

図1 2003/2004シーズン インフルエンザ確定診断 (140症例)

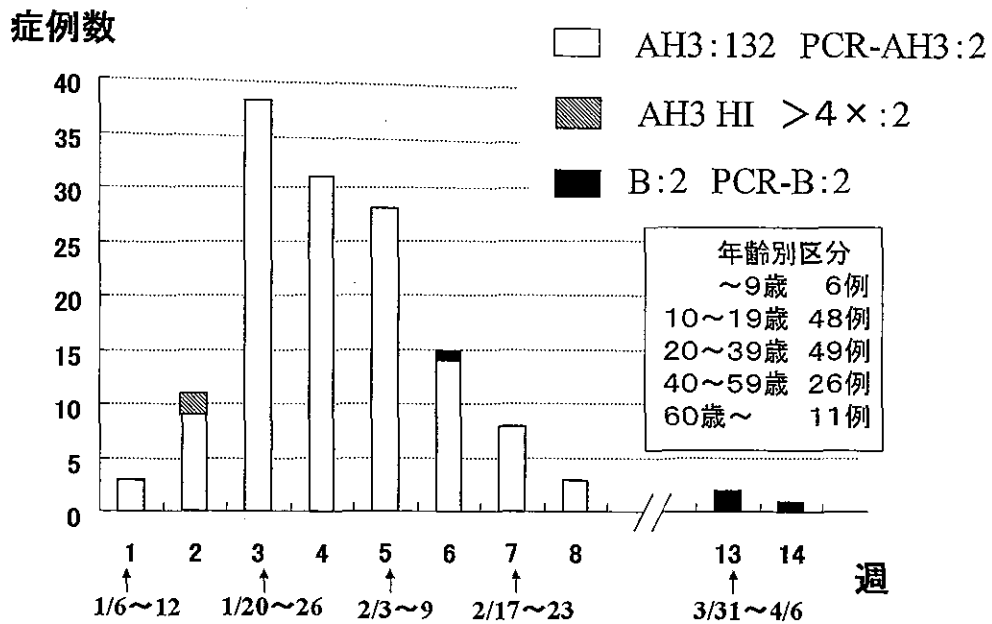


表1 2003/2004シーズン HI抗体について

I 抗体上昇は53症例中41症例 (77.35%)、平均年齢34.3歳

A香港51症例中39症例 (76.4%) 抗体上昇

AH3 / パナマ(ワクチン株) 31症例 回復期血清HI価 平均543.2

AH3 / 分離株 8症例 回復期血清HI価 平均80

B / 山東(ワクチン株) 1症例 回復期血清HI価 80

B / 分離株 1症例 回復期血清HI価 40

II HI抗体上昇の見られなかった症例12例 (22.6%) 平均年齢38.8歳

8症例がHI初期抗体が80倍以上で頭打ち現象で抗体の非上昇

その中の5例はワクチン接種、 4症例がHI抗体不応答で ≤ 10

III A香港罹患患者の初診時HI価 ≥ 40 が 32/51 症例 (62.7%)

感染防禦抗体の有無をHI価 ≥ 40 で決めることは出来ない。

表2 HI抗体を測定したワクチン接種後罹患例（11/51例）

抗体上昇	NO	年齢・性	培養結果 (PCR)	採血日	HI試験					ワクチン
					ワクチン株			分離株		
					A香港 A/ハノイ(AH3)	Aノ連 A/ニューカド(AH1)	B/山東	AH3(A香港)	B	
あり	*10	52F	AH3	1/19 2/14	40 160	40 >1280	<10 <10	10 10	<10 10	H16.1.16
	9	17M	AH3 (AH3)	1/16 2/3	80 320	320 320	20 20	10 20	80 80	H15.12.5 H16.1.10
	13	40F	AH3	1/20 2/5	80 640	40 80	10 20	10 80	10 20	H15.11.21
	22	16F	AH3	1/26 2/13	320 320	320 160	10 10	10 40	160 160	H14.11、12月 H15.12.8
	37	69F	AH3	2/9 2/23	80 640	160 160	10 10	10 20	10 10	H15.11.25
	40	15M	AH3	2/24 3/13	>1280 >1280	320 320	10 10	10 80	80 80	H15.12
	なし	2	16F	AH3	1/21 2/10	640 640	640 640	<10 <10	10 20	80 80
3	16M	AH3	1/20 2/3	640 640	320 320	20 20	10 20	160 160	H15.12.14	
7	27F	AH3	1/30 2/17	160 160	20 40	160 80	<10 <10	40 40	H15.11	
9	64M	AH3	2/10 2/24	80 80	160 160	<10 10	10 10	<10 <10	H15.12.13	
10	63F	AH3	2/12 3/3	160 160	40 40	<10 <10	<10 20	<10 <10	H15.12.13	

*No10は、ワクチン接種1月16日、初診1月19日で、AH3のHI:10倍、その他の症例は、すべて初診時HI:80倍以上で、抗体上昇のみられなかった5例は、頭打ち現象と考えられる。

表3 抗原原罪説症例  抗体上昇

No	年齢・性別	培養結果 (PCR)	採血日	HI試験					備考
				ワクチン株			分離株		
				A香港 A/ハノイ(AH3)	Aノ連 A/ニューカド(AH1)	B/山東	AH3(A香港)	B	
31	52M	AH3	2/9	40	80	10	<10	20	
			2/28	>1280	320	10	10	20	
10	52F	AH3	1/19	10	40	<10	10	<10	ワクチンH16.1.16
			2/14	160	>1280	<10	10	10	

2002/2003シーズンAH3抗体上昇は、24例で、その中の3例にAH1抗体上昇がみられた。
これは、Francisの抗原原罪説で説明される。

表4 ワクチン接種者の感染40例と抗インフルエンザ薬

シーズン	患者数	ワクチン接種例		合計	抗インフル エンザ薬
2002/2003	201 (AH3 125, B 76)	AH3 14	B 10	24 (11.9%)	a,b,c,d
2003/2004	140 (AH3 136, B 4)	AH3 16		16 (11.4%)	a,d,e
合計	341			40 (11.7%)	

I) 抗インフルエンザ薬の効果 (A香港型に対して)

a) オセルタミビル75mg, アマンタジン100mg > b) オセルタミビル150mg, アマンタジン100mg
 > c) アマンタジン100mg ≒ d) オセルタミビル150mg > e) ザナミビル20mg

II) ワクチン接種者の効果

年齢、基礎疾患、抗インフルエンザ薬の選択、治療開始時間等が、関係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香港型患者14例

NO	発症年月	年齢・性	最高発熱	解熱時間	治療開始	抗ウイルス剤	迅速キット	治療後症状 別作用	検出ウイ ルス	HI価	ワクチン
1	H14.12	74M	38.2	30	40	b	キ(+)	なし	AH3		H14年11月中旬
2	H15.1	68M	38.5	28	8	a	キ(+)	咳	PCR AH3		H14年12月
3	H15.1	80F	39.0	24	24	a	キ(+)	咳	AH3		H13年12月 H14年11月
4	H15.1	59M	38.0	18	26	a	キ(+)	咳	AH3	40→160	H14年12月
5	H15.1	43F	38.1	24	27	b	キ(+) キ(-)	咳 咽頭痛	AH3	10→40	H11-11, 12月 H12-11月 H13-11月 H14-11月
6	H15.1	28F	40.0	33	24	d	キ(+) DFA(-)	咳	AH3		H14-11月
7	H15.1	15F	38.0	30	24	b	キ(+)	咳	AH3	10→80	H14-11月
8	H15.1	21F	38.2	10	8	b	キ(+)	咳	AH3	10→40	H14-2月
9	H15.2	11M	38.5	24	22	c	イ(+)	咳多し	AH3		H14-11月 2回
10	H15.2	35F	39.0	50	50	a	DFA(+) イ(-)	混合感染 咳	AH3		H14年11月
11	H15.2	66M	41.0	72	32	a	イ(+) イ(-)	肺炎入院	AH3		H14年12月 肺炎球菌ワクチン H14-12月
12	H15.2	32F	39.3	20	48	c	イ(+) イ(-)	咳	AH3		H14年12月
13	H15.2	86M	38.4	68	60	c	キ(+)	咳 片肺虚脱	AH3	<10→80	H14-11月 肺炎球菌ワクチン H13-11月
14	H15.2	54M	38.3	32	96	d	イ(+)	咳	AH3		H14-11月
平均		48	38.8	33.1	35.1						

a: オセルタミビル75mg, アマンタジン100mg b: オセルタミビル150mg, アマンタジン100mg

c: アマンタジン100mg d: オセルタミビル150mg

イ: クイックS-インフルAB キ: キャピリアFluAB

表6 2002/2003シーズン ワクチン接種後のB型患者10例

No	発症年月	年齢・性	最高発熱	解熱時間	治療開始	抗ウイルス剤	迅速キット	治療後症状 副作用	検出ウイルス	HI価	ワクチン
1	H14.12	37M	39.5	40	40	d	キ(+)	咳	B		H14・12月
2	H15.2	64F	38.1	36	16	d	イ(+)	咳	B	10<-10	H13・12月 H14・12月
3	H15.2	9M	39.0	32	48	d	イ(+)	咳	B	40→80	14・11月、12月2回
4	H15.2	39F	38.1	36	9	d	イ(+)	咳	B		14・11月
5	H15.2	7M	40.0	48	20	d	イ(+)	咳	B		H14・11月、12月2回
6	H15.2	8F	38.8	36	5	d	イ(+)	咳	B		H14・11月中旬2回
7	H15.2	11M	38.5	24	23	d	イ(+) キ(-)	咳 嘔吐	B		H14・11月2回
8	H15.3	6M	39.8	34	40	d	キ(+)	咳	B		H14・12月 H15・1月
9	H15.3	7F	39.0	72	16	d	キ(+) キ(+)	咳 下痢	B		H14・11月、12月2回
10	H15.3	2M	38.7	28	24	d	キ(+)	咳	B		H14・12月 2回
平均		19	39.0	38.6	24.1						

略 d: オセルタミビル150mg

迅速キット イ:イクイックS-インフルAB

キ:キャピリアFluAB

表7 2002/2003シーズン ワクチン接種群、非接種群の比較

ワクチン	タイプ	抗インフルエンザ薬	症例数	平均年齢	解熱時間	体温 ℃	治療開始 時間	備考	
接種	AH3	a オセルタミビル75mg アマンタジン100mg	5	61	32.4	39.1	28	高齢者、肺炎併発等	
		b オセルタミビル150mg アマンタジン100mg	4	38.2	26	38.1	24.7		
		c アマンタジン100mg	3	58.3	50	38.6	68.7	年齢高い、合併症 治療開始時間が遅い	
		d オセルタミビル150mg	2	41.0	28.3	39.2	23		
	B	d オセルタミビル150mg	10	19.0	38.6	38.9	24.1	B型罹患者は若い	
							2日後キット陽性率	薬価/日	
非接種	AH3	a オセルタミビル75mg アマンタジン100mg	27	39.6	28.3	38.9	28.9	2/8(25%)	456.9
		b オセルタミビル150mg アマンタジン100mg	25	37.7	31.8	38.9	28.6	5/18(27%)	836.2
		c アマンタジン100mg	34	37.9	34.3	38.8	39.4	1/2(50%)	79.2
		d オセルタミビル150mg	15	40.4	35.2	38.9	21.7	2/7(29%)	755.4
	B	d オセルタミビル150mg	64	20.2	46.2	38.8	30.9	15/32(47%)	755.4

表8 2003/2004シーズン ワクチン接種後のA香港型患者16例

NO	発症年月	年齢・性	最高発熱	解熱時間	治療開始	検ウイルス剤	迅速キット	治療後症状 副作用	検出ウ イルス	HI価	ワクチン価
1	1・16	17 M	38.5	48	6	a	i(+)- 3日キ(-)	なし	AH3	80→320	H15・12・5 H16・1・10 2月3日再感染AH3 7H16・1・16
2	1・19	52 F	39.0	34	48	e	i(+)- 3日i(-)	咽頭痛	AH3	10→160	
3	1・23	12 M	39.4	30	7	a	i(+)	なし	AH3		H15・12・16 H15・12・26
4	1・20	16 M	39.0	30	24	e	i(+)- 2日i(+)	咳	AH3	640→640	H15・12・14
5	1・20	40 F	38.5	52	6	e	i(+)- 3日キ(-)	寒気	AH3	80→640	H15・11・21
6	1・21	16 F	38.9	24	21	a	キ(+)- 3日キ(-)	咳少し	AH3	640→640	H15・11
7	1・26	16 F	38.5	16	26	a	i(+)- 3日キ(-)	咳	AH3	160→160	H14・11 H14・12 H15・12
8	1・27	42 F	39.0	36	27	e	キ(+)- 3日i(+)	咳・喘息	AH3		
9	1・22	6 F	38.4	32	44	a	キ(+)- 3日キ(-)	咳	AH3		H15・11
10	1・30	27 F	38.9	20	30	a	iAB(+)	なし	AH3		H15・11
11	2・4	15 M	38.5	18	40	a	i(+)	咳	AH3		H15・12
12	2・9	69 F	38.2	24	24	a	i(+)	なし	AH3	160→320	H14・11・15 H15・11・25
13	2・10	64 M	37.8	16	24	a	i(+)	咳	AH3	80→80	H15・12・18
14	2・12	69 F	38.7	19	24	a	i(+)	咳	AH3	160→160	H15・12・13 13の要
15	2・12	16 F	38.5	32	12	d	i(+)	腹痛	AH3		H15・12・12
16	2・24	15 M	38.7	20	46	a	i(+)	咽頭痛	AH3	10→80	H15・12
平均		27.7	38.7	28.7	25.6						

a:オセルタミビル75mg,アマンタジン100mg d:オセルタミビル150mg e:ザナミビル20mg
i:クイックS-インフルAB キ:キャピリアFluAB

表9 2003/2004シーズン ワクチン接種群、非接種群の比較

ワクチン	タイプ	抗インフルエンザ薬	症例数	平均年齢	解熱時間	体温℃	治療開始時間	備考	
接種	AH3	a オセルタミビル75mg アマンタジン100mg	11	29.1	24.1	38.6	26.5	有効	
		e ザナミビル20mg	4	37.5	40.5	38.9	26.3	咳 喘息発作	
		d オセルタミビル150mg	1	16	32	38.5	12		
							2日後キット 陽性率	薬価/ 3日(円)	
非接種	AH3	a オセルタミビル75mg アマンタジン100mg	46	23.9	27.8	38.7	21.5	3/10(30%)	1380
		e ザナミビル20mg	25	28.8	43.5	38.6	24.6	8/15(53%)	2110
		d オセルタミビル150mg	7	32.7	30.7	38.7	18.1	1/2(50%)	2180

レセプトの付箋(平成16年1月~3月)

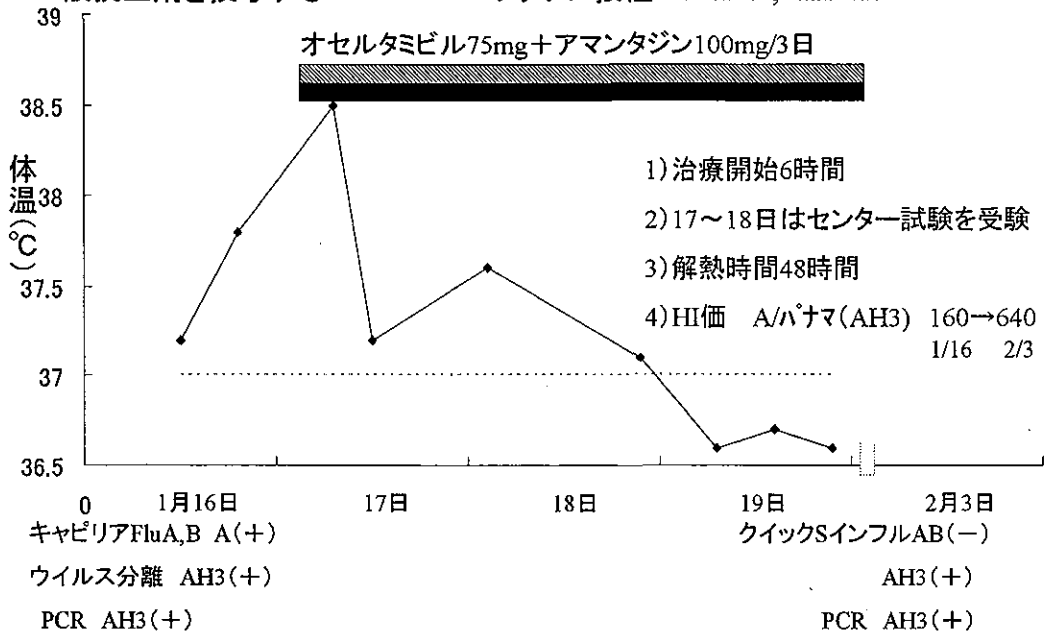
a)タミフル1C+シンメトレル2T 3日分(138点)

b)タミフル2C 3日分(228点) 1.65倍

臨床効果とウイルス消失率は、a)が有効 NA阻害、M2蛋白阻害の相加作用か

図2 17歳男性 インフルエンザA香港、再感染

- ①初診 1月16日18時(発病16日昼)、症状 発熱38.5°C、咳、鼻汁あり下記投与
 ②再感染は2月2日の夜、39.2°Cの発熱、翌朝来院、咽頭痛、咳あり、キット(-)、
 一般抗生剤を投与する ワクチン接種 H15.12.5, H16.1.10



小児がん患児におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体反応

住江 愛子、古賀 友紀、楠原 浩一、原 寿郎

(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野)

松崎 彰信 (九州大学大学院医学研究院、九州大学医学部保健学科)

【目的】

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を検討する。

【対象】

九州大学病院小児科腫瘍外来において抗がん剤による化学療法を施行中(n=18)、および治療終了後(n=26)の小児がん患者計44名(年齢:1歳~18歳)。疾患の内訳を表1に示した。

【方法】

2003年10月~12月に、インフルエンザHAワクチン(化血研)を、2~4週の間隔で2回接種した。接種前および2回目接種から4週後の血清を用いてインフルエンザHI抗体価を測定した。その際、抗原として3種類のワクチン株(A/ニューカレドニア/H1N1, A/パナマ/H3N2, B/山東)を用いた。インフルエンザワクチンに対する抗体反応は、(1)接種前HI抗体価<40の患児の中で接種後に感染防御レベルとされる40以上の抗体価を獲得した者の割合(HI抗体価 \geq 40獲得率)、(2)接種前HI抗体価<320の患児の中で接種後抗体価が4倍以上上昇した者の割合(HI抗体価有意上昇率)で評価した。さらに、患者年齢・末梢白血球数・免疫グロブリン値については中央値で2群に分け、抗体反応との関連を評価した。

【結果】

接種前の抗体価の分布を表2に示した。44名の小児がん患児においてインフルエンザワクチン接種による重篤な副作用は観察されず、安全に施行できた。HI抗体価 \geq 40獲得率は、A(H1N1) 71.9%, A(H3N2) 60.0%, B 38.1%(表3)、HI抗体価有意上昇率は、A(H1N1) 65.0%, A(H3N2) 40.0%, B 45.5%であった。12か月~23か月の健康小児の同一ワクチンに対するHI抗体価 \geq 40獲得率(Kumagai et al. Vaccine 22:3404-10, 2004)を今回検討した化学療法施行中および治療終了後の患児の成績と比較したところ、治療終了後の患児では健康小児と同等の抗体反応が認められたが、化学療法施行中の患児では抗体反応が低い傾向がみられた(表3)。次に、HI抗体価 \geq 40獲得率を、化学療法施行中か否か、年齢が中央値である6歳以下か否か、末梢白血球数が $5,000/\text{mm}^3$ 以下か否か、免疫グロブリンが 690 mg/dl より低値か否かの4項目でそれぞれ比較した。A(H1N1)については、化学療法施行中あるいは免疫グロブリン低値の患児は、各々治療終了後・免疫グロブリン高値の患児と比較して有意に低率であった(図1a)。A(H3N2)については、化学療法施行中の患児は、治療終了後の患児と比較して有意に低率であった(図1b)。一方、Bについては各パラメーターで統計学的有意差を認めなかった(図1c)。HI抗体価有意上昇率についても同様の検討を行った。A(H1N1)については、化学療法施行中あるいは免疫グロブリン低値の患児は、各々治療終了後・免疫グロブリン高値の患児と比較して有意に低率であった(図2a)。A(H3N2)では各パラメーターで統計学的有意差を認めず(図2b)、Bについては、免疫グロブリン低値の患児は、高値の患児と比較して有意に低率であった(図2c)。各パラメーターの多変量解析を行ったところ、低抗体反応との関連がみられたのは、A(H1N1)では免疫グロブリン低値と化学療法施行中、A(H3N2)では化学療法施行中、Bでは末梢白血球数低値と免疫グロブリン低値であった(表4)。

【考察】

インフルエンザHAワクチンは小児がん患児に安全に接種することができ、治療終了後の患児では健康小児と同等の抗体反応を誘導した。しかし、化学療法施行中の患児や化学療法に関連した免疫抑制状態にある患児などでは抗体反応が低く、今後このような患児に対して免疫応答を高める方策を検討する必要があると思われる。

表1 対象

	化学療法 施行中	化学療法 終了後	合計
小児がん患者合計(1-18歳)	18名	26名	44名
血液疾患			
ALL	13	10	23
AML	0	6	6
NHL	1	2	3
HD	0	2	2
固形腫瘍			
神経芽腫	2	0	2
脳腫瘍	0	2	2
Ewing肉腫	1	0	1
Wilms腫瘍	1	0	1
その他	0	4	4

表2 ワクチン接種前の HI抗体価

	<40	≥40~<320	≥320
A (H1N1)	32名	8名	4名
A (H3N2)	20名	20名	4名
B	42名	2名	0名

表3 HI抗体価≥40獲得率

	小児がん患者			健康小児*
	全体	化学療法施行中	治療終了後	
A(H1N1)	71.9% (23/32)	41.7% (5/12)	90.0% (18/20)	95.8% (23/24)
A(H3N2)	60.0% (12/20)	25.0% (2/8)	83.3% (10/12)	79.1% (19/24)
B	38.1% (16/42)	29.4% (5/17)	44.4% (11/25)	34.6% (9/26)

*Kumagai et al.(Vaccine 22:3404-10,2004)より

表4 低抗体反応の要因 -多変量解析-

	HI抗体価≥40獲得率	HI抗体価有意上昇率
A(H1N1)	免疫グロブリン低値(p<0.001)	化学療法中(p=0.003)
A(H3N2)	化学療法中(p=0.008)	
B	末梢白血球数低値(p=0.030)	免疫グロブリン低値(p=0.030)

図1a HI抗体価≥40獲得率 -A(H1N1) -

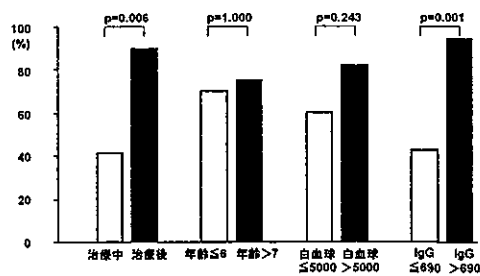


図2a HI抗体価有意上昇率 -A(H1N1) -

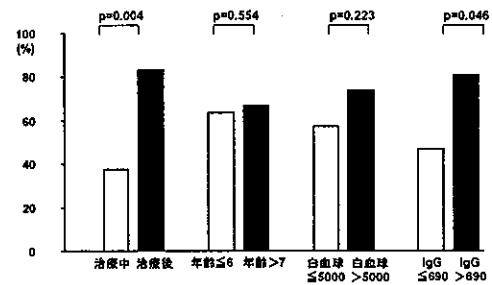


図1b HI抗体価≥40獲得率 -A(H3N2) -

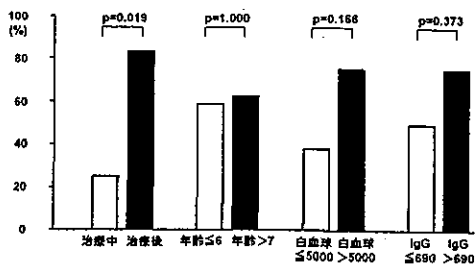


図2b HI抗体価有意上昇率 -A(H3N2) -

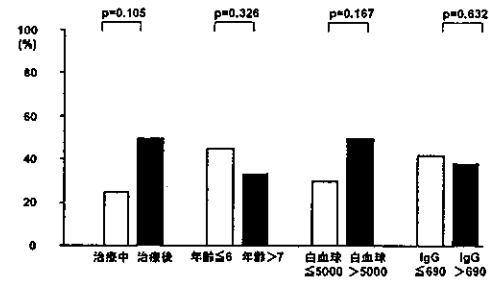


図1c HI抗体価≥40獲得率 -B-

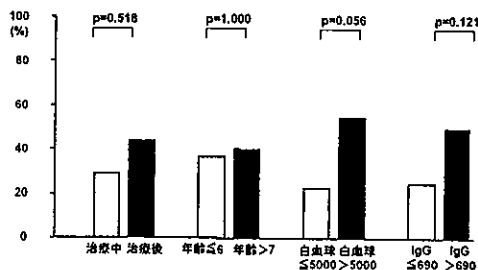
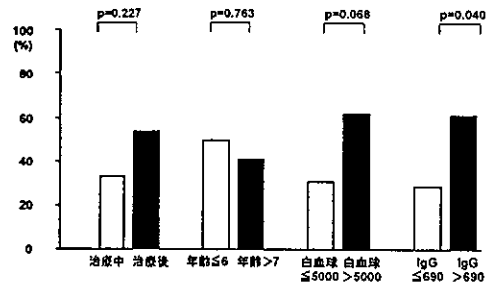


図2c HI抗体価有意上昇率 -B-



子どもたちが規定回数の DPT 接種を済ませた 家族内における百日咳の伝播に関する検討

中野 貴司、庵原 俊昭、神谷 齊（国立病院機構三重病院 小児科）

岩出 義人、山内 昭則、杉山 明（三重県科学技術振興センター 保健環境研究部）

大塚 正之（江東微生物中央研究所つくば 細菌検査室）

蒲地 一成、荒川 宜親（国立感染症研究所 細菌第二部）

【目的】欧米諸国など予防接種率の高い地域においても患者の多発が報告されることがあり、百日咳は近年注目される再興感染症のひとつである。これまでの流行事例に関する研究により、免疫を有する宿主にも感染が起こる場合があること、典型的ではなく軽い症状の患者も感染源となり得ることが報告されており、確実な伝播予防策を講じることは困難な場合が多い。特に、成人や年長児では非定型的や軽い症状のことが多く、百日咳と診断されず見逃される患者が存在し、彼らが感染源となることがある。そして、罹患した際に重症化する頻度が高いのは、低月齢乳児や新生児である。今回私たちは入院治療を行った百日咳乳児患者の家族について検討し、興味深い知見を得たので報告する。

【対象と方法】2004年4月末、1ヶ月女児が咳と無呼吸発作を主訴に入院し、鼻咽頭培養より百日咳菌が分離された。血清抗体価は、細菌凝集反応東浜株 320 倍、山口株 80 倍、PT 抗体 53 EU/ml、FHA 抗体 20 EU/ml と上昇した。咳き込みと無呼吸発作は長引き、本児の入院期間は数週間に及んだ。両親と子 5 人の 7 人家族であったが、家族歴聴取により母と患児以外に 3 人の子どもたちが、約 1ヶ月前頃より咳が長く持続していたことが判明した。家族の同意を得て、細菌および血清学的検討を行った。

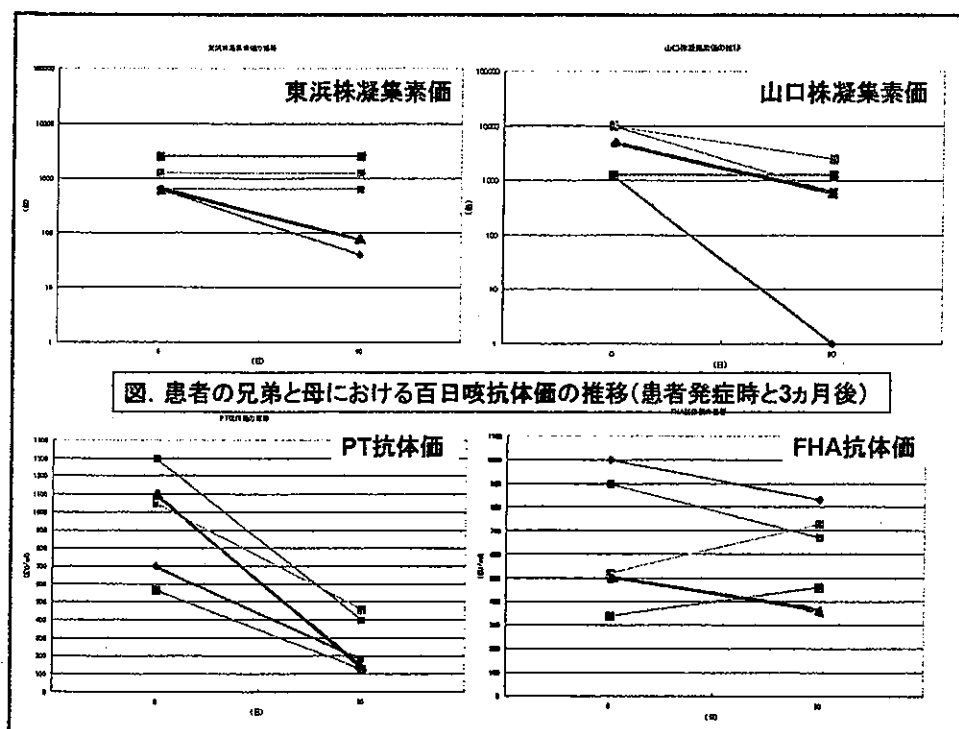
【結果】母の鼻咽頭からは百日咳菌が分離されたが、他の子どもたちは培養陰性であった。家族の血清抗体価は、4 月末の時点で細菌凝集反応 640 倍～10240 倍、PT 抗体 570～1300EU/ml、FHA 抗体 340～1000EU/ml と、咳を認めなかった第 2 子も含めて全員が非常に高値であった。8月にペア血清として 2 回目の採血を行ったところ、細菌凝集反応 <20 倍～2560 倍、PT 抗体 130～460EU/ml、FHA 抗体 360～830EU/ml であり、4 月末と比較して低下傾向であった（図）。母の予防接種歴は不明であったが、4 人の子どもたちについては、11 歳、9 歳、5 歳児は 4 回、2 歳児は 3 回の DPT 接種を済ませていた。

【考察】この家族の子どもたちの DPT 予防接種状況は良好であったが、3-4 月の時点で百日咳菌の家族内伝播があったと考えられた。典型的な百日咳の症状を呈さなかったのは、年齢と予防接種の効果によるものであろう。予防接種率が良好な集団においても、濃厚接触者においては菌の伝播が起こることを、本事例により再認識した。

重症化し入院した 1 ヶ月児は、いまだ予防接種該当年齢に達してはいなかったわけであ

り、本児の罹患を未然に防ぐ方法は、咳が遷延した家族に対する早期診断と本児に対する抗菌薬の予防内服であろう。しかしその実行は、現実的にはなかなか容易ではない。咳が持続する年長児や成人の患者に対して、百日咳を念頭において外来で細菌培養検査が行なわれる場合は少ない。また、百日咳分離培養用の Bordett-Gengou 培地や Cyclodextrin Sodium 培地は、どの医療機関でも常備されているとは限らない。抗体価上昇による診断は、ワンポイントの採血では確定できない場合も多い。加えて、米国小児科学会は百日咳患者との濃厚接触者に対してはエリスロマイシンの予防内服を勧告しているが、わが国には化学予防の指針は存在せず保健適応もない。

私たちは2000年に、同一の産科医院で出生した新生児における百日咳5例の発生を報告した(第75回日本感染症学会、奈良)。うち1例では2週間におよぶ人工呼吸管理が必要であった。低年齢の小児が百日咳に罹患した場合、しばしば重症化することを忘れてはならない。BCG 接種対象年齢が新年度から改定され、生後最初に接種するワクチンは BCG となる場合が増加すると予想されるが、そのことにより DPT の接種開始年齢が遅れるようなことは、低月齢乳児を百日咳から守るためには絶対に回避しなければならない。



千葉県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の罹患率 (2003-2004) とワクチン導入に向けての課題

上原すゞ子 (千葉大学 埼玉医科大学小児科)

石和田稔彦 (千葉大学院医学研究院小児病態学)

【はじめに】インフルエンザ菌 b 型 (Hi b) は、小児の細菌性髄膜炎の原因菌として過半数を占めており、Hib conjugate vaccine の導入されている米国などでは Hib 髄膜炎は導入前の 1/100 以下に激減した。われわれは 20 年来本ワクチンの導入を提唱し、Hi (b) 感染症の実態調査を実施してきたが、いまだに未導入である。例外的なわが国の実態を千葉県の疫学調査を通して把握し、導入に向けての課題を提示したい。

【調査方法】血液、髄液など無菌部位から Hi が検出された小児 Hi 髄膜炎を含む Hi 全身感染症症例について、千葉県下で上記疾患の診断および治療の可能な小児科入院施設 35 に調査票を送付した。調査内容は Hi 全身感染症患者の年齢・性別、病型・基礎疾患・合併症、Hi の検出部位・血清型別・薬剤感受性・ β -lactamase 産生能、投与抗菌薬、予後などである。今回の調査期間は 2003 年 1 月から 2004 年 12 月までの 2 年間である。

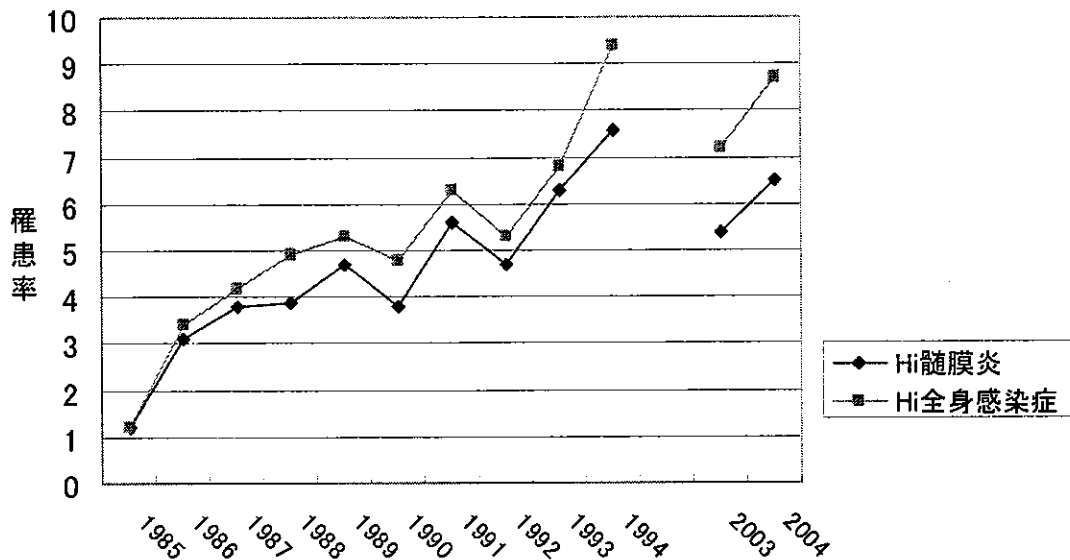
【調査結果】上記の調査票を送付した千葉県下の小児入院施設 35 のうち現在までに 31 施設 (回収率 88.6%) から回答が得られた。2003 年には Hi 髄膜炎は 16 例、血液など無菌部位から Hi が検出された肺炎 2 例、喉頭蓋炎 2 例、蜂窩織炎 1 例を含む Hi 全身感染症は計 20 例、2004 年には Hi 髄膜炎 18 例、肺炎 1 例、喉頭蓋炎 1 例、敗血症 2 例、蜂窩織炎 2 例を含む全身感染症は計 24 例であった。髄膜炎 1 例以外は全例 5 歳未満であった。

Hi 髄膜炎ならびに Hi 全身感染症の罹患率：5 歳未満の人口 (2003 年 278,280、2004 年 276,108) 10 万当りの罹患率は、Hi 髄膜炎では 2003 年、2004 年に 5.4、6.5、Hi 全身感染症全体ではそれぞれ 7.2、8.7 であり、1993 年、1994 年の罹患率と大差はない (図 1)。

検出された Hi の血清型別では、b 型が 34 例中 10 (30%) に過ぎず、他は未検または未記載であった。 β -lactamase 産生 Hi4 株では MIC > 16 μ g/mL であったが CTRX の選択で治癒していた。死亡例はなく、四肢麻痺、痙攣、硬膜下貯留以外に問題はなかった。

【考察】Hi の多剤耐性化が進んでいるが、2003 年、2004 年の千葉県 Hi 髄膜炎罹患率 (5 歳未満) は 10 年前に比して増加傾向ははない。Hi の血清型別は 30% 程度しか実施されていなかった。千葉県では以前に髄膜炎では b 型が 97% (中村ら)、あるいは 100% (黒木ら) であり、一般に 95% 以上が b 型とされてきた。ワクチン導入後に vaccine failure か否かの判定に b 型かどうかは必須であることを認識せねばならない。この調査と同時に実施中の Hi 全身感染症疫学の全国調査 (小児科専門医研修施設対象) でも血清型別の実施率向上が痛感されている。

今回の千葉県の調査では Hi 全身感染症に死亡例はなかった。幸い電撃型がなく、ABPC 耐性菌 (BLPAR, BLNAR, BLPACR 株) に対する抗菌薬選択も適切であった。CTRX の MIC



千葉県小児インフルエンザ菌(Hi)髄膜炎・全身感染症罹患率 (5歳未満人口10万対)
 1985-1994の罹患率は上原：日児誌 100：1693,1996

は 2000 年来上昇傾向にあるが、今回の症例に CTRX 耐性菌はなかった。

しかし千葉県では、過去に裁判例に至った髄膜炎死亡例などで、初診時に診断の困難な例、抗菌薬の間に合わない電撃型髄膜炎死亡例、喉頭蓋炎での死亡例も経験されている。したがって、Hib ワクチンの緊急の導入が切望される。Hib 髄膜炎は至適抗菌薬なしには全例死亡することを 1901 年以來の症例で痛感してきた。最近の Hi 高度耐性化から、ワクチン導入の声がようやく高まって来た。Hib ワクチンの導入は WHO の勧めで全世界にわたり、定期接種への勧めがなされているが、未導入国はアジアでも例外的である。わが国では Hib conjugate vaccine の第Ⅲ相臨床治験（代表 富樫武弘）が 2002 年に終了し、高い免疫原性と特記すべき全身反応のないことが報告された。海外でも本ワクチンに因果関係のあるアナフィラキシーなどの重篤な全身反応は認められていない。現在審査中であるが、何故認可が遅れているか究明すべきであろう。国際会議でもわが国に Hib ワクチンの未導入の理由について問われ、とても考えられないことだといわれてきた。その間に死亡例、心身障害を遺す症例が生じている。1 日も早い導入が切望される。

【結語】2003 年、2004 年の千葉県における Hi 髄膜炎・全身感染症の 5 歳未満人口 10 万対の罹患率は、10 年前と大差はない。米国など Hib ワクチン導入国では Hib 髄膜炎が稀な疾患に激減している中で、わが国ではワクチンの恩恵に浴せなかった予後不良児は後を絶たない。本ワクチンの緊急の導入と定期接種を望むとともに、慎重な評価のために、即刻ワクチン導入前からの Hib 全身感染症（少なくとも髄膜炎）の全症例報告、Hi の血清型別を義務付ける必要がある。定点観測では無意味である。さもなければ症例が vaccine failure か否か判断出来ず、ワクチンの評価に不安を残すことになるであろう。

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8報）

荒川 浩一、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対する予防接種は、厚生労働省による予防接種ガイドラインに従い、最終的には主治医の判断によって実施されている。我々は、平成8年より大学附属病院という3次病院に通院中の基礎疾患を有する患者に対し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月より平成17年2月までに、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儿（3カ月～15歳6カ月）に対して、のべ711回の定期予防接種を実施した。その内訳は、DPT296回、DT24回、日本脳炎176回、麻疹137回、風疹78回であった。DPT接種者は、免疫・アレルギー・呼吸器疾患147回、内分泌疾患43回、未熟児・新生児27回、消化器、神経疾患がそれぞれ24回、血液疾患20回であった。また、麻疹接種者の基礎疾患は、免疫・アレルギー・呼吸器疾患90名、血液疾患13回、内分泌疾患10回、神経疾患9名、未熟児・新生児7回、その他8名であった。平成16年度では、DPTは25名（のべ39回）でアレルギー疾患7名、慢性肺疾患や低出生体重児が6名、血液疾患4名、内分泌疾患3名、神経疾患2名であった。内分泌疾患では副腎性器症候群や副腎機能低下症、血液疾患では好中球減少症や血友病などであった。麻疹予防接種は19名で、アレルギー疾患12名、血液疾患3名、内分泌疾患2名などであった。

結果および考察

のべ711回にわたる定期予防接種の副反応は、48名（6.7%）、69回（9.7%）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、風疹では認めなかった。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、アレルギー疾患を有する患者の一部では、皮膚テスト（10倍プリックテスト、100倍皮内テスト）が実施され、陽性者のうち12名は分割投与、2名は接種延期となった。分割接種を受けた患者において、接種部位の軽度腫脹が一部には見られたが、特に重篤な副反応はみとめなかった。平成16年度は、麻疹ワクチンで1例が皮膚反応陽性のため分割投与を行ったが、副反応は見られなかった。我々は、基礎疾患を有する児に対して、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予防接種を行っている。個々の患儿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。

ワクチン接種後の副反応調査 1993-2004

中山 哲夫（北里生命科学研究所 ウイルス感染制御）

小野田和正（北里研究所 生物製剤研究所）

少子高齢化がすすみ我が国の人口構成も大きく変換し、医療の進歩により医療費は膨大化し糖尿病、高血圧、高脂血症等の成人病発症に関わる生活習慣病に予防医学に重要性が認識されてきた。感染症も発症してからの治療よりも cost-benefit の考えからワクチンによる予防に重点が移行しつつある。感染症のコントロールにワクチンの果たしてきた役割は大きなものがあり、天然痘が撲滅されポリオも撲滅がちかい。しかしながら、ワクチン接種後の因果関係のはっきりしない重篤な副反応がマスコミに取り上げられワクチンに対する誤解の根元となっている。100%有効で安全なワクチンはないことは理解されてはいるものの実態の解らない副反応にとらわれて接種率は欧米に比較して低いままである。ワクチン普及のためには副反応の発症状況の実態を認識する必要がある。ワクチンの安全性の評価には数百万使用されて初めて評価しうるものである。我々は、1993 年以来北里研究所で製造した主要なワクチンに市販後調査の結果を累積して報告してきた。

1) アレルギー反応

従来から報告してきたように生ワクチン接種後のアナフィラキシー反応はゼラチンに対するアレルギー反応であることが解り、1999 年からすべてのメーカーの DPT からゼラチンが除かれ、生ワクチンの安定剤にも使用されていないことから 2000 年以降麻疹、風疹、ムンプスの生ワクチン接種後のアナフィラキシー反応は報告がない。2004 年度も麻疹ワクチン 32 万、風疹ワクチン 29 万、ムンプスワクチン 17 万ドースの中でアナフィラキシー反応の報告はなかった。

不活化ワクチンに関しては、安定剤、保存剤の変更毎にまとめて表 1 に示した。日本脳炎ワクチンは低反応性ブタゼラチンから 2002 年よりゼラチン、チメロサルも除去したワクチンとなっている。DPT ワクチンは当初からゼラチンは使用してなく 2003 年度からチメロサルを含め防腐剤を使用していないワクチンを製造している。インフルエンザワクチンも同様に 2000 年からゼラチン除去し、2003 年から 0.5 ml single dose ワクチンはチメロサルも除去した製品である。日本脳炎ワクチンではチメロサル含有・ゼラチン含有ワクチンでのアナフィラキシー反応の頻度は 1/160 万接種機会、ゼラチン・チメロサル (-) ワクチンでは 1/145 万接種機会であった。DPT ワクチンではチメロサル含有の従来のワクチンでアナフィラキシーの頻度は 1/121 万接種機会、チメロサル (-) で 1/88 万接種機会であった。インフルエンザワクチンは、ゼラチン・チメロサル含有ワクチンでは 1/68 万接種機会、ゼラチン (-)・チメロサル (+) では 1/173 万接種機会、ゼラチン (-)・チメロサル (-) では 1/82 万接種機会であった。

防腐剤として使用されてきたチメロサルを完全に除いた日本脳炎、インフルエ

ンザワクチンが普及してきた。ワクチン接種後のアナフィラキシー反応の頻度はチメロサールの有無では有意差はなくアナフィラキシー反応にはチメロサールの関与がないものと考えられる。チメロサル除去 DPT 接種後のアナフィラキシー反応の頻度に関してはまだ接種数も少なく結論は出せない。今後とも市販後調査を継続することの重要性を感じる。

2) ワクチン接種後の重篤な副反応症例

すべてのワクチン接種後に報告されて重篤な副反応例を 1994 年から 2004 年までの累積数を表 2 に示した。2004 年度の追加症例は風疹ワクチン接種後の 2 例の ITP とムンプスワクチン接種後の 5 例の無菌性髄膜炎症例である。麻疹ワクチン接種後の脳炎の 1 例と ITP の 2 例は麻疹ウイルス野生株の遺伝子が検出されている。ムンプスワクチン接種後の脳炎、ADEM、日本脳炎接種後の脳症、インフルエンザワクチン接種後の無菌性髄膜炎の症例からエンテロウイルス遺伝子が検出されている。

本年度は、特に重篤な副反応症例の報告はなかった。1994 年度からの累積では生ワクチンで 917 万ドース、不活化ワクチンでは 5800 万接種機会の市販後調査報告の中で麻疹野生株、エンテロウイルスの紛れ込み感染が明らかとなった。申告制の副反応調査の限界はあるが、重篤な副反応に関してはほぼ実態に近いものと考えられ、安定剤・防腐剤等の minor modification の安全性評価は市販後調査の充実以外にない。

表1 日本脳炎、インフルエンザ、DPT不活化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	JEV			DPT		Influenza			
	P-M	P-P	G.T.(-)	Gel.(-)	G.T.(-)	P-M	P-P	Gel.(-)	G.T.(-)
アナフィラキシー	2	3	1	9	1	0	4	19	3
蕁麻疹	3	6	1	6	0	0	2	28	1
発疹	7	1	1	91	11	5	65	196	9
局所反応	3	4	1	70	19	4	95	131	14
出荷数(万本)	239	161	145	484	88	29	106	1643	246
アナフィラキシーの頻度									
従来製品	1/160万		1/121万		1/68万		1/173万		
Thimerosal free	1/145万		1/88万					1/82万	
P-M; Porcine gelatin (Merck) 0.02%						約 5800万接種機会			
P-P; Porcine gelatin (Prionex) 0.02%									
Gel.(-); Gelatin free									
G.T.(-); Gelatin, Thimerosal free									

表2 ワクチン接種後の重篤な副反応 (1994-20004)

	Measles	Rubella	Mumps	DPT	JEV	Influenza
脳炎・脳症	2*	1	1**	1	1**	0
無菌性髄膜炎	0	0	134	0	0	1**
ADEM	0	1	1**	0	2	3
小脳失調症	0	0	1	0	0	1
Guillain Barre synd.	0	1	0	0	0	9
急性片麻痺	1	0	0	0	0	0
ITP	5*	4	1	0	0	2
アレルギー性紫斑病	0	1	1	0	0	0
Toxic shock synd.	1	0	0	0	0	0
出荷数(万本)	364	400	153	484	400	1778
0.5ml製品				88	145	246
接種機会				1056	945	3802

* : 麻疹ウイルス野生株

** : Enterovirus

2期接種としてのDTPワクチンの抗体反応と副反応

岡田 賢司、西間 三馨（国立病院機構福岡病院小児科）

宮崎 千明（福岡市西部療育センター）

植田 浩司（西南女学院大学保健福祉学部）

【目的】

百日せき患者報告数は着実に減少傾向にあるが、10～14歳および15歳以上の青少年・成人の割合は相対的に増加している。青少年、成人の百日せきの臨床症状は、非典型的なことが多く、DTPワクチン未接種の乳幼児の感染源となっている。海外では、青少年・成人への百日せき対策としてdTpaワクチンの接種が推奨されている国々がある。

今回2期接種対象年齢の11・12歳児にDTトキソイドに替えて現行DTaPワクチンを接種した。その抗体反応と副反応を報告する。

【対象と方法】

対象：2期対象年齢の11～12歳の健康児で承諾が得られた21名

方法：接種前と接種後2～4週間後に抗体価測定。接種後の副反応調査の葉書に接種日を含めて3日間の全身状態および局所反応を保護者が観察し、回収した。

抗体価測定：百日咳毒素(pertussis toxin：PT)および線維状赤血球凝集素(filamentous hemagglutinin：FHA)に対する抗体価を常法のELISA法で測定した。ジフテリア抗毒素抗体価はVERO細胞を用いた細胞培養法、破傷風抗毒素抗体価は受身赤血球凝集法で測定した。

DTaPワクチン：0.1ml (PT；2ug FHA；8ug D；3.3 Lf T；0.5 Lf)

* DTトキソイド0.1ml (D；4.0 Lf T；0.7 Lf)

【結果と考察】

1981年わが国は世界に先駆けDTaPワクチン接種を開始した。接種率が向上にすると従い百日せき患者報告数は、着実に減少してきた。近年、成人・青少年の百日せき患者が相対的に増加し、乳幼児の感染源となっている(図1)。対策の1つとして2期接種対象児に現行のDTPワクチン0.1mlを接種した。PT抗体価は11～12歳の時点では、21人中10人(47.6%)が10EU/ml以下となっていた。現行DTP0.1ml接種により全例抗体価が陽転または上昇した(図2)。FHA抗体価は11～12歳時点で10EU/ml以下となっていたのは4.8%(1/21)であった。DTPワクチン接種により全例抗体陽転または上昇を認めた(図3)。図4にジフテリア抗毒素抗体価、図5に破傷風抗毒素抗体価のワクチン接種前後の抗体価の変化を示す。両抗体価とも接種児全例に抗体上昇が認められ、良好な抗体反応であった。接種された現行DTP0.1mlの抗原量を現行DT0.1mlと比較すると、ジフテリア抗原量(DTP0.1ml)は3.3Lf(DT0.1ml：4Lf)、破傷風抗原量(DTP0.1ml)は0.5Lf(DT0.1ml：0.7Lf)であった。現行DTP0.1mlのジフテリア・破傷風抗原量は、いずれも現行DT0.1mlよりわずかに少なかったが抗体反応は良好であった。特別な副反応は認められなかった(表1)。

今後は、抗原量の異なるDTPワクチンでも同様な調査を行い、安全性と有用性の検討を行っていきたい。

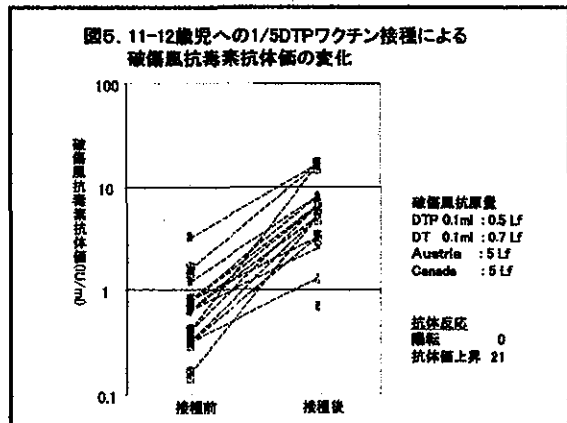
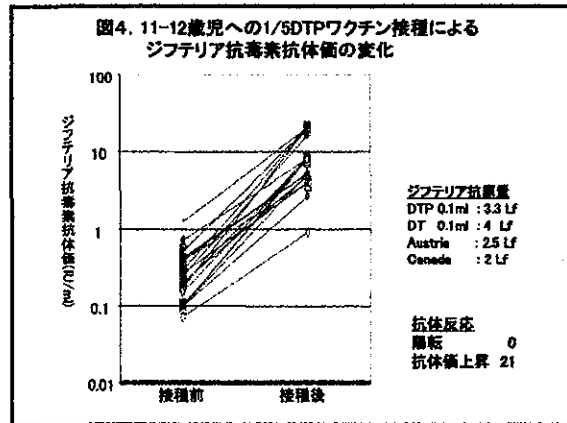
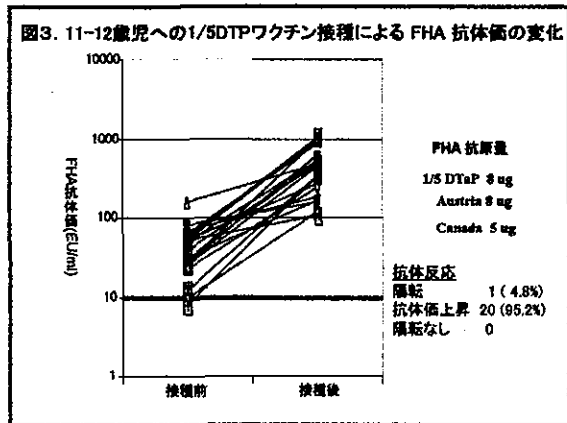
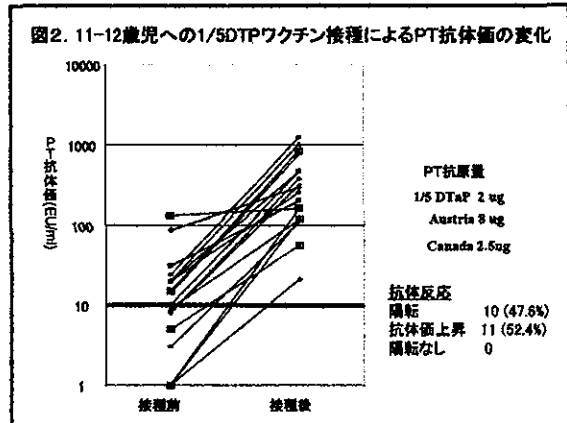
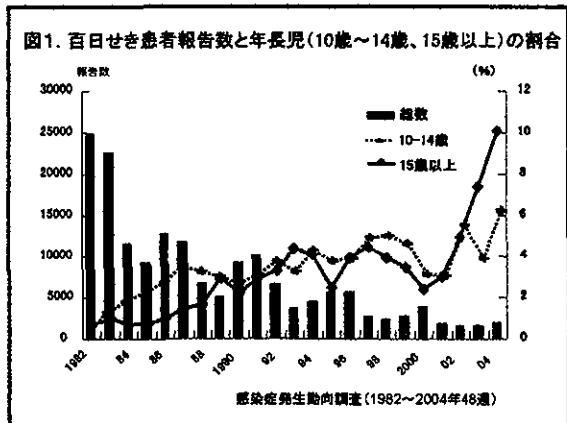


表1. 11-12歳児への1/5DTaPワクチン接種後の副反応(N=21)

異常なし	倦怠感	局所反応(発赤・腫脹)		
		<1cm	1-5cm	>5cm
21	0	2	0	0

#1 DPTワクチン接種量0.1ml: PT(2ug) FHA(8ug) D(3.3Lf) T(0.5Lf)
(DT0.1ml D 3.2Lf T 0.7Lf)
(1999-2004)

ジフテリア・破傷風 (DT)

トキソイド第 2 期予防接種副反応 (第 9 報)

—乳幼児期に接種されたDTaPワクチンとDTトキソイドとの互換性—

岡田 賢司、西間 三馨 (国立病院機構福岡病院小児科)

山本 明彦、堀内 善信 (国立感染症研究所)

津田文史朗、木村 嘉幸、田中 耕一、溝口 洋子 (遠賀・中間医師会)

宮崎 千明 (福岡市西部療育センター)、植田 浩司 (西南女学院大学保健福祉学部)

【目的】

1992 年 (平成 4 年) ある小学校での集団接種の後、養護教諭が DT 接種後の副反応多発に気づき報告を受けた。以後、同一地域で DT 接種後の局所副反応を調査してきた。

本年度は、対象児が乳幼児期に接種を受けていた DTaP ワクチン中の残存ヒスタミン増感 (HS) 活性と DT トキソイドの抗原量から接種後の局所反応の相関を検討したので報告する。

【対象と方法】

対象：平成 4 年～平成 7 年までの集団接種では、各年度の調査に承諾が得られた小学 6 年生児童合計 2699 名。平成 7 年からは一部で個別接種が開始され平成 8 年以降は全て個別接種となり、各年度調査に承諾が得られた小学 6 年生児童合計 1575 名。

副反応調査：集団接種では全身状態および局所の発赤、腫脹、疼痛、熱感について接種 2 日後、担当医が小学校で局所反応の測定、診察および問診を行った。個別接種移行後は、接種時に各主治医が調査目的を説明し、保護者に接種児の観察を同じ項目で依頼し郵送で回収した。

ワクチン：この地域で乳幼児期に接種されていた DTP ワクチンの製造所および Lot 番号は A 製造所 (Lot33-39, C001-003)、B 製造所 (Lot050-084) であった。今回 2 期として接種された DT トキソイドは A 製造所 (Lot23-24) B 製造所 (Lot46-48) であった。

【結果と考察】

1992 年～2004 年までの DT 接種後の局所副反応の推移を図 1 に示す。1992～1995 年集団接種の時期では局所副反応が認められなかった児童の割合は平均 30.4% (23.4～38.4%)、5cm 未満の局所反応を認めた児童が平均 48.2% (35～60%)、5cm 以上の局所反応を認めた児童が平均 22.2% (17.8～33%) であった。

1995 年 (平成 7 年度) から予防接種法改正に伴い、個別接種に移行した地域と集団接種の地域が見られ、1996 年 (平成 8 年度) 以降調査対象地域は全て個別接種となった。1995 年以降、局所反応を認めない児童が増加した。1995～2003 年局所副反応が軽度の児童の割合は平均 64.2% (54.1～69.2%)、中等度の児童が平均 28.6% (23.1～36.5%)、高度の局所反応を認めた児童が平均 7.2% (3.8～9.8%) であった。本年度は、軽度局所副反応の児童は 64.0%、中等度が平均 28.7%、5cm 以上の大きな局所反応を認めた児童が平均 7.3%と例年と同率であった。

昨年度は、児童が乳幼児期に接種された DTP ワクチンの残存 HS 活性の低下と DT 接種後の局所反応発生率の減少が相関していることを報告した。本年度は、DTP ワクチン接種歴を母子手帳からワクチン製造所および Lot 番号を調査し、当時の DTaP ワクチンの残存 HS 活性と今回接種された DT トキソイドの抗原量および同じ製造所かどうか（互換性）についても検討した（表 1）。

児童が乳幼児期に接種された DTP ワクチン HS 活性の平均値±標準偏差は、A 製造所 0.067 ± 0.042 、B 製造所 0.066 ± 0.023 と非常に低く抑えられていて、両者間の差も認められなかった。また、接種された DT トキソイドの抗原量は A 製造所および B 製造所ともに同じであった（D:50Lf/ml, T:10Lf/ml）。米国では、DTP ワクチンの互換使用をできるだけ避けるよう勧奨されている。わが国では、必ずしも同じ製造所のワクチンを使用していないのが現状である。今回、DTP ワクチンと DT トキソイドの製造所による違いを検討した。乳幼児期に 4 回とも A 製の DTP ワクチンを受けていた児童に A 製 DT 接種後、局所副反応を調査した。84 人中、軽度の局所腫脹が認められたのは 36.9%、中等度局所腫脹も同様に 36.9%、5cm 以上大きな局所副反応を呈した児童は 8.3%であった。B 製 DT 接種後は、それぞれ 15.5%、1.2%、1.2% であった。一方、4 回とも B 製の DTP ワクチンを受けていた児童 40 人中、B 製 DT を受けた後の副反応は 92.5%が軽度の局所腫脹のみであった。A 製 DT 接種児童は 1 名のみであった。4 回の DTP ワクチン製造所が一定でなかった児童 30 人中、軽度の局所反応出現率は A 製 DT 接種後の場合が 10% であったが、B 製 DT 接種後は 43.3%であった。かつて接種された DTP ワクチンの HS 活性も今回接種された DT トキソイドの抗原量も同じであったが、DT 接種後の副反応発生率は製造所によって大きく異なった。

この要因を表 2 に示す。A 製の DT 接種医（TU および K 小児科医）の副反応発生率は軽度（0～1cm）が 47%および 50%、中等度（1～5cm）が 37%および 50%であった。一方、B 製の DT 接種医（M および TA 小児科医）の接種後局所副反応発生率は、軽度が 84%および 95%と非常に少なかった。この接種医による局所副反応発生率の差が今年度の局所反応の差になったものと推測される。まとめ：局所副反応の観点から、現状では DT 接種にあたり乳幼児期に接種された DTP ワクチンと同じ製造所のトキソイドを必ずしも勧奨する必要はないと考えられる。