモネラ腸炎、マイコプラズマ肺炎、麻疹、ムンプスなどその他の感染症の重感染が入院の引き金になっていることも判明した。図からは明らかではないが、長期入院例、死亡例はいずれもステロイドなどの投与を受けている免疫不全状態の患児であった。

次に成人例の解析結果を示す（図3）。我々小児科医は成人水痘症例を診療する機会は少ないが、図に示すように成人例も小児例とほぼ同様の症例数が毎年各施設に入院していることが明らかとなった。本学の調査は皮膚科入院症例だけの数であり、感染症内科に入院した症例は今回の対象に入っていないため実際の患者数はさらに多いと予想される。

## 4.考察

上記の研究成果から、未だに小児だけでなく成人の入院症例がかなりあることが明らかとなった。また前述のように、長期入院を要した症例や死亡例はいずれも免疫不全宿主で

あり、昨年の報告会で提示したような fatal varicella に対する注意を怠ってはいけないことを再認識させられた。今後入院を要する重症例を全国規模で把握することの重要性が浮き彫りにされた。さらに、そのような調査研究を実施するに当たり、医学的な側面からだけでなく、医療経済学の面からも水痘ワクチン導入の必要性を論じることが重要と思われる。

図1. 水痘小児入院数の推移

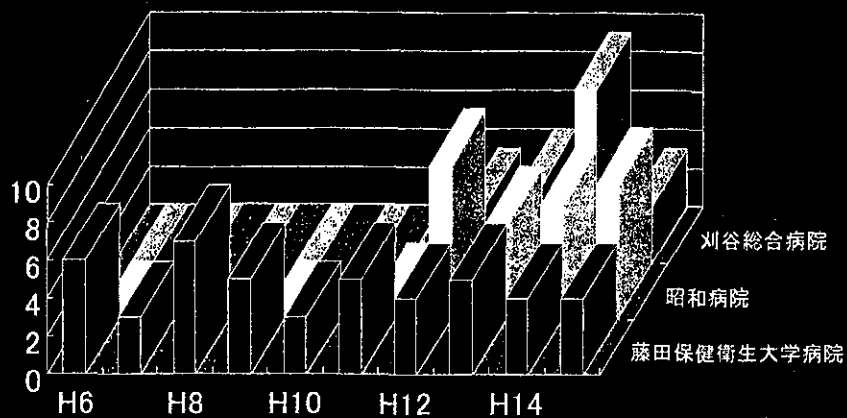


図2. 小児水痘入院症例の合併症

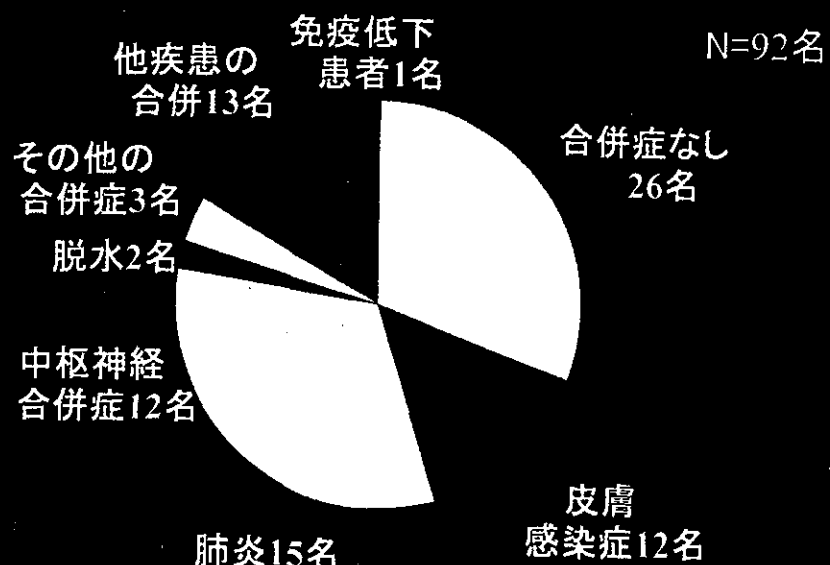
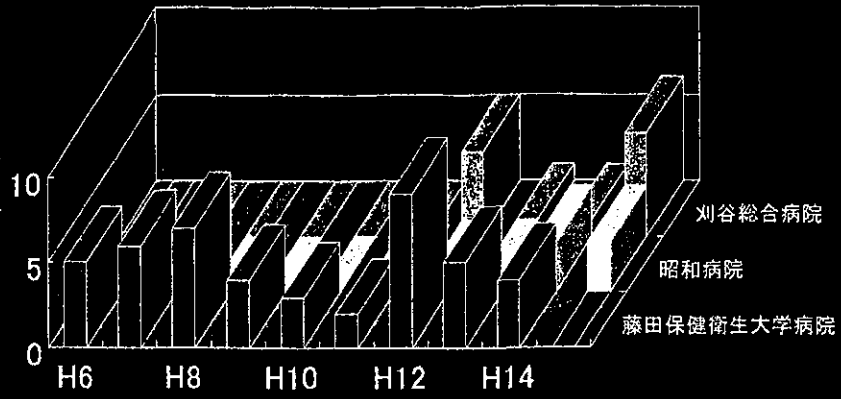


図3. 水痘成人入院数の推移



入院時合併症:肝機能障害1名、髄膜炎1名、妊娠中1名



## マウスを用いた沈降精製 DPT ワクチンの局所反応に関する研究 —病理組織像の経時的变化—

長岡 千春、本庄 綾子、勝田 友博、立山 悟志、徳竹 忠臣、有本 寛、  
中島 夏樹、五島 敏郎、加藤 達夫（聖マリアンナ医科大学小児科）

### 【目的】

我が国において、無菌体百日咳ワクチンを含む、沈降精製 DPT ワクチン接種が行われるようになって以来、全菌体ワクチンを使用していた当時問題となっていた、発熱やけいれん、脳症などの重篤な副反応は著明に減少したが、局所反応としての発赤、腫脹、硬結などは未だに認められている。我々は、以前、それらを解明する目的で、マウスの腹部皮下に各成分（添加物を含む）別々に接種を行い、病理学的に検討を行った。その結果、局所反応には、D、P、T、塩化アルミニウム、チメロサルなどの成分のうち、いずれかが局所反応の原因となっているのではなく、その混合成分の種類が多いもの程強い局所反応が出現することがわかった。病理組織は炎症像が主体で、2回目以後はアレルギーの関与も示唆された。そこで、今回我々は、さらに局所反応の実体を解明すべく、局所病理組織の経時的变化をみることにした。

### 【方法】

生後8週齢の ICR 系 SPF 雄マウスに、沈降精製 DPT ワクチン（以下 DTaP）の1回接種群、2回接種群、及びコントロールとして生理食塩水1回接種群、2回接種群に分類した。腹部を徐毛後、DTaP または生理食塩水を 0.5ml 腹部皮下に接種した。2回接種群は4週あけて2回目の接種を行った。接種後 24 時間、48 時間、7 日に各5匹ずつ接種部の病理組織検査を行い、その変化を観察した。

### 【結果】

#### 〈DTaP1回接種群〉(表1)

24時間後：皮下に、ワクチンの物質そのものと思われる好酸性の部分があり、その周辺、及び内部に入りこんで炎症細胞浸潤がみられた。炎症細胞の主体は好中球、及びマクロファージで、リンパ球はほとんど見られなかった。

周辺は、拡張したリンパ管や、その漏出と思われる浮腫性の変化が見られた。

48時間後 : 24時間後に比較し、急性期の炎症性変化、つまりワクチン物質と思われる部分の中心部への炎症細胞の浸潤は少なく、周辺には好中球の残骸と思われる核粉碎所見が認められた。しかし、まだ線維芽細胞の出現などは弱く、慢性化した所見は認められなかった。

7日後 : ワクチン物質と思われる部分は、やや好塩基性に傾き、それを取り囲むようにして線維芽細胞が認められ、組織球系の慢性の炎症細胞の出現がみられた。一方で、周辺やワクチン物質内への好中球浸潤など、急性の炎症細胞も48時間に比較し、再び増加していた。つまりこの時期の組織では、急性、及び慢性の炎症細胞が入り乱れた、多彩な炎症細胞浸潤が認められた。

#### 〈DTaP2回接種群〉(表2)

24時間後 : 2回の接種部のうち、1回目接種後と見られる部位では、線維芽細胞によって周辺が被包化され、肉芽の形成が認められた。周辺を囲む細胞は、形質細胞などが主体であり、慢性炎症の像を呈していた。2回目接種部と思われる新しいものには、好中球を主体とする炎症細胞浸潤が認められるが、非常に強い反応で、1回接種後24時間よりはるかに細胞浸潤の程度は強く見られた。

48時間後 : 1回接種後と思われる部分に細胞浸潤はほとんどなく、周辺は線維芽細胞によって被包化され、周辺の細胞は形質細胞が主体であった。2回目接種後と思われる部分は、1回接種後48時間に比較し、依然かなり強い細胞浸潤が認められていた。

7日後 : 1回目接種後と思われる部分は線維芽細胞、及び形質細胞によって取り囲まれていた。2回目接種後の部分は、ワクチン物質の中心部からは、やや炎症細胞の退却が認められるものの、まだ周辺の細胞の浸潤は強かった。しかし一方で、周辺の繊維化もみられ始めていた。

#### 〈コントロール群〉

コントロール群では、1回接種、2回接種後、いずれのタイミングでも、病理組織の炎症性変化は認められなかった。

## 【考案】

今回我々は、DTaP 接種後の局所反応の実体を解明すべく、接種局所の組織像の経時的変化を観察した。局所反応の主体は、接種物質に対する炎症性変化で、接種直後の24時間には好中球を主体とした、貪食細胞を含む急性炎症性変化が見られた。接種48時間後になると、炎症細胞浸潤は24時間後にくらべ、やや消退傾向が認められ、急性期の反応がおさまりつつあるように見られたが、7日後になると、再び細胞浸潤が著しくなり、さらに慢性炎症細胞である形質細胞の出現及び線維芽細胞が認められた。臨床の場における、接種後の副反応としての局所反応の報告では、1日目、及び7日目の2つのピークが認められ、我々の結果はこれと一致する。さらに、2回接種群では、1回接種群くらべ、いずれの時間においても強い炎症細胞浸潤が認められた。この強い反応は、2日目でも衰えること無く、7日目で慢性化の兆しが見えてもさらに持続していた。このことは、すなわち臨床の場において、接種回数を重ねるごとに腫脹の頻度が増すこと、また、2回目以後では接種1～2日目の局所反応の出現率が高いが、数日後には比較的少ないこととも一致している。反応の誘因としては、DtaP に含まれる各トキソイドそのものの抗原性の強さ及び、アジュバント効果による局所へのワクチン成分の貯留が関連していると思われた。今後、前回の研究で示唆されたアレルギーの関与を含め、さらなる検討をすすめていく予定である。

最後に、今回の研究において、御協力頂いた、聖マリアンナ医科大学病理学教室、田所衛教授に深く感謝致します。

表1 DTaP1回接種群

	細胞浸潤の程度	主体となる細胞	周辺像
24時間後	(++)	好中球	好中球浸潤 リンパ浮腫

48 時間後	(+)	好中球	核粉碎像
7 日後	(++)	好中球 組織球	線維芽細胞

表2 DTaP2回接種群

	細胞浸潤の程度	主体となる細胞	周辺像
24 時間後	(+++)	好中球	好中球浸潤 リンパ浮腫
48 時間後	(+++)	好中球	好中球浸潤
7 日後	(++)	好中球 組織球	線維芽細胞

### Summary

(はじめに、本文で、線維芽細胞という単語が数回でてきますが、繊維の字が過ってりましたことをお詫び申し上げます)