

私達は、沈降精製 DPT 三種混合ワクチンの副反応としてみられる局所反応についてその実体を解明すべく、研究を行っています。今回は、マウスの腹部皮下に DPT またはコントロールとして生理食塩水を各 0.5ml 接種し、1回接種、2回接種後 24 時間、48 時間、7 日目に病理組織学的検査を行いました。その結果、生理食塩水では、1回、2回接種後いずれのタイミングでも局所の反応は認められませんでした。DPT 接種群では、1回、2回接種後のいずれのタイミングでも肉眼的にも硬結がみられ、病理組織学的にも変化を認めました。1回接種後では、接種後 24 時間で、接種物質と思われる部分の内部及びそのに好中球を主体とする細胞浸潤を認めました。48 時間になると、24 時間に比較し、細胞浸潤の程度がやや衰え、周囲に戦いに破れた細胞の核粉碎像が認められました。しかし 7 日目になると、細胞の浸潤が活発となり、さらに周辺では、

接種物質をとりかこむように、線維芽細胞や形質細胞などの慢性炎症細胞が出現しはじめていました。4 週あけて 2 回接種した 24 時間後では、1 回目接種部と思われる部分は、すでに線維芽細胞で被包化されており、2 回目接種と思われる部分は 1 回目接種と比較して、明らかに細胞浸潤の程度は増加しており、その勢いは、48 時間後にも全く衰える気配がありませんでした。7 日目で、ようやく慢性化の傾向を認めましたが、それでもいずれのタイミングでも 1 回接種に比較し、明らかに著しい炎症所見が認められていました。今回のこの結果はまさしく、臨床における副反応の出現と一致していました。臨床の場では、1 回接種後の局所反応のピークは接種後 1 日目、及び 7 日目の 2 峰性に認められます。接種回数が増える度局所反応の頻度は増加し、二回目接種以後では、いずれも 1 日目に片寄り、7 日目のピークはほとんどみられません。病理組織学的見地から述べると、まず 1 回目接種後には、いわゆる異物に対して、貪食しようとする、好中球やマクロファージの反応がみられ、二日目で異物に対する反応が減弱するも、抗原の感作により、二次的な細胞の反応が 7 日目頃にあられたと考えられました。一方、二回目の接種では、すでに生体は抗原による感作をうけているため、はじめから著しい細胞の反応がみられ、時間の経過とともに徐々に衰退していったと考えられました。

非血縁臍帯血移植後に百日咳を発症した思春期男児 —臍帯血移植患者における百日咳ワクチンの必要性について—

鈴木 信寛、水江 伸夫、堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科）

【はじめに】造血幹細胞移植後においては、免疫能が回復してから各種のワクチン接種が推奨されている。その目的は、その移植患者のためだけではなく、移植患者が接触し感染の危険性のあるワクチン接種前の小児に病気の伝播を防ぐためでもある。移植患者におけるワクチン接種スケジュールは、特別なスタディが行われた訳ではないため、弱毒化生ワクチン以外の不活化ワクチンに関しては、通常のワクチン接種に準じて施行されている。しかし、百日咳ワクチンに関して、7歳を過ぎた一般の小児および成人においては、百日咳は一般的に重症感染症となることは稀であること、また百日咳ワクチン接種に伴う副反応が増加するという理由から通常行われていないため、移植患者においても7歳を過ぎた場合は同様に接種されていない。しかし、移植患者における、百日咳罹患の際の重症度やワクチン接種に伴う副反応の報告はない。今回、百日咳に罹患した非血縁臍帯血移植後の思春期男児を経験したので報告する。

【症例】症例は、生後6ヵ月にMLL遺伝子再構成を認めない乳児白血病の診断を受け、化学療法で完全寛解が得られていた。しかし、7才時に骨髄再発し化学療法にて再寛解が得られた。10才時にHLA1抗原不一致の非血縁臍帯血移植をブスルファンを中心とした前処置で施行された。移植片対宿主病（GVHD）予防はシクロスポリン単独で行われたが、GVHDは認められなかったため移植後59日までに漸減、中止した。3系統の血液学的生着は移植後59日までに得られた。移植1年後より、ジフテリア、破傷風ワクチン接種を2回受け、2年後にはポリオ、麻疹ワクチンを受けたが、特に副作用は認められなかった。移植後31ヵ月に、不眠を伴う湿性咳嗽が1週間続いたため来院した。胸部レントゲンでは、やや肺気腫様の所見以外に特に異常を認めず、肺CTでも異常を認めなかった。血液検査所見でも、リンパ球が58%の白血球数増加（ $10.8 \times 10^9/L$ ）を認めた以外、異常所見を認めなかった。その後も7週間にわたり、不眠となる重症乾性咳嗽が続き、鎮咳薬、麻薬性鎮咳薬、気管支拡張剤、抗アレルギー剤の効果を認めなかった。またこの期間にセファロスポリン系およびクラリスロマイシンによる治療も、それぞれ5日間施行されたが咳嗽

の改善は認めなかった。各種ウイルス・細菌抗体価の検査を施行したところ、百日咳菌に対する抗体価の上昇のみが有意な所見であった。すなわち、咳嗽出現1週間で160倍であった百日咳山口株に対する凝集素価は、4週間後には640倍に上昇していた。このことから *Bordetella pertussis* の分離、同定は行っていなかったが、咳嗽の原因として百日咳感染が強く疑われた。

【考察】欧米での移植成功を受けて、1990年初頭から我が国においても臍帯血移植への感心が高まり、臍帯血を移植ソースとして用いた造血幹細胞移植はすでに2,000例に達し（臍帯血バンク、2004年11月現在）、近年増加傾向にある。臍帯血は抗原に未感作であるため、臍帯血移植患者では、成人の骨髄を移植された患者に比べ、更にワクチン接種の必要性が強調されている。

近年の百日咳ワクチンは、従来の不活化した菌体の含まれたワクチンと異なり精製されたワクチン（無細胞百日咳ワクチン：acellular pertussis vaccine）のため、副反応も軽減されたものとなったが、年長児における安全性に関するデータには乏しい。今回の臍帯血移植後の思春期男児における百日咳は、合併症こそ認められなかったが、その重症度および罹病期間は、幼少児における感染と同等であった。このことより、7歳を超えた移植患者でも、特に臍帯血移植後の場合は、精製した百日咳ワクチンを行った方が良いと考えられた。

【文献】 Suzuki N, Mizue N, Hori T, Hatakeyama N, Kudoh T, Tsutsumi H.
Pertussis in adolescence after unrelated cord blood transplantation.
Bone Marrow Transplantation 32:967,2003

小児生体肝移植後における生ワクチン接種について（第二報）

新庄 正宜（慶応義塾大学医学部小児科）

中山 哲夫（北里生命科学研究所 ウイルス感染制御Ⅰ）

昨年度、われわれは、肝移植後の生ワクチン接種基準と、実施した4症例16接種についての安全性と効果について報告した。副作用は認められず、抗体陽転率は麻疹、風疹、水痘において優れていたが、ムンプスにおいては劣っていた。今年度、若干の追加症例を加えて報告する。

【背景】

生体肝移植前にワクチンを実施する場合、接種期間が制限されること、移植後に免疫が減弱することが問題である。一方、移植後に実施する場合、長期に投与される免疫抑制剤により、ワクチン免疫の獲得が不良であること、逆に生ワクチンに含まれるウイルスによって感染する危険があることが問題となる。しかし患児は、登園・登校できるまで回復すると、流行性ウイルス疾患にさらされるため、その予防が必要である。

【方法】

先天性胆道閉鎖症で肝移植後の麻疹、風疹、水痘、ムンプス生ワクチン接種に際し、下記の基準に従った。

1. 移植後2年以上経過している。
2. 肝機能が落ち着いている。
3. 6ヶ月間、拒絶反応がない。
4. 6ヶ月間、ガンマグロブリンやステロイド剤を投与されていない。
5. 細胞性免疫能：リンパ球数やリンパ球幼弱化反応正常。液性免疫能：IgG>500 mg/dl。
6. タクロリムス、あるいはシクロスポリンの血中濃度が低い（各々トラフで<5、<100 ng/ml）。
7. 保護者がワクチンの重要性和副反応について十分理解し、同意書に署名している。

ワクチン株は、麻疹 AIK-C 株、風疹 TO-336 株、水痘岡株、ムンプス（鳥居株、最近は星野株）を使用した。実施にあたって、各疾患の抗体価（麻疹、風疹については主にHI抗体価、水痘、ムンプスについては主に IgG EIA 抗体価）が陰性の疾患に対して、1種類ずつ4週以上の間隔をおいて接種した。免疫獲得の有無を、ワクチン接種後1ヶ月以降後に判定した。

【結果】

昨年度報告分を含め、これまで合計6症例に対し、25接種（再接種含む）行った（平成16年秋まで）。抗体陽転率は、麻疹 100%（4/4）、風疹 100%（6/6）、水痘 83%（5/6）、ムンプス星野株 100%（2/2）、ムンプス鳥居 43%（3/7）であった。全25接種いずれにおいて、副反応は認められなかった。なお、ワクチン接種期間中に、上記4疾患に罹患した患者はいなかった。

【考察】

移植後の患者の状態、細胞性免疫能を加味した生ワクチン接種基準に従い、6症例に対し25接種が安全に行われた。免疫の獲得は、麻疹、風疹、水痘において良好であった。ムンプスにおいては、鳥居株で免疫の獲得が不良であったと報告したが、星野株では今のところ良好である。今後は抗体持続も視野に入れ、ワクチン株の選定、接種回数を定め、より適正で効果的な接種を検討してゆく方針である。

なお、以上の概要は FOURTH WORLD CONGRESS ON VACCINE AND IMMUNISATION（2004年9月30日 - 10月3日、つくば）においても発表した。

2005年（平成17年）3月26日（土）

ワクチン研究班 総会

ワクチン接種による免疫機能の変動と能動免疫獲得 —免疫機能に問題のある小児の場合における検討—

近藤 直実、篠田 紳司、青木美奈子、寺本貴英、
松井 永子、金子英雄（岐阜大学大学院医学研究科）

1. 目的

免疫不全の診断がなされている児であっても予防接種が必要となる場合がある。岐阜大学附属病院は岐阜県における3次予防接種機関であり、免疫機能低下を有する症例に対しても必要に応じて予防接種を慎重に行っている。これまで、免疫機能がどの程度まで保持されていれば予防接種を行い得るのか(安全性)、また、ワクチンの接種によってどの程度の能動免疫の獲得が得られるのか(有効性)を検討してきた^{1) 2)}が、ワクチン接種による免疫機能の変動、およびこれと能動免疫の獲得状況との関連性については、必ずしも明らかではない。そこで今回、我々はこの問題に関する知見を、免疫機能に問題のある小児の場合を通して、臨床的に得ることを目的とした。

2. 対象および方法

平成14年度および15年度研究報告書^{1) 2)}で対象とした、岐阜大学附属病院小児科アレルギー・免疫外来に受診中の免疫機能に問題のある小児5名(部分型DiGeorge症候群3名、乳児一過性低 γ -globulin血症2名)を今年度も継続して対象とした。

- (1) 症例1 Y. Y. (f) 平成11年11月4日生まれ 部分型DiGeorge症候群
3種混合・ポリオ・BCG・麻疹・風疹・インフルエンザの各ワクチン接種を実施。
- (2) 症例2 K. K. (m) 平成10年9月20日生まれ 部分型DiGeorge症候群
3種混合・BCG・麻疹・風疹・水痘・流行性耳下腺炎の各ワクチン接種を実施。
- (3) 症例3 S. M. (m) 平成11年10月18日生まれ 部分型DiGeorge症候群
3種混合・BCG・インフルエンザの各ワクチンを実施。
- (4) 症例4 Y. K. (f) 平成13年7月30日生まれ 乳児一過性低 γ -globulin血症
3種混合・ポリオ・BCG・麻疹・風疹の各ワクチンを実施。
- (5) 症例5 Y. T. (m) 平成12年4月25日生まれ 乳児一過性低 γ -globulin血症
3種混合・ポリオ・BCG・麻疹・風疹・インフルエンザの各ワクチンを実施。

これらの小児に対して、免疫機能評価関連の検査—すなわちTB細胞分画、免疫グロブリン、リンパ球幼若化反応を多数回にわたって経時的に行った。そして、ワクチン接種前後で特に近接して実施できた免疫機能評価関連検査の結果に着目し、その変動、獲得した抗体価レベル、それらの関連性等をretrospectiveに検討した。

3. 結果

部分型DiGeorge症候群3例に対して、3種混合ワクチンを接種した前後でのTB細胞分画の変動を図1に示した。症例1ではCD8のみ大きく増加し、症例2は変動が少なく、症例3ではCD3・4の増加とCD19の減少を認め、一定の傾向は認められなかった。

接種ワクチンの違いによるTB細胞分画の変動の差を図2に示した。左側は、症例1において、3種混合ワクチンおよびBCGワクチン接種前後でのTB細胞分画の変動を比較したグラフである。BCGワクチンを接種した場合は、CD3・4が増加し、CD8が減少するという、3種混合ワクチンとは対照的な結果であった。

右側は、症例2において、3種混合ワクチンおよび麻疹ワクチン接種前後でのTB細胞分画の変動を比較したグラフである。麻疹ワクチンを接種した場合は、CD3・4が減少し、CD19が増加するという、BCGワクチンとは対照的な結果であった。

乳児一過性低ガンマグロブリン血症2例に対して、3種混合ワクチンおよびBCGワクチンを連続して計4回接種した前後でのIgG抗体の変動を図3に示した。症例4は大きく増加し、症例5でも産生亢進傾向認められた。

能動免疫獲得の状況を表1に示した。症例2においては図1に示したごとく、3種混合ワクチンを接種した前後でのTB細胞分画の変動が少なく、3種混合ワクチンによって得られた百日咳に対する抗体価は、3症例中最も低値であった。症例3においては、3種混合ワクチンを接種した前後でのTB細胞分画の変動が大きく、十分な抗体価を獲得していた。症例4、症例5においては、免疫の獲得は良好と考えられた。

4. 考察

BCGワクチンがTh1/TH2バランスに影響を与えることが報告されているが、今回の検討で、ある程度免疫機能に問題のある小児であっても、各種ワクチンの接種により全般的な免疫機能の賦活化や抑制が起こることを確認できた。しかし免疫機能の変動と能動免疫獲得との間に一定の傾向を見出すまでには至らなかった。

今回の検討では、重篤な副反応と考えられる症状の出現は認められず、ワクチン接種後の抗体獲得は概ね充分と考えられる状況であり、今回検討したある程度の免疫機能低下を有する小児においては、予防接種の有効性は高いものと考えられた。

予防接種は、ある程度免疫機能に問題のある小児においても有用性を示し、免疫機能を少なからず修飾することが示唆された。今後さらに症例を増やして、免疫機能の変動と能動免疫獲得との関連性を検討していきたいと考えている。

5. 結語

- 1) ある程度の免疫機能低下を有する小児においても、各種ワクチンの接種により全般的な免疫機能の賦活化や抑制が起こる。

6. 文献

- 1) 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年度研究報告書 188-192, 2003
- 2) 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15年度研究報告書 329-332, 2004

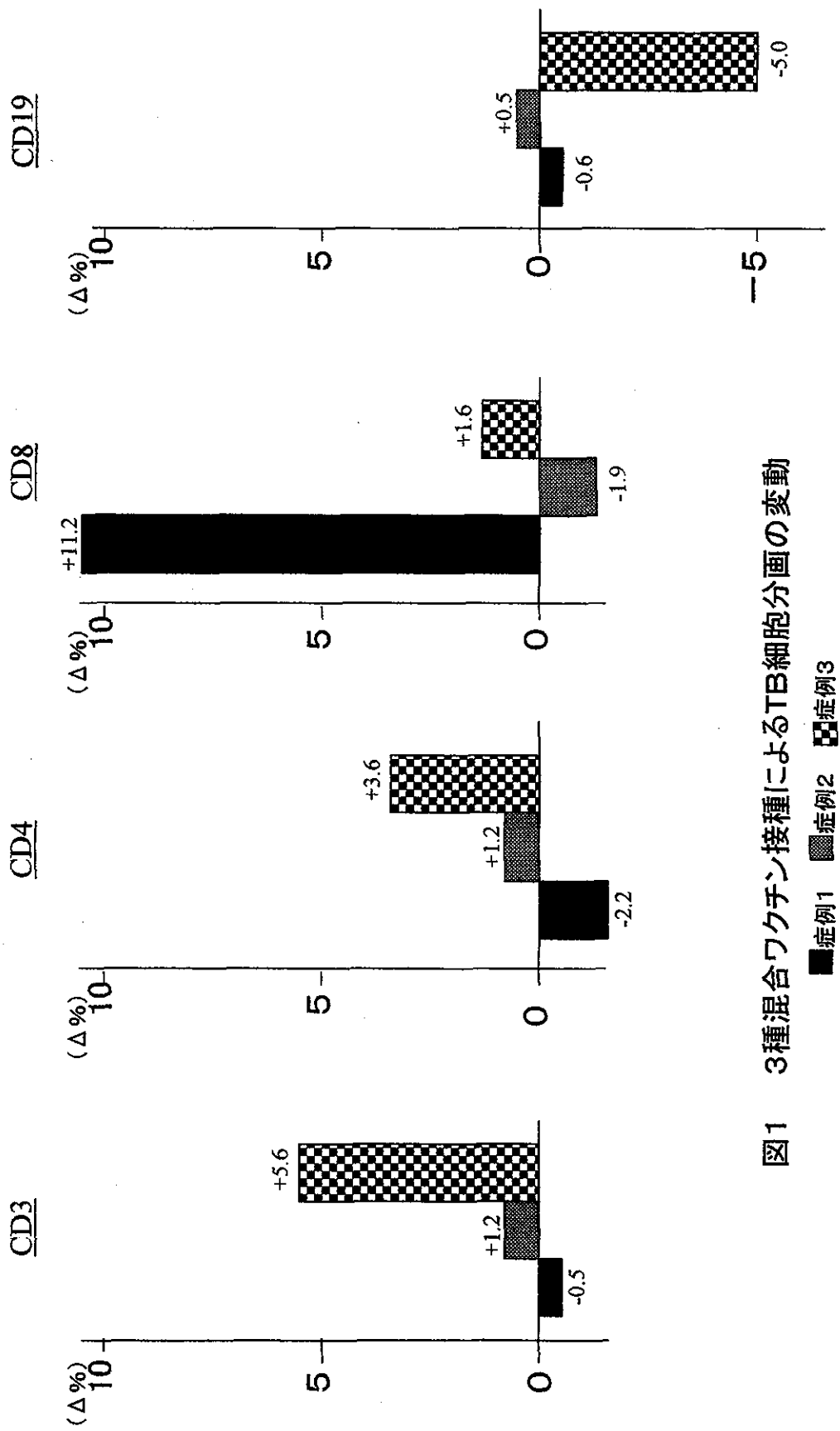
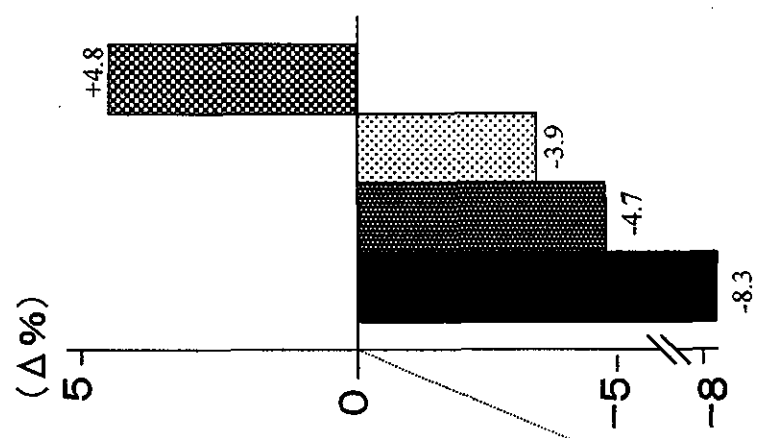


図1 3種混合ワクチン接種によるTB細胞分画の変動

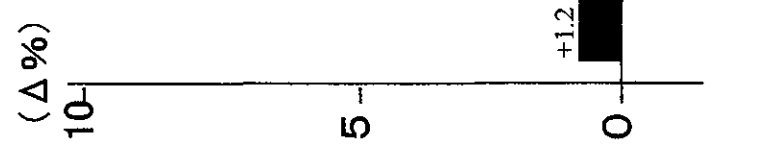
■ 症例1 ▨ 症例2 ▩ 症例3

症例2

麻疹

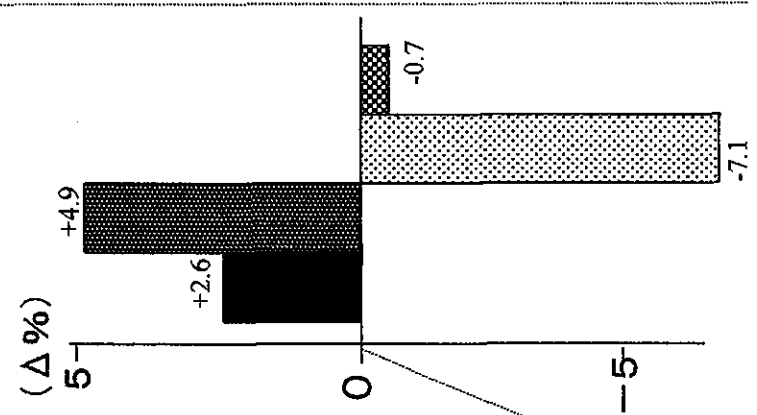


3種混合

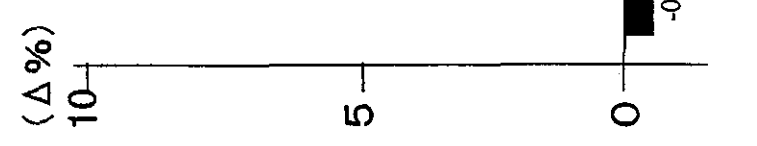


症例1

BCG



3種混合



■ CD3 ■ CD4 ■ CD8 ■ CD19

図2 接種ワクチンの違いによるTB細胞分画変動の差(部分型 DiGeorge 症候群)

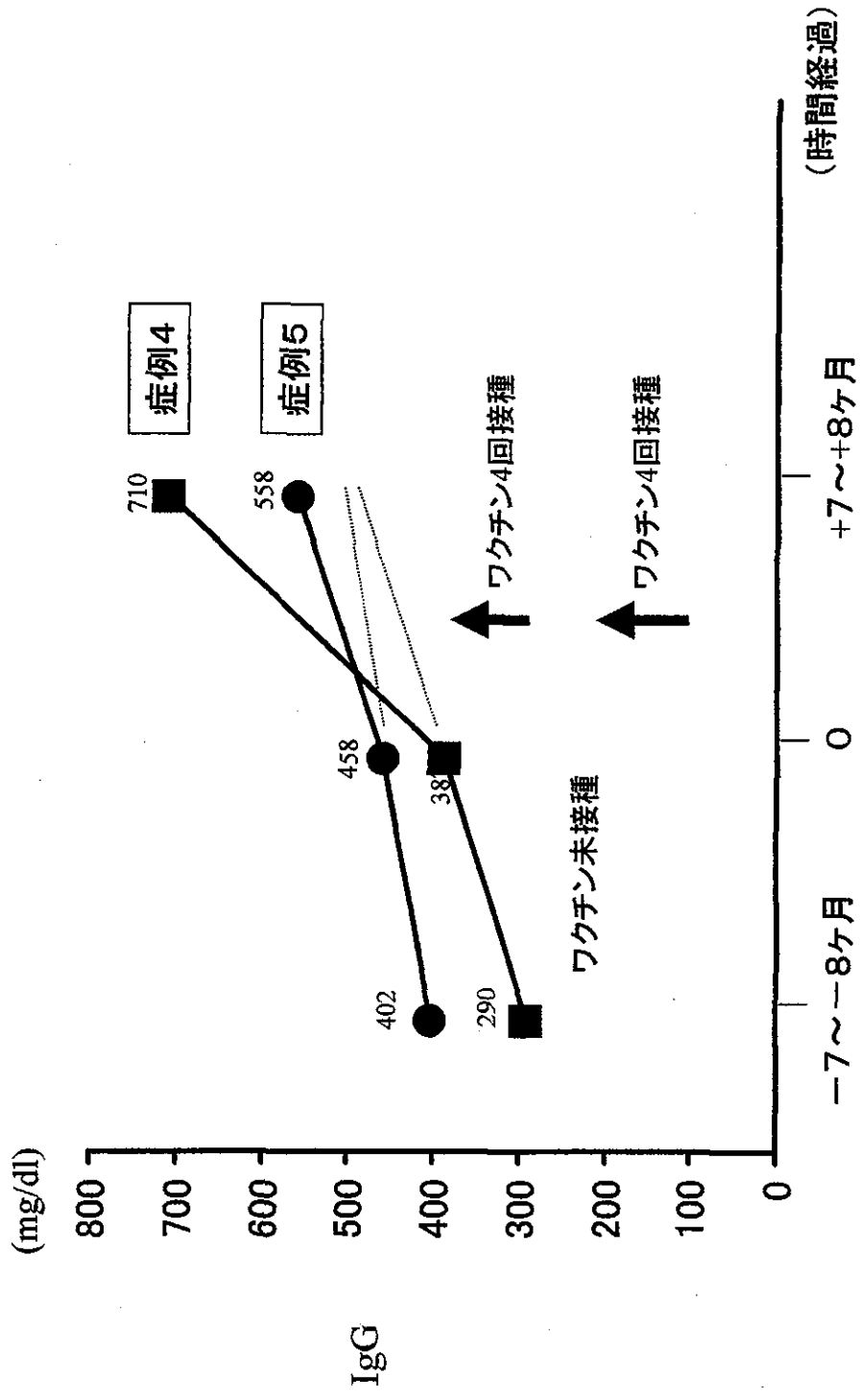


図3 ワクチン接種によるIgG産生の亢進(乳児一過性低 γ -globulin血症)

表1 各症例における能動免疫獲得

免疫獲得	症例1		症例2		症例3		症例4		症例5		
	測定値	再検査	測定値	再検査	測定値	再検査	測定値	再検査	測定値	再検査	
	初検査	再検査	初検査	再検査	初検査	再検査	初検査	再検査	初検査	再検査	
ジフテリア抗体	0.38		>2.50		> 2.50		1.63		0.31		0.01以上 IU/ml
破傷風抗体	0.30		5.84		> 7.00		1.09		0.20		0.16以上 IU/ml
百日咳 PT抗体	20	2	4	6	12		27		11		10未満 EU/ml
FHA抗体	>100	12	10	45	42		14		23		10未満 EU/ml
ポリオ1型(NT)	16	16					16		64		4未満 倍
ポリオ2型(NT)	128	128					32		64		4未満 倍
ポリオ3型(NT)	<4	<4					128		<4		4未満 倍
麻疹(HI)	64	16	<8				16		32		8未満 倍
麻疹-IgG	32	41.6	35				11		8.7		1.0未満 GI
風疹(HI)	64		64				256		64		8未満 倍
風疹-IgG	18.9		7.1				34.8		7.1		1.0未満 GI
ツベル	0 x 0	5 X 7	0 x 0	21 X 22			8 x 8		17 X 18		mm
クリン反応	(接種前)	(接種後)	(接種前)	(接種後)			(接種前)		(接種後)		

アレルギー児への予防接種状況のアンケート調査

鳥谷部真一、内山 聖（新潟大学医学部小児科）

【はじめに】

基礎疾患を持つ小児への予防接種はしばしば判断に苦慮する。基礎疾患を持つ小児で最も日常的に遭遇するのはアレルギーを持つ小児である。日本小児アレルギー学会の見解による予防接種基準（平成 15 年 5 月）、およびこの基準を反映したガイドラインによって、接種医の判断は以前よりも容易になった。しかし、実際の予防接種現場でこれらの基準がどの程度活用されているか、またこれらの基準だけでは判断がつきにくい場合に接種医がどのように対処しているか、について現状は不明である。以上の点を明らかにするため、新潟県内の小児科医を対象としてアンケート調査を行った。

【方法】

平成 16 年 12 月 1 日に新潟県内の小児科医 240 名を対象にアンケートを送付した。アンケート内容は、①接種医の背景（年齢、勤務形態など）、②実際に経験した予防接種後アレルギー症状、③皮膚反応の施行状況、④種々のアレルギー歴を持つ児や接種時にアレルギー症状を呈している児への対処の現状、などである。群間の比率の差の検定には χ^2 検定を用い、多群間の検定の補正には Bonferroni の方法を併用した。

【結果】

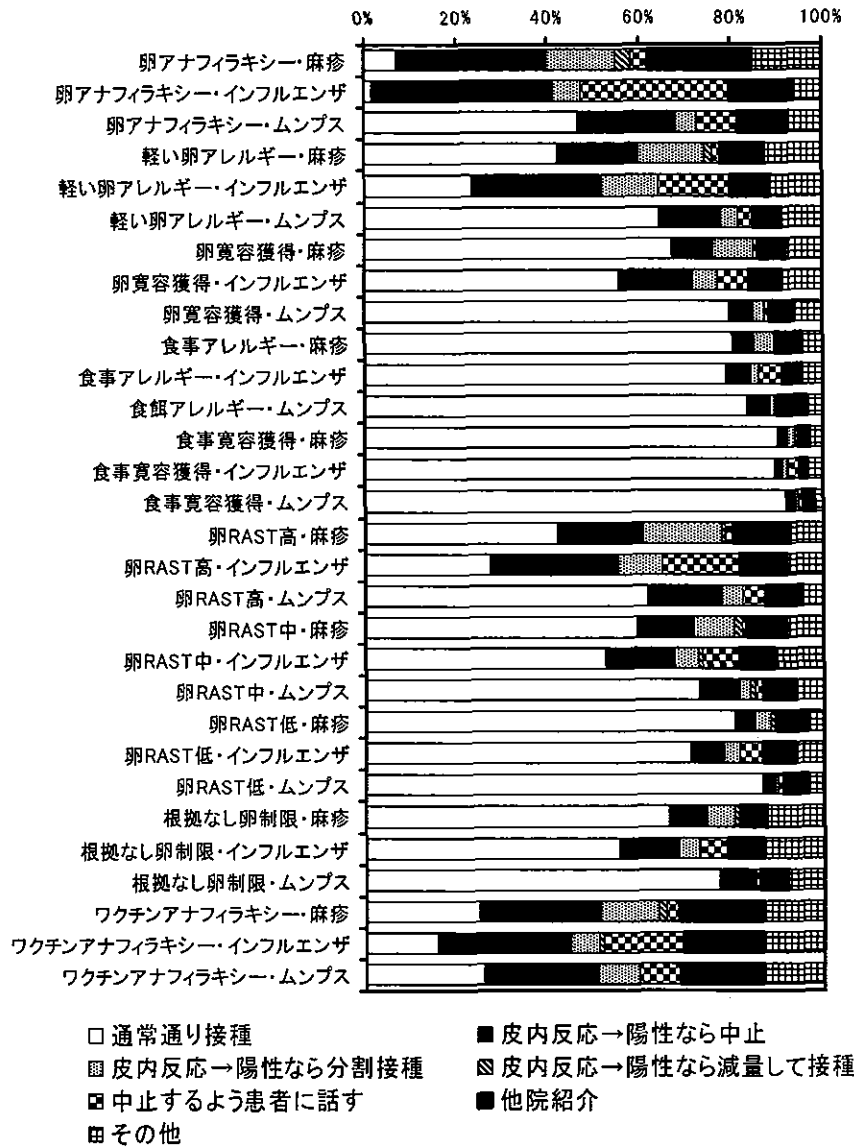
①接種医の背景： 1 月 15 日現在で、115 名 (47.9%) から回答があった。回答者の年齢は、20 歳台 7.0%、30 歳台 17.4%、40 歳台 31.3%、50 歳代 25.2%、60 歳以上 19.1% だった。勤務医は 54.8%、開業医は 43.5% だった。

②予防接種後のアレルギーの経験： 何らかのアレルギー反応を 25.7% の回答者が経験していた。ワクチン種別ではインフルエンザ 25.0%、麻疹 19.4%、三種混合ワクチン (DPT) 19.4% の順に多く、症状ではじんましん 66.7%、喘鳴 19.4% の順に多かった。予防接種副反応報告書はほとんどの例 (83.3%) で提出されていない。

③アレルギー児への皮膚反応の施行状況： 行っていない 38.6%、皮内反応を行っている 54.4%、プリックテストを行っている 1.8%、皮内反応とプリックテストの併用 3.5% だった。皮内反応を行っている回答者の中では、10 倍希釈液 0.02ml で行う 46.3%、10 倍希釈液 0.1ml で行う 18.5%、100 倍希釈液 0.05ml で行う 14.8%、の順に多かった。

④接種後の経過観察： 接種後すぐに帰宅させる 7.9%、アレルギーの有無にかかわらず医療機関内で経過を観察 70.2%、アレルギー児のみ観察 15.8% だった。観察時間は、全ての被接種児を観察する回答者では 7 分から 45 分 (平均 25.0 分)、アレルギー児のみ観察する回答者では 20 分から 60 分 (平均 29.5 分) だった。

表 具体的な状況における対処



種々の状況下で各種ワクチンを接種する場合に、接種医がどう対処しているかについて、回答の内訳を示した。図中の略語は以下の通り。「卵アナフィラキシー」は、卵摂取によるアナフィラキシーの既往があり現在も制限食を行っている場合。「軽い卵アレルギー」は、卵摂取でじんましん程度の軽微な症状を呈した既往があり、食事制限を行っている場合。「卵寛容獲得」は、過去には卵アレルギー（アナフィラキシーを含む）の既往があるが、現在は摂取しても問題がない場合。「食事アレルギー」は、卵以外の食事アレルギーがあり食事制限をしている場合。「食事寛容獲得」は、過去に卵以外の制限食を行ったが、現在は食餌性制限がない場合。「卵 RAST 高」は、卵摂取でアレルギー症状は現れないが、卵白 RAST スコアが 5 から 6。「卵 RAST 中」は同じくスコア 3 から 4。「卵 RAST 低」は同じくスコア 2。「根拠なし卵制限」は、卵摂取後アレルギー反応や RAST 検査値異常などの根拠がないのにも関わらず家人の判断で卵摂取を止めている場合。「ワクチンアナフィラキシー」は、当該ワクチン以外のワクチン接種でアレルギー反応（アナフィラキシー）を起こした既往がある場合。

⑤各種のアレルギーを持つ児への接種状況：喘息児に慎重に接種するという回答者は38.9%で、ワクチン種はインフルエンザ 32.7%、麻疹 25.7%の順に多かった。喘息児でどの程度の症状を呈していたら接種を中止するかについては、軽い咳嗽のみでも中止 5.3%、咳き込みはあるが喘鳴なしで中止 45.1%、喘鳴はあるが呼吸困難なし(小発作以上)で中止 92.9%、呼吸困難(中発作以上)で中止 99.1%だった。アトピー性皮膚炎の児に慎重に接種すると回答したのは38.1%で、インフルエンザ 33.6%、麻疹 30.1%の順に多かった。卵アレルギーの児へ慎重に接種すると回答したのは95.6%である、インフルエンザ92.0%、麻疹67.3%、ムンプス17.7%の順に多かった。その他、具体的な状況を設定した質問への回答を表に示す。また、過去に予防接種後アレルギー反応を経験したことがある回答者は、そうでない人と比べて、軽微な卵アレルギー児にインフルエンザワクチンを接種する場合でも皮膚反応を頻用していた。また回答者が若いほど、皮膚反応を行う傾向がみられた。

⑥DPT 後の局所反応への対処：DPT 接種後に前腕までの腫脹が出現した場合、それ以降のDPT 接種については、通常通り行っている 57.1%、接種量を減量 18.8%、接種回数を減らす 10.7%だった。

【考案】

今回の結果と、海外の予防接種ガイドライン、例えば Red Book 等とを比較すると、最も顕著な違いは麻疹ワクチンへの対応であった。Red Book では、卵に対する重度のアレルギーがある場合でも麻疹・ムンプスワクチンでアナフィラキシーを起こす危険は少なく、またその発生は皮膚反応でも予見できない(皮膚反応は不用である)、としている。この対応方針は日本小児アレルギー学会の見解でも引用されているが、これに従うかどうかは明示されていない。現実には、多くの接種医がこの方針よりも慎重に対応し、皮膚反応を用いているという結果になった。しかも、皮膚反応後の対応にも接種医毎の個人差が大きかった。現行の接種基準よりも踏み込んだマニュアルが必要であると考えられる。

接種医が判断に苦慮している様子は、アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種でも認められた。すなわち、インフルエンザワクチンでは接種の可否に迷う場合、接種自体を中止する回答者が多かった。例えば、卵によるアナフィラキシー経験者で皮膚反応陽性の場合、中止を勧めるという回答が 32.7%にも上った。このことは、インフルエンザワクチンによって患者が受ける利益が、接種に伴うリスクを上回るものではないと判断しているものと考えられる。ただし、接種医が推測するリスクは必ずしも根拠あるものとは言えない。接種医の混乱は、軽微な喘息症状を呈している児への接種基準、DPT 接種後の顕著な局所腫脹へのその後の対応にも現れていた。

以上、現行の予防接種の接種基準では判断がつきにくい状況下での接種における、接種医の困惑をうかがわせる結果となった。現行の接種基準の周知を計るとともに、接種医の不安を払拭するような詳細なマニュアルが必要であると考えられる。

卵アレルギーがある小児への麻疹ワクチンの接種

国富 泰二・吉田 桃（岡山赤十字病院 小児科）

はじめに

1994年の予防接種ガイドラインでは、卵アレルギーのある小児への麻疹ワクチンの接種について、接種前にワクチン希釈液を用いた皮内反応でのチェックが勧められていた。しかし、皮内反応は煩雑であり、もっと簡単な方法はないかと考えた。卵アレルギーを有する小児において、卵の除去食を中止し、卵の摂取を再開する場合の卵に対するRASTスコアを参考にして¹⁾、スコア2以下は安全、スコア3は注意することとして、ワクチン液の1/10量と9/10量とに2分割して接種した。

対象

卵アレルギーの小児20例を対象とした（表）。年齢は平均2歳1月（ $m \pm I S D = 1$ 歳4月）。男児9例、女児11例。完全除去食中が3例、不完全除去食中が17例であった。卵白に対するRASTスコアは平均2.1（ $m \pm I S D = 0.9$ ）であった。アトピー性皮膚炎を合併していたのが11例であった。

方法と結果

卵アレルギーのある小児の中で、卵に対するRASTスコア2～3の小児を対象として、まず麻疹ワクチンの0.05mlを接種し、約20分後にアレルギー反応が認められないことを観察した後、残りの0.45mlを追加接種した。その結果、追加後約30分してもアレルギー反応は1例も認められなかった。

考察

1994年の予防接種ガイドラインでは、卵アレルギーのある小児に麻疹ワクチンを接種する場合には、皮内反応でチェックすることとされていた。しかし、皮膚反応を行なうことは煩雑で、小児への負担も大きいので、卵アレルギーの小児において、卵の除去食後に卵の摂食を再開する規準を参考として、RASTスコア2～3の小児を対象として、麻疹ワクチンを0.05mlと0.45mlの2回に分けて、安全に接種できた。ところが、2003年12月に改訂された予防接種ガイドラインでは²⁾、米国の扱いを紹介する形で、「卵摂取後のアナフィラキシー既往のある小児の場合は、皮膚テストを行なってもよい。」とされたので、今後はRASTスコア4～6の小児にも2分割して接種したい。

文献

- 1) 宇理須厚雄：鶏卵アレルギーの診断と予後予知. アレルギー科 9：80-88, 2000
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課・監修:予防接種ガイドライン. 予防接種リサーチセンター, 42-43, 2003

表 卵アレルギーを有する小児の卵白RASTスコア

症例	年齢	性別	卵白除去食	IgE	卵白スコア	アトピー
1	6歳 5月	男	不完全		1	+
2	3歳 0月	女	不完全		2	-
3	1歳 4月	女	完全		2	-
4	1歳 1月	男	完全		1	+
5	4歳 10月	女	不完全	3 4 2	4	+
6	1歳 2月	男	不完全	1 5 2	3	+
7	1歳 5月	女	不完全		2	+
8	2歳 10月	女	不完全	9	0	-
9	1歳 7月	女	不完全	1 9 1	3	-
10	1歳 10月	女	不完全		2	+
11	1歳 8月	男	不完全	3 1	2	-
12	1歳 2月	女	不完全	1 8	2	-
13	1歳 2月	男	不完全	1 5	1	+
14	2歳 0月	男	不完全	1 8	3	+
15	1歳 1月	男	不完全	1 1 3	3	+
16	1歳 8月	女	不完全	5 0 9	2	-
17	2歳 9月	女	不完全	2 2 2	2	+
18	1歳 5月	女	完全	6 1	2	-
19	1歳 10月	男	不完全	2 2 1	2	+
20	1歳 6月	男	不完全		3	-
平均	2歳1月 (±1歳4月)				2.1 (±0.9)	

当院における小児百日咳の現状

西村 直子、安 在根、渡辺 直子、武藤太一朗

斉藤 明子、菅田 健、尾崎 隆男（愛知県厚生連昭和病院小児科）

【はじめに】百日咳は百日咳菌 (*Bordetella pertussis*) によってひきおこされる急性呼吸器感染症である。DPT ワクチンの普及により百日咳患者数は減少したものの、わが国における年間罹患数は 15,000 人と推計されている。死亡例の報告もあり、現在もなお注意すべき感染症といえる。今回我々は当小児科における百日咳の現状を調査したので報告する。

【対象と方法】

1) 対象

平成 10 年 1 月～16 年 12 月の 7 年間に、当科において百日咳と診断された 29 例について検討した。

2) 百日咳の診断基準

百日咳が疑われるような咳嗽または呼吸障害があるもののうち、百日咳菌の分離、ペア血清で百日咳凝集価（山口株）の陽転または 4 倍以上の上昇、シングル血清で百日咳凝集価（山口株）が 40 倍以上、確定百日咳患者との濃厚接触の 4 項目の 1 項目以上満たしたものとした。

3) 百日咳菌の分離同定法

分離用検体は鼻腔拭い液とし、分離用の培地はチャコール寒天培地 (Oxoid) に羊脱線維血液を 10% の割合に加え、選択的分離のためにセファレキシンを添加したものをを用いた。半球状に隆起した真珠様のコロニーを釣菌し、グラム陰性小桿菌、オキシダーゼ試験陽性および百日咳 I 相菌免疫血清（デンカ生研）凝集陽性のものを百日咳菌と同定した。

【結果】

1) 年間患者数（図 1）

年間患者数は、平成 10～14 年は年間 0～2 例、15 年 7 例、16 年 17 例であった。この 2 年間に症例数の増加を認めた。

2) 年齢別患者数（図 2）

年齢は日齢 20～14.7 歳（平均 3.0 歳）であった。1 歳未満は 14 例と 48% を占め、全例が入院治療を要し、その中の 6 例は 3 カ月未満であった。

3) 臨床所見（表）

27 例に培養検査を行い、12 例（44%）から百日咳菌が分離できた。同胞例を 5 組 12 例（41%）に認めた。白血球数は 6,700～34,500/ μ l、リンパ球数は 2,345～23,226/ μ l であった。激しい咳の持続期間（死亡例を除く）は 14～67 日間（平均 28 日間）、入院症例は 21 例（72%）、入院日数（死亡例を除く）は 5～31 日（平均 11 日）であった。入院例の 67%（14/21）が 1 歳未満児であり、日齢 55 の男児は肺炎を合併し死亡した。DPT ワクチン未接種が 23 例（79%）で、1 歳未満児は 13/14（93%）が未接種であった。既接種 6 例の内訳は、I 期 2 回 1 例、I 期 3 回 3 例、I 期 4 回接種 2 例であった。

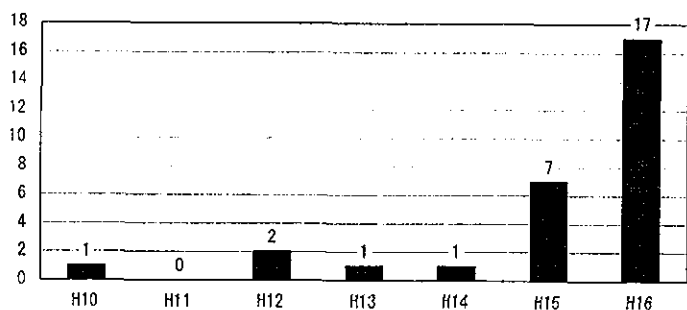


図1 年間百日咳患者数

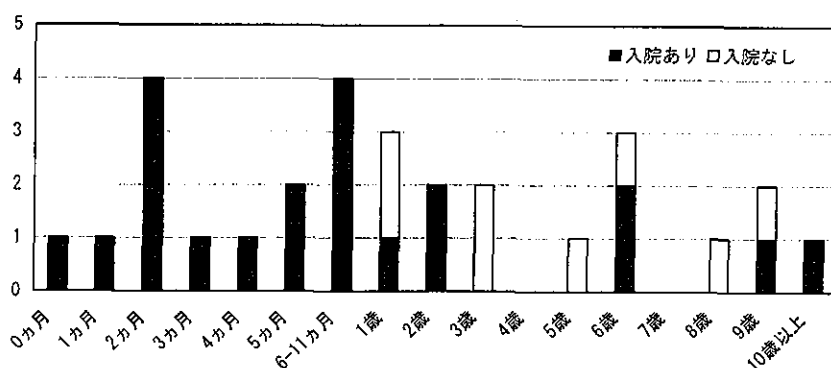


図2 年齢別百日咳患者数

【考察】現在わが国では、生後3ヵ月から無菌体百日咳ワクチンの接種が行われている。愛知県江南市における平成14年度予防接種調査では、1歳6ヵ月児健診受診者の90.7%が第1期3回接種を終了しており、1歳6ヵ月時点でのワクチン接種率は低くはなかった。しかし、1歳未満児は13/14(93%)がワクチン未接種であり、死亡例を含む6例は定期接種年齢に満たない3ヵ月未満児であった。重篤な乳児百日咳を予防するためには、接種年齢(生後3ヵ月)に達した後できるだけ早期のDPTワクチン接種率を向上させるとともに、接種年齢の引き下げや年長児に対する追加接種など、ワクチン接種スケジュールの再検討も必要と思われた。

【まとめ】

- 1) 平成10～16年の7年間に、29例(日齢20～14.7歳:平均3.0歳)が百日咳と診断され、平成15、16年の2年間に症例数の増加を認めた。
- 2) 培養検査を行った27例中12例(44%)から百日咳菌が分離できた。
- 3) 1歳未満児は14例(48%)、全例が入院治療を要し、肺炎を合併した1例(日齢55・男児)が死亡した。
- 4) 23例(79%)がDPTワクチン未接種であり、接種年齢に達した後できるだけ早期のDPTワクチン接種率を向上させる必要がある。

表 百日咳患者の一覧

発症年月	年齢	百日咳菌分離	百日咳患者接触	白血球数 [*] (/μl) (咳嗽出現後日数, リンパ球)	ワクチン歴	百日咳抗体 (咳嗽出現後日数)	入院	転帰
H10.8	2ヵ月	+	-	12,500 (5日, 86%)	-	東浜 <10(5日)→×20(12日) 山口 <10(5日)→×20(12日)	+	治癒
H12.3	2歳	+	-	27,600 (19日, 83%)	-	東浜×40(19日)→×160(28日) 山口×40(19日)→×160(28日)	+	治癒
H12.11	6ヵ月	+	-	20,500 (11日, 54%)	-	東浜×20(11日)→×20(18日) 山口×20(11日)→×20(18日)	+	治癒
H13.9	5ヵ月	+	-	34,500 (15日, 67%)	-	東浜×20(15日)→×40(22日) 山口×160(15日)→×640(22日)	+	治癒
H14.11	20日	-	-	29,400 (18日, 79%)	-	東浜×40(18日)→×80(25日) 山口×160(18日)→×320(25日)	+	治癒
H15.2	14歳	ND	-	22,700 (19日, 15%)	-	東浜×1280(19日)→×1280(25日) 山口×1280(19日)→×1280(25日)	+	治癒
H15.3	6歳	+	+	19,700 (22日, 67%)	-	東浜 <10(4日)→×40(27日) 山口×10(4日)→×80(27日)	+	治癒
H15.8	5ヵ月	-	-	20,800 (16日, 77%)	-	東浜 <10(42日) 山口×10(42日)	+	治癒
H15.8	1歳	+	+	19,800 (11日, 62%)	-	ND	-	治癒
H15.11	1歳	+	-	12,200 (25日, 67%)	I期3回	東浜×160(14日)→×160(25日) 山口×1280(14日)→×1280(25日)	-	治癒
H15.12	2ヵ月	-	+	9,900 (8日, 75%)	-	東浜×40(8日)→×40(20日) 山口×80(8日)→×320(20日)	+	治癒
H15.12	2歳	-	+	29,800 (15日, 63%)	-	東浜 <10(15日)→<10(22日) 山口×10(15日)→×10(22日)	+	治癒
H16.1	5歳	-	-	11,000 (25日, 41%)	-	東浜×160(25日)→×320(39日) 山口×40(25日)→×80(39日)	-	治癒
H16.1	55日	+	+	25,200 (2日, 63%)	-	東浜×40(2日) 山口 <10(2日)	+	死亡
H16.1	8歳	-	+	6,700 (7日, 35%)	-	東浜×20(7日)→×160(21日) 山口×20(7日)→×80(21日)	-	治癒
H16.3	8ヵ月	-	+	20,600 (18日, 66%)	-	東浜 <10(18日)→×10(25日) 山口 <10(18日)→×10(25日)	+	治癒
H16.3	3歳	-	-	10,300 (34日, 34%)	-	東浜×80(34日)→×20(67日) 山口×160(34日)→×80(67日)	-	治癒
H16.3	6歳	-	+	20,600 (34日, 66%)	-	東浜×40(34日)→×20(62日) 山口×80(34日)→×20(62日)	-	治癒
H16.4	2ヵ月	-	-	7,100 (3日, 77%)	-	東浜 <10(3日)→<10(11日) 山口 <10(3日)→×40(11日)	+	治癒
H16.8	9歳	-	-	6,800 (22日, 50%)	I期追加	東浜×1280(14日)→×1280(22日) 山口×1280(14日)→×1280(22日)	+	治癒
H16.8	6歳	-	+	8,400 (9日, 41%)	I期追加	東浜×40(6日)→×80(9日) 山口 <10(6日)→×10(9日)	+	治癒
H16.8	4ヵ月	+	+	21,500 (6日, 74%)	-	東浜×40(6日)→×40(31日) 山口 <10(6日)→×40(31日)	+	治癒
H16.8	9歳	-	-	9,500 (35日, 31%)	I期3回	東浜×10(35日) 山口×160(35日)	-	治癒
H16.8	3ヵ月	+	+	12,100 (31日, 81%)	-	東浜×10(4日)→×20(24日) 山口×10(4日)→×40(24日)	+	治癒
H16.8	1歳	ND	-	13,600 (26日, 68%)	I期2回	東浜×80(9日) 山口×160(9日)	+	治癒
H16.8	11ヵ月	+	+	10,300 (20日, 80%)	I期3回	東浜×40(13日)→×80(20日) 山口×80(13日)→×160(20日)	+	治癒
H16.9	6ヵ月	-	-	20,700 (9日, 67%)	-	東浜 <10(9日)→<10(15日) 山口 <10(9日)→×20(15日)	+	治癒
H16.9	2ヵ月	+	-	14,400 (5日, 75%)	-	東浜×20(5日)→×40(20日) 山口×40(5日)→×160(20日)	+	治癒
H16.9	3歳	-	-	21,200 (15日, 79%)	-	東浜×80(15日) 山口×1280(15日)	-	治癒

* 経過中の最大値、ND: 検査未施行

インフルエンザ感染症の HI 抗体とワクチン接種の効果

高平 好美 (浜松市 高平内科)

はじめに

インフルエンザ感染防禦抗体は一般に 40 倍レベルと言われるが¹⁾、実際の感染者の HI を測定してみると一線では決められない症例も多い。

今回、2003/2004 シーズンの当院におけるインフルエンザ確定診断 140 例 (A 香港型 136 例、B 型 4 例) を対象に HI 抗体価の変化およびワクチン接種の影響について検討した。(図 1)

対象

2003/2004 シーズン中にインフルエンザと確定診断した 140 例を研究対象とした。対象の年齢分布は、10 歳から 19 歳が、48 症例で最も多かった。140 例中ペア血清で HI 抗体価を測定した 53 例では、抗体価上昇群 41 例の平均年齢は 34.3 歳、抗体価非上昇群 12 例の平均年齢は 38.8 歳であり、2 回採血は小児では難しくほとんど成人であった。

結果

(I) インフルエンザ感染者の HI 抗体について

表 1 - (I) 140 症例中ペア血清が得られた 53 症例において 41 症例 (77.4%) が抗体上昇を示した。2002/2003 シーズン、A 香港型感染 31 症例の抗体上昇は 24 症例 (77.4%) と一致した²⁾。A 香港型/パナマ (ワクチン株) に対して抗体上昇し、回復期血清 HI 価の平均 534.2 であった。しかし、A 香港型分離株の HI 価は 80 倍で、2002/2003 シーズンの結果と異なっていた。

B 型は 2 例のみで言及できないが、2002/2003 シーズンの 20 症例では 55% が主に分離株に上昇していた²⁾。

表 1 - (II) HI 抗体上昇の見られなかった 12 症例 (22.6%) について、8 症例が HI 初期抗体 80 倍以上で頭打ち現象により、抗体が非上昇であった。その中の 5 例はワクチン接種、4 症例は HI 抗体不応答で 10 倍以下であった。

表 1 - (III) A 香港罹患者の初診時の HI ≥ 40 が 32 / 51 症例 (62.7%) にみられた。これは 2002/2003 シーズンと大きく異なっていた。

表 2 HI 抗体を測定したワクチン接種後罹患例は、11/ 51 症例であり、抗体上昇の 6 例と抗体上昇のみられなかった 5 例に分かれた。*10 はワクチン接種 2 日後に罹患し、初診時 HI 抗体は 10 倍である。抗体上昇のみられなかった 5 症例は初診時 HI 抗体が高く、頭打ち現象が考えられた。

表 3 抗原原罪説症例

No 31, 10 は A 香港型に感染して A ソ連型の抗体も上昇している。Francis の抗原原罪説によって説明される。2002/2003 シーズンでは AH3 抗体上昇は、24 例でその中の 3 例に AH1 抗体の上昇がみられた²⁾。

(II) ワクチン接種の効果について

抗インフルエンザ薬使用の中で、ワクチンの効果を判定することは困難である。2000/2001 シーズンで初めて A 型インフルエンザにアマンタジンを使用して、その効果が印象的であった。抗インフルエンザ薬 NA 阻害剤の登場とマクロライドとの併用も試みた。抗インフルエンザ薬の併用等種々の組み合わせでこの 5 年間続けていた結果を表 4 に示した。

表 4 ワクチン接種者の感染と抗インフルエンザ薬

ワクチン接種者の感染率は表に示した 2 シーズンは共に 11% 台で計 40 症例について臨床的にワクチン接種の効果を検討した。

抗インフルエンザ薬の効果は過去 5 年に及ぶ成績から示したものである^{3) 4)}。

ワクチン接種者の年齢、基礎疾患の有無、抗インフルエンザ薬の選択、治療開始時間が関与して効果判定は複雑である。

表5 2002/2003 シーズン、ワクチン接種後の A 香港患者の解熱時間等で効果は認められなかった。その要因は基礎疾患と年齢が考えられるが、参考までに 14 症例の臨床所見を呈示した。

表6 2002/2003 シーズン、ワクチン接種後の B 型患者の解熱時間は優位に短く、有効性を認めた。B 型のワクチン接種者の年齢は最も若い。10 症例の臨床像を呈示した。

表7 2002/2003 シーズン、ワクチン接種群、非接種群の比較

非接種群の抗インフルエンザ薬 4 群の解熱時間と 2 日後のキット陽性率、薬価等を考慮すると有用性は $a > b > c \approx d$ の順になる。接種の効果は年齢、合併症、治療開始時間等の要因によって A 香港型はワクチン効果を認めない。

しかし B 型は接種患者の年齢も若く、解熱時間は、非接種群よりも 7.6 時間も短く有効性を認めた。

表8 2003/2004 シーズン、ワクチン接種後の A 香港型患者

No 1 は最後に症例提示する再感染と考えられる症例である。ザナミビル使用の症例は、解熱時間が長い傾向を認める。No 15 はオセルタミビルの使用で解熱時間がやや長く、例外的な症例である。平均するとワクチン効果も示唆される。

表9 2003/2004 シーズン、ワクチン接種群、非接種群の比較

非接種群のオセルタミビル 75mg、アマンタジン 100mg が解熱時間、2 日後キット陽性率、薬価等で有用である。ワクチン接種後においては a e は更に解熱時間が短縮している。ワクチンの効果は先に述べたように種々の因子が関与して解析が難しい。

図2 症例提示

17 歳男性 インフルエンザ A 香港型、再感染と考えられる症例である。初診は 1 月 16 日、症状は発熱 38.5℃、咳、鼻汁あり、オセルタミビル 75mg とアマンタジン 100mg 投与し、翌日から 2 日間、センター試験を受験し、解熱時間が 48 時間もかかったのは本人が受験とその対応で安静がとれなかった。しかし、HI 価は 160 から 640 倍に上昇し、ワクチン接種も関与している。HI 価 640 倍の 2 月 3 日に再度高熱で来院し、キットが陰性で抗ウイルス剤は投与しなかった。このキット陰性について参考文献を検索した⁵⁾

当症例はワクチン接種と再感染時の HI 価 640 倍に上昇し、両者にて迅速キットが陰性になったと推定された。本症例は AH3 の分離と確認の為に PCR 検査を再度行い、1 月 16 日と 2 月 3 日共に陽性であった。同シーズン中に同一亜型の感染例の報告は見当たらず、貴重な一症例と考えられる。

謝辞

ウイルスの分離、PCR 検査と感染者 HI 抗体の測定で御協力いただいたデンカ生研 (株) に感謝いたします。

文献

- 1) 柏木征三郎他、インフルエンザワクチン 2 回接種による HI 抗体価の年齢別上昇、インフルエンザ、3 (4) : 65-70, 2002
- 2) 高平好美他、A 香港型、B 型インフルエンザの抗ウイルス薬の効果と抗体産生、日本医事新報 No 4155: 41-47, 2003-
- 3) 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
- 4) 高平好美他、インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬・マクロライド併用の臨床効果 日本医事新報 No4123: 20-24, 2003
- 5) 西村秀一、質疑応答の解説 日本医事新報 No 4087: 91-92, 2002