

West 症候群の ACTH 治療後における免疫学的評価に関する前方視的検討

— (第 1 報) —

永井利三郎 (大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻)

鈴木 保宏 (大阪府立母子保健総合医療センター)

松石豊次郎 (久留米大学医学部小児科)

山本 克哉 (仙台市立病院小児科)

伊予田邦昭 (広島市民病院小児科)

田辺 卓也 (市立枚方市民病院小児科)

栗原 まな (神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科)

栗屋 豊 (聖母病院小児科)

前川 喜平 (小児保健協会)

【はじめに】

我々はこれまで、熱性けいれんやてんかん¹⁾、発熱時けいれんが著しい重症ミオクロニーてんかん (SME)²⁾、重症心身障害児³⁾などで予防接種に関する後方視調査を行い、予防接種時種副反応に対する発熱時の指導をすることで、自然罹患に比して安全に予防接種が可能である事を報告し、これらの結果は平成 15 年 11 月改訂の予防接種ガイドライン⁴⁾に反映されている。一方 West 症候群は ACTH を治療に用いることによる免疫能低下の影響を考慮しての予防接種が必要と思われるが、これまでこの点について具体的に検討した報告は見られていない。我々はこれまで West 症候群初期治療後の予防接種実施状況調査を後方視的に行い、ACTH 実施患者の予防接種実施率は、ACTH 非実施患者と比較して、実施率が低かった。また保護者からは、医師によって予防接種方針の説明が異なるなどの意見が見られた。そこで今回、West 症候群患者における ACTH 治療後の免疫能について、前方視的な検討を行ったので、現在までに得られたデータについて報告する。

【対象と方法】

本研究班員の所属施設で、ACTH 治療を目的に入院した West 症候群患者を対象に検討を行った。本調査への参加にあたっては、保護者に調査の意義や自由参加であることを十分に説明し、書面での承諾を得た。調査項目は、免疫機能のスクリーニングとして、白血球数、リンパ球数、CD4、CD8、CD4/CD8 比、免疫グロブリン定量を行った。検査時期は、ACTH 前、終了直後、終了 1 カ月後、3 カ月後、6 カ月後、1 年後について、可能な範囲で検査を行った。了承の得られた症例は、5 施設 10 症例で、患者の年齢は 5 ヶ月から 12 ヶ月、ACTH の投与量は 0.0125~0.02mg/kg であった。各正常値は文献⁵⁾を用いた。

【結果】

1) 白血球数

白血球総数は、正常値 6,400~11,800/m³ を基準として、正常範囲以下は、治療前で 9 例中 3 例、治療直後で 6 例中 2 例 (症例 6、7)、1 ヶ月後で 5 例中 2 例 (症例 6、7) である。症例 7 は、治療前から低値であったが、症例 6 は、前 7000、直後 4400、1 ヶ月後 3900 と回復が遅かった。

リンパ球数は、正常値 2,900~5,100/m³ を基準にすると、低値を示したものは、前で 8 例中 3 例 (症例 4、7、8)、直後で 5 例中 4 例 (症例 2、4、6、7)、1 ヶ月後で 4 例中 1 例 (症例 7) で、症例 7 は、前から低値であったが、前後の比較でもは 2006 から 1369 へ

の低下が見られた。一方、症例2、6は前がそれぞれ3944、4830、直後で1040、2816、と直後の低下が顕著であったが、1ヶ月後には症例2は6106に戻っていたが、症例6は2925とまだ低値であった。

液性免疫グロブリンのIgG、IgA、IgMは、治療前後で特に有意な変化は見られなかった。

細胞性免疫を担うリンパ球の指標であるCD4、CD8、CD4/8比については顕著な変化が見られた。CD4の正常値38~50%を指標にすると、前は全員正常範囲であったが、直後で検索した4例中4例(症例2、5、8、9)とも低下、1ヶ月後は7例中3例(症例3、5、8)で低下していた。一方CD8については、前、直後、1ヶ月後について検索のできた8例において、全て正常値であった。両者の比較であるCD4/8比については、正常値1.5~2.9として、治療前10例中2例(症例8、9)の1.1を除く6例で正常範囲であったが、直後では、検査のできた6例中全例が低下しており、うち3例は1以下であった。1ヶ月後でも検査のできた9例中9例が低下しており、うち5例が1以下であった。

図1に全例のCD4/8比の経過を示した。CD4/8比は、3ヶ月後までは、検査ができた全例で、正常範囲以下であり、6ヶ月後では5例中4例が低値で、1を基準にすると3ヶ月で6例中3例、6ヶ月で5例中2例が低値であった。

【考察】

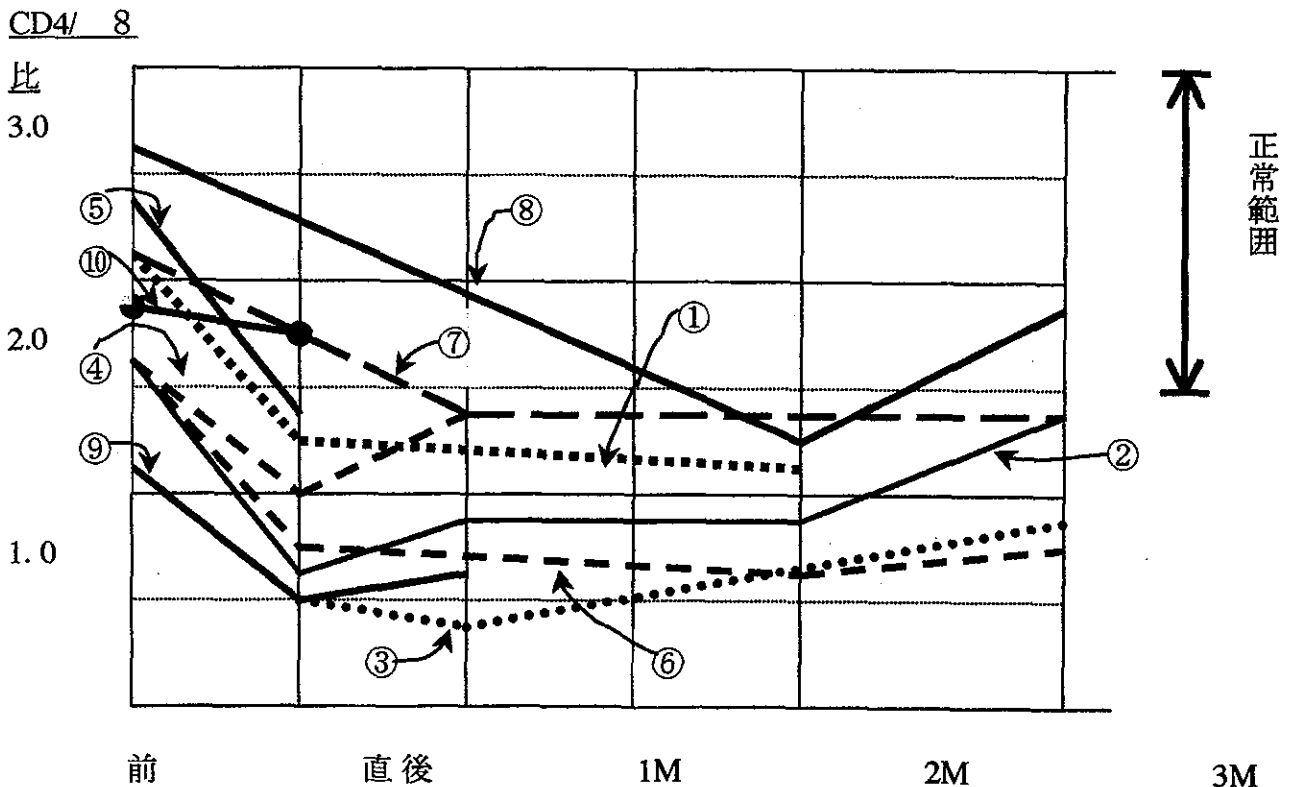
H15年に発表された予防接種ガイドラインでは、「免疫不全を来す恐れのある治療を受けている患者」にたいしては、「これらの治療中止後6ヶ月間は予防接種を避ける」としている⁴⁾。しかし、この基準についての明確な根拠はまだ得られていない。ワクチン接種においては、ヘルパーT細胞によりメモリーT細胞、B細胞が誘導され、長期免疫が成立するが、このいずれの過程が障害されても免疫の成立が障害される。本研究ではヘルパーT細胞の指標としてリンパ球数、CD4実測値、CD4/8比に着目し、B細胞機能としては白血球数、血中ガンマグロブリン量を指標に検討した。ガンマグロブリン値は明らかな低下は見られなかった。T細胞機能としては、CD4の%が、治療直後で4例中4例(症例2、5、8、9)とも低下、1ヶ月後は7例中3例で低下が認められ、6ヶ月後でも低下が1例で認められた。実際の予防接種の基準としては、急性白血病治療後でリンパ球数500以上あることが指摘されているが、今回の症例では500以下になった児は見られなかった。神谷らは、T細胞機能から見た接種基準として、CD4の実測数が500/ml以上、CD4/8比が1以上としている⁶⁾。これを今回のデータに当てはめると、CD4値は、ACTH直後で4例中2例が500以下に低下し、1ヶ月後では回復していたが、CD4/8比から見ると比較的長期に低下が見られており、留意すべき変化が起こっている可能性がある事を示している。今回の結果のみからACTH後の予防接種がどの時期で可能かについての結論を出すことは困難であるが、少なくともACTH治療1ヶ月以内の予防接種、特にポリオやBCGの接種は避けるべきであると思われる。今後ACTHの総投与量や年齢、サイトカインの合成能などを指標にして、さらなる検討が必要であると思われる。

【文献】

- 1) 栗屋 豊、三牧孝至 熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準 脳と発達 34; 162-169, 2002
- 2) 田辺卓也 他 乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)症例のワクチン接種状況調査

- 3) 栗原まな ハイリスク者への接種 重症心身障害児に対する予防接種 小児科診療 67;1971-1975、2004
- 4) 予防接種ガイドライン等検討委員会 予防接種ガイドライン 厚生労働省健康局結核感染症課監修 予防接種リサーチセンター発行 2003年11月改訂
- 5) Erkeller-Yuksel FM, et al. Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. J Pediatr 120: 216-222, 1992
- 6) 篠田紳司 免疫不全状態の児に対する予防接種 小児科診療 67;1985-1993、1986

図1 ACTH投与前後のCD4/8比の推移



—重症心身障害児施設に於ける麻疹赤血球凝集阻止（HI） 抗体価の保有状況と麻疹ワクチン接種に対する抗体反応について —麻疹の免疫状態判定に於ける HI 抗体価の意義について—

町田 裕一（社会福祉法人希望の家 希望の家療育病院）

岡田 晴恵（国立感染症研究所 ウイルス第3部）

栗原 まな（神奈川県総合リハビリセンター）

はじめに

麻疹は伝染力が強く重篤な疾患で、肺炎や脳炎などの合併症もみられる。更に罹患期間後も免疫力の低下が数カ月間持続すると言われている。重症心身障害児者（重障児者）施設に於ける麻疹の予防は、入所者自身の健康保持、施設内感染対策の面から重要な課題である。

重障児者は、ワクチン接種率が低く、また年長者では罹患の有無について不明な例も少なくない。そこで入所者の免疫状態の把握には免疫記憶を知る目的で麻疹ウイルスに対する血清抗体の保有状況調べた。

対象

重障児入所施設希望の家療育病院（入所定員120名）の入所者を対象とした。年齢は3-67歳である。3病棟よりなるが、西2は平均年齢が低く、小児年齢が12名と多い。一方で気管切開レスピレーター装着が8名など障害の重篤なものが多い。西1は2名を除いて全て成人だが、20-40歳代の重度知的障害者が大部分で気管切開してレスピレーター装着者は1名のみである。東棟は、30-50歳代で障害は重症心身障害者としては軽く、会話が可能であったり、ADLも部分介助で済む者もいる。

方法

麻疹抗体測定は、HI抗体価は三菱バイオケミカル（MBC）にて測定した。8倍以上を陽性としているが、複数回の測定で8倍と<8は相互に変動することが少なくないので、今回は16倍以上を陽性とした。またIgG-EIAの一部とPAの測定は共同発表者の

岡田が測定したが、その他の I g G－E I A と中和抗体の測定は M B C に依頼した。

結果

当院の麻疹 H I 抗体保有状況調査は、入所者の 1 2 0 名の入所者中 at random に選んだ 1 0 1 名 (8 4 . 1 %) について実施した。抗体陽性率は 5 0 . 5 % で、3 病棟別の抗体陽性率は西 2 棟が 5 6 . 4 % 、西 1 棟 5 5 . 0 % 、東棟 3 1 . 8 % であった (表 1) 。

当施設では、昭和 5 9 年に麻疹の院内流行があり、現在入所中で当時罹患した者は 6 名おり、その他母子手帳に罹患の記録の有るのが 2 名あった。また保護者の証言で麻疹に罹患していると答えたものは 3 名存在した。その 1 1 名中 6 名は H I 抗体価が ≤ 8 倍であったが、5 名は $16 \leq$ 倍であった (表 2) 。 6 名の内 4 名に麻疹ワクチン接種をしたところ、1 名のみが H I 抗体価 $16 \leq$ になったが、3 名は抗体価上昇が見られなかった (表 3) 。そこで、この 3 名と麻疹罹患歴はあるが H I 抗体価 ≤ 8 、しかしその後ワクチン接種できない 1 例 (貧血が強くワクチン接種を控えた) 、麻疹罹患歴はなく、麻疹ワクチン 2 回接種しても抗体上昇のみられない 1 例の計 5 例について、共同発表者の岡田が I g G－E I A と P A の測定を実施したところ、罹患歴があつて麻疹ワクチン接種をしていない 1 例を除いて、他の 4 例はいずれも抗体価 3 以上の数値を示した (I g G－E L I S A 平均抗体価 : 5.5 ± 2.1 、 P A 平均抗体価 : $2^{7.7 \pm 0.6}$) 。抗体上昇の悪かった 1 例は抗体価 1.79 で、P A は 128 倍であった。

そこで M B C に上記 5 例の他に、H I 抗体価 ≤ 8 で麻疹罹患歴は不明だがワクチン接種歴のない 9 例とワクチン接種歴のある 3 例の 12 例を加えた計 17 例について、I g G－E I A 値の測定を依頼したところ、上記 5 例中の 1 例の陰性例以外のすべての検体で抗体価は $2 \leq$ の陽性であった (表 4) 。

同時に 14 例の各種の H I 抗体価の例について中和抗体を測定したところ、両者には正の相関関係がみられた (相関係数 : 0.9) (図 1) 。

入所者 21 例に麻疹ワクチン接種をしたところ、11 例に H I 抗体価の有意上昇がみられ、陽性率は 52.4% であった (表 5) 。これらの内で接種後の週単位で経過を追えた 10 例について H I 抗体価の動きをみると (表 6) 、初回接種は 3 週後、再接種例は 2 週後に有意上昇を示す傾向がみられた。

また前述のワクチン接種で H I 抗体上昇がみられず岡田が I g G－E I A 、 P A 測定を行った 5 例について 2 例はワクチン接種前後で抗体測定しているが、2 例とも I g G－E I A 、 P A いずれの方法でも抗体価の変動は見られなかった。

まとめと考察

1) 今回 120 名の当施設内で 101 名 (84.1%) の麻疹 H I 抗体を測定しえたが、抗体陽性率は 50.5% であった。

2) 一方麻疹罹患歴がありながら H I 抗体陰性の 6 例中ワクチン接種をした 3 例は、接種をしても抗体価に変動はみられず、麻疹ウイルス hemagglutinin に対して non-or

hypo-responder である可能性が示唆された。

3) しかし上記の3例も含めて at random に選んだHI抗体陰性者についてのIgG-EIA検査では、ほぼ全例が抗体陽性であった。一部PA検査でも陽性であった。

4) HI抗体価と中和抗体価は少数例ながら正の相関が見られた。

5) ワクチン接種によりHI抗体が有意上昇(4倍以上)を示した症例についての抗体上昇(sero-conversion)の時期は、麻疹罹患既往もない初回接種群では接種後3週目が多かったが、麻疹既往があるかまたは接種しても抗体上昇のなかった再接種群では1-2週が多く二次免疫応答と思われる。

6) HI抗体価、IgG-EIA抗体価、PA抗体価とのギャップについて、検査法感度の差、標的とする抗原が異なる、抗体の性質の違い、等が考えられる。抗原について製造元への問い合わせたところ、IgG-EIAの抗原は麻疹ウイルスのhemagglutininをかなり精製したもので特異性は高いとの事であった。抗体の違いについては、avidity、あるいはIgG subclassの違いについての検討が必要かも知れない。いずれも麻疹ウイルスの抗原であろうが、麻疹の感染防御抗原としてのHI抗原(hemagglutinin)の重要性は広く認められている。麻疹に対する感染抵抗と言う意味での感染免疫について、この場合陰性者をどの様に考えるべきであろうか。当施設のHI抗体陽性率は陽性率は50.5%に過ぎないのである。今日わが国でも麻疹ワクチンの2回接種についての議論があるようだが、論拠の一つがワクチンの普及による麻疹ウイルスへの接触機会(booster効果の得られる機会)が減る事による獲得免疫の低下である。麻疹に罹患しても、ワクチン接種をしてもsero-conversionの得られない例は別の免疫機構で感染防御される可能性もあるが、他の多くの抗体陰性者をどの様に考えるかが問題である。IgG-EIA抗体陽性と感染防御能の関係はどうなのか。

HI抗体が陰性であってもIgG-EIAやPA法が陽性なら麻疹は発症を免れるのか。一方IgG-EIAやPA法の抗原が麻疹ウイルスhemagglutininに高い特異性を持つものならば、麻疹既往の有無の判定には有用であろうか。重障児(者)施設では、年長者が多く、入所以前の麻疹の既往の不明なものが多く、麻疹既往の有無についての客観的な判定に本法が役立つなら利用価値は高いと思う。

表1 入所者（重症心身障害児者）の麻疹H I 抗体陽性率（2005.1.25 現在）

病棟	定員 (名)	被検者数 (名)	H I 抗体価		抗体陽性率* (%)
			≤ 8	16 ≤	
西2	43	39	17	22	56.4
西1	43	40	18	22	55.0
東	36	22	15	7	31.8
計	120	101	50	51	50.5

* H I 抗体陽性率 = H I 抗体価陽性数 (16 ≤) / 被検者数 × 100

表2 麻疹罹患後のH I 抗体価（罹患後10年以上経過）

罹患者数	抗体価		抗体陽性率 (%)
	≤ 8	16 ≤	
11 (名)	6	5	45.5

表3 麻疹罹患後H I 抗体陰性例（罹患後10年以上経過例）
への麻疹ワクチン接種の効果

症例数	接種できた 症例数	接種後の抗体価	
		≤ 8	16 ≤
6	4	3	1

表中の数字は症例数

表4 麻疹HI抗体価と麻疹IgG-EIA抗体価との相関

		HI抗体価		計
		≦8	16≦	
IgG - EIA 抗体価	<2	1	0	1
	2≦	16	0	16
		17	0	17

1) 表中の数字は症例数

2) HI平均抗体価： 8^0 (注：抗体価 ≤ 8 は 8^0 として計算)

IgG-EIA平均抗体価： 14.0 ± 15.3 (参考値)

表5 HI抗体価から見た麻疹ワクチン接種による抗体陽転率

	被検者数	抗体陽転者数	陽転率 (%)
西2棟	11	7	63.6
西1棟	7	2	28.6
南棟	3	2	66.7
計	21	11	52.4

抗体価の上昇が接種前の4倍以上の例を陽転例とした。

表6 麻疹ワクチン接種後のHI抗体価の動き

	HI抗体価有意上昇のみられた週			計
	1週	2週	3週	
初回接種	0	1	3	4
再接種	2	4	0	6
計	2	5	3	10

- 1) 接種前抗体価は全例 ≤ 8
- 2) 表中の数字は例数

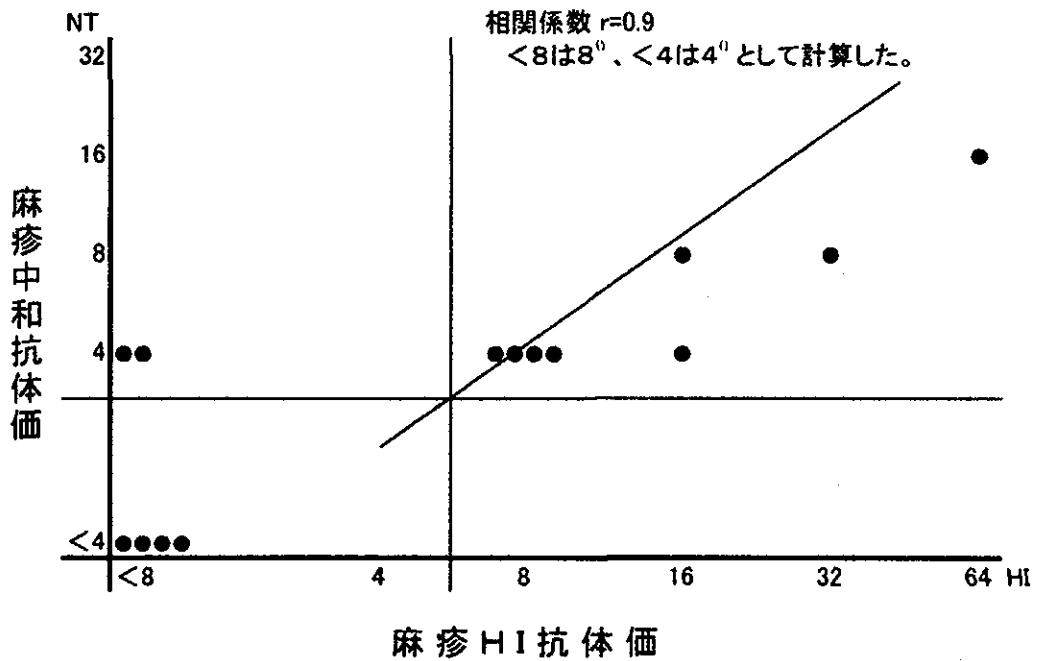


図1 麻疹HI抗体価と中和抗体価の相関関係

重症心身障害病棟における インフルエンザワクチン接種方法の検討

小倉 英郎、武市 知己、白石 泰資、小谷 治子 (国立病院機構高知病院)

インフルエンザの病棟内流行の実態 (1996/1997 年)

平成9年1月中旬から2月上旬にかけて、1ヶ病棟においてインフルエンザ様疾患が流行し、40名中36名が罹患する大流行となった。そこで、臨床経過および合併症について検討し、可能な範囲で、血清抗体価の測定を行った。なお、この年にはワクチン接種は行っていなかった。

この流行における合併症を表1に示した。症例4は、回復期血清のHI抗体価がA型、B型とも32倍以下であり、インフルエンザ感染による肺炎は否定的と考えられ、合併症の検討からは除外した。したがって、合併症は35例中10例に見られ(28.6%)、肺炎の合併が5例、気管支炎の合併は4例であった。症例3はインフルエンザ感染による1次性肺炎に横紋筋融解を併発した極めて重篤な症例であった。これらの合併症の発生を大島分類との関係で検討した(図1)。大島分類1の患者における肺炎等の合併症の頻度は66.7%であり、それ以外の患者の合併症の頻度8.7%に比べて、有意に高率であることが明らかになった(8/12、2/23、 $p < 0.005$)。

40名中ペア血清の得られた21名について、当時のワクチン株に対するHI抗体価を流行前後で比較した。図2に示すように、H3N2において、4倍以上の抗体価上昇を21名中19名に認め、A香港型の流行であったことが判明した。H1N1では1例のみ4倍上昇がみられたが、少なくともH1N1の大規模な病棟内侵入はなかったものと考えられた。B型に関しては2倍以下の変動であり、測定誤差範囲と考えられた。

ここで注目したいのは、流行前抗体価が256倍、1024倍と比較的高値で、横這いの症例が2例ある点である。これらの症例は周囲の流行にもかかわらず、全く無症状であり、発症のみならず感染をも免れた症例と考えられた。

次に、H3N2抗体価に限って、病棟内流行との関係についてまとめた(図3)。重症児40例中、インフルエンザ様症状を認めた患者が36例あり、この内ペア血清の得られた18例全例が4倍以上のHI価の上昇を認め、インフルエンザ感染症と確定診断された。インフルエンザ様症状を認め、ペア血清の得られなかった18例中17例は回復期のHI価が62~2048倍であった。これらの症例は、流行前の血清が得られていないので、あくまで疑いと言うことになるが、状況的にはインフルエンザ感染の可能性が高いと考えられた。残り1例は回復期のHI価が32倍以下であり、インフルエンザ感染は否定的であった。

インフルエンザ様症状のなかった3例はペア血清が得られており、1例はHI価が128倍から2048倍まで上昇しており、不顕性感染と考えられた。残りの2例は前述したように抗体価の上昇はなく、インフルエンザの感染はなかったと考えられた。これら3例は多少、内容が異なるが、インフルエンザの発症が防御された症例と考えられた。

インフルエンザの発症と血清抗体価

インフルエンザの感染防御に関しては、従来から、気道上皮におけるインターフェロンおよび分泌型IgAの産生が重要と考えられている。一方、系統免疫においては細胞障害性Tリンパ球の役割についての研究が進みつつあり、合併症発生のメカニズム解明という点から、興味を持たれる。また、ウイルス側の問題として、抗原変異の問題は看過できないが、過去のインフルエンザ暴露によ

る血清抗体価の上昇が、ある程度の防御効果を持つことを示す論文も少なくない^{1)~4)}。W. P. Glezenらは209人の乳児を生後から1歳までフォローアップし、生後6ヵ月までの乳児に比べて、生後6ヵ月以後の乳児の方が、インフルエンザの罹患率および合併症の頻度とも高率であることを報告し、母体由来の抗体がこのような結果をもたらしたと推測している³⁾。すなわち、過去に母親が獲得した液性免疫が、抗原変異の壁を乗り越えて、有効性を発揮することを示唆している。

この問題を1996/1997年の流行時の経験から考えてみたい。インフルエンザ様症状を認め、血清学的にもインフルエンザ感染が証明された18例を発症群とし、インフルエンザ症状を認めず、血清学的にも感染が否定された2例および血清学的に不顕性感染と考えられた1例を非発症群とした。両群の流行前HI抗体価の平均値は、表2に示すように、非発症群が発症群に比して有意に高値であった。以上から、HI抗体価256倍以上を感染防御の指標としてよいと考えられた。

インフルエンザワクチンの接種戦略

重症児病棟においては、インフルエンザワクチンを毎年、定期的、継続的に実施することが可能であり、より効果的な接種方法の確立が望まれる。多くの施設では1回接種が実施されているが、1回接種における抗体価の経年的持続についての検討および1回接種における至適接種量に関する検討は殆どなされていない。そこで、以下、この点に関する我々の成績を紹介する。なお、このような検討は、あくまで、野外株の連続変異を前提としたものであり、不連続変異株出現の場合は、2回接種を行う必要がある。

<1回接種法について>

当院、重症児病棟では1999/2000年から、前年、インフルエンザワクチンを2回接種した重症心身障害児(者)(重症児)に対しては、1回接種を実施している。まず、1999/2000年シーズンにおける1回接種群と2回接種群の比較検討の結果を示す。

3ヶ病棟115名のうち、家族の希望のあった104名(90.4%)に平成11年11月24日~12月8日の間に1回、化血研193Cを左上腕伸側に皮下接種した。このうち、昨年に接種を受けていない6名に対しては1回目の2週後に2回目を接種した。接種除外基準を表3に示した。1回接種者、98名の平均年齢は35.2±12.3歳(10~61歳)であり、2回接種者、6名の平均年齢は24.8±13.2歳(4~45歳)であった。接種量は体重50kg以下は0.3ml、50kg以上は0.5mlとした。接種前と接種4週後に採血を行い、ワクチン抗原に対するHI抗体価を測定した。紙面の関係で、接種後の平均HI抗体価の結果のみを図4に示すが、1回接種においても2回接種にほぼ匹敵する抗体上昇が得られることが示された。しかし、流行後(4月下旬)の抗体価の検討において、B型に対する平均抗体価が、2回接種に比して、有意に低下しており、抗体持続についての懸念があった。

そこで、1999/2000~2002/2003年シーズンを通じて、1回接種を実施した同一症例86名について、接種後HI抗体価を比較検討した。図5に示すように、H1N1の接種後平均抗体価は、99/00年が他の年に比較して、有意に高値であり、00/01年と01/02年は有意の差を認めなかった。H3N2およびB型の接種後平均抗体価は、経年的に有意に低下した。H1N1において、01/02の平均抗体価がやや高値であったのは、前年に、全病棟においてH1N1の小~中規模流行があった影響と考えられた。したがって、インフルエンザの病棟内侵入がない状況下では、1回接種法では接種後抗体価が経年的に低下する可能性が考えられた。

一方、2000年からワクチン中抗原量の測定方法が変更された。すなわち、ワクチンに含まれる抗原量を従来のCCA(赤血球凝集単位)相当とする表示から、SRD法(免疫拡散法)を用いた

HA 蛋白量で表示することになった。さらに、HI 抗体の測定方法は本質的な変更はないが、その表現法が WHO 方式に変更された。したがって、4 年間の比較の場合は、すべてのデータを対数変換し、比較し得るものとして検討した。その点はともかく、今回の変更で、明らかにワクチン中の抗原量が低下したメーカーもあり、このような状況下では 1 回接種法の有効性についての評価は不可能である。ワクチン抗原の測定法の変更は極めて重大であり、今後は免疫原性をも含めて評価できるような検定方法を義務づける事を提案したい。

おわりに

インフルエンザワクチンに関しては、1998/1999 年シーズン以降、ほぼ 90%以上の接種率で毎年ワクチン接種を続けているが、1998/1999 年、2000/2001 年の 2 シーズンにおいて、小・中規模流行を認めたのみで、この 4 年間はインフルエンザの病棟内進入を認めていない。インフルエンザワクチンの接種方式および接種量の確立には、今一つの努力が必要であるが、HI 抗体価を一定レベル以上で維持していくことは、インフルエンザの病棟内流行防止に有効であると考えられた。

文献

- 1) Hirota Y, Kaji M, Ide S et al. : Antibody efficacy as keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997 ; 15 : 962-67.
- 2) Gross PA, Denning CR, Gaerlan PF et al. : Annual influenza vaccination : immune response in patients over 10 years. *Vaccine* 1996 ; 14 : 1280-84.
- 3) Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA: Influenza virus infection in infants. *Pediatric Infections Disease J* 1997 ; 16 : 065-68.
- 4) de Bruijn IA, Remarque EJ, Beyer WE, le Cessie S, Masurel N, Ligthart GJ : Annually repeated influenza vaccination improves humoral response to several influenza virus strains in healthy elderly. *Vaccine* 1997 ; 15 : 1323-29.

表 1 インフルエンザ様疾患の合併症

症 例	年 齢	性 別	合 併 症
1	27	男	肺炎, 胸水
2	18	女	肺炎 (O ₂ 使用)
3	10	女	肺炎, 横紋筋融解 (人工換気)
4	29	男	気管支肺炎*
5	26	女	気管支肺炎 (O ₂ 使用)
6	11	男	気管支肺炎 (O ₂ 使用)
7	40	男	気管支炎
8	14	女	気管支炎
9	11	男	気管支炎
10	7	女	気管支炎
11	27	男	イレウス

*血清学的にインフルエンザは否定的

表 2 インフルエンザ発症群と非発症群の流行前 HI 抗体価の比較

	症例数	H2N3 抗体価
発症群	18	2 ^{5.0±1.4}
非発症群	3	2 ^{8.3±1.5}

p < 0.001

表 3 インフルエンザワクチン接種除外基準

1. 重篤な急性疾患罹患中の者
2. 接種液の成分によってアナフィラキシーを来した既往のある者
3. 接種当日の除外項目
 - 1) 日常観察されない緊張あるいは活動性の低下を認める者
 - 2) 37.5℃以上の発熱者

21	22	23	24	25
			◎◎	
20	13	14	15	16
19	12	7	8	9
	◎	◎◎	◎◎◎	◎◎◎
18	11	6	3	4
			◎	◎◎
17	10	5	2	1
	◎◎◎	○○ ◎◎ ▲	○ ◎◎◎ ●	1◎◎◎◎ ●●●● ●●●● ●●●●*

合併率：28.6%
(10/35 例)

- 症状なし
- ◎ 発熱
- 気管支炎
- 肺炎
- ▲ イレウス
- * 血清学的にインフルエンザ否定

図 1 インフルエンザ様疾患の合併症と大島分類

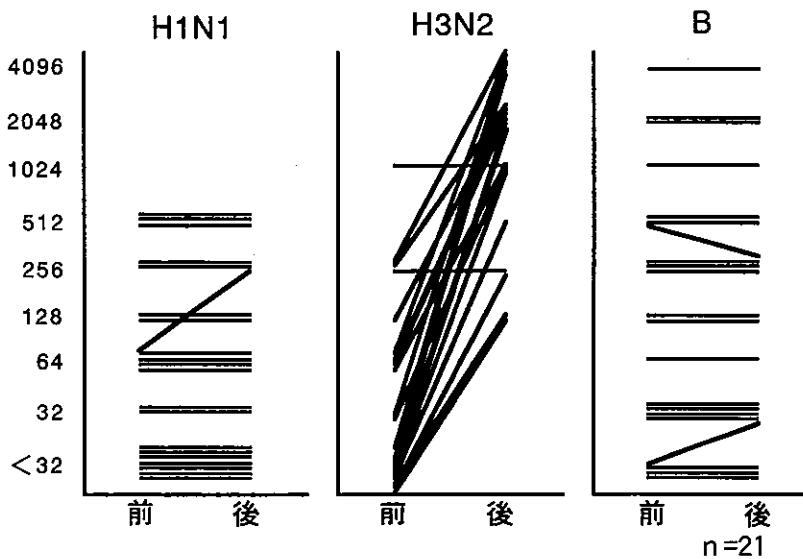


図 2 流行前後のインフルエンザ HI 抗体価の推移

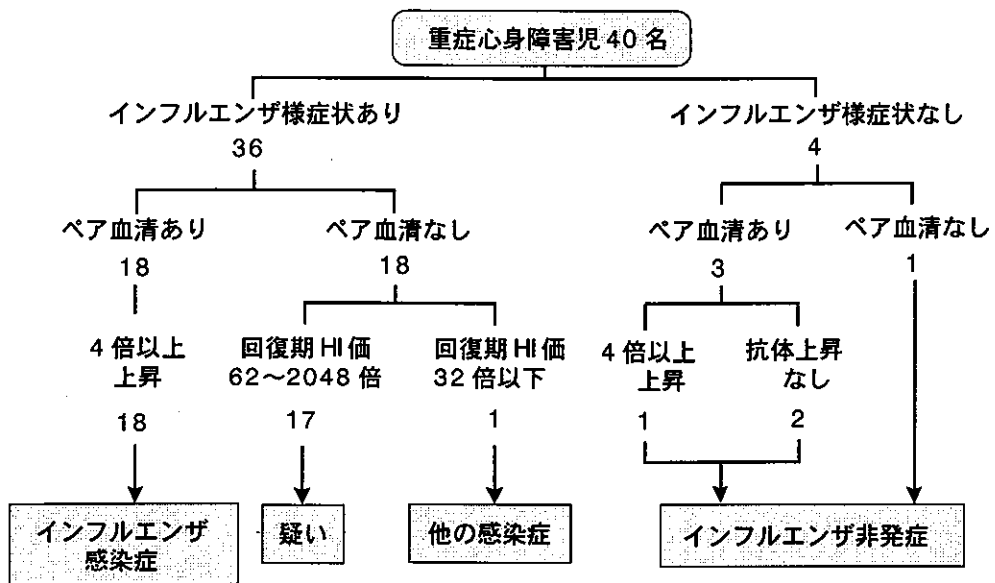


図 3 臨床症状と A 型インフルエンザ (H2N3) 抗体価

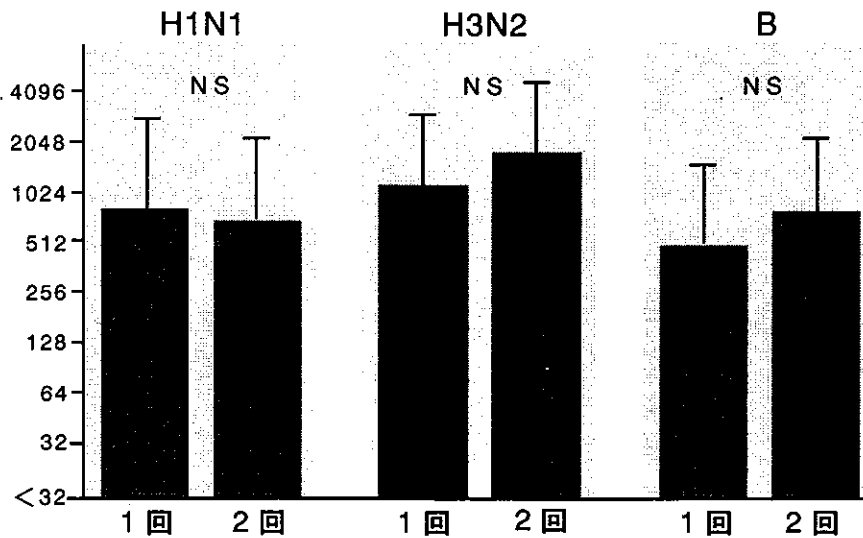


図 4 ワクチン接種後の平均 HI 抗体価 (1回接種群 (98 例) と 2回接種群 (6 例) の比較)

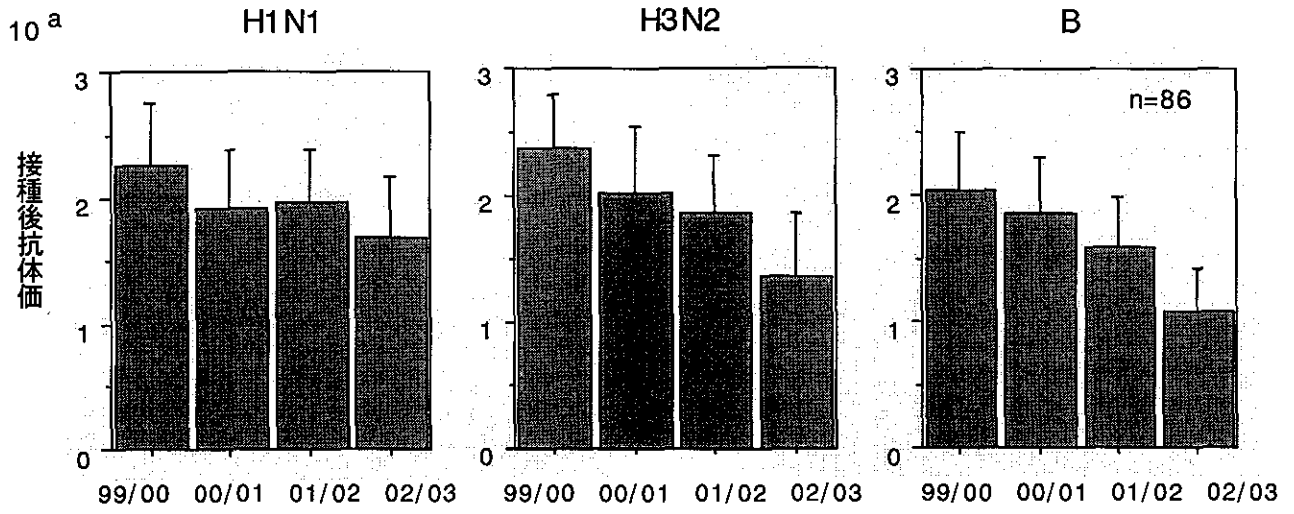


図 5 99/00~02/03 シーズンにおける接種後 HI 抗体価

重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン1回接種 の抗体反応に関する検討

小倉 英郎、小谷 治子、武市 知己、白石 泰資、小倉由紀子
(国立病院機構高知病院小児科)

はじめに

当院、重症心身障害児病等では1999/2000年から、前年、インフルエンザワクチンを2回接種した重症心身障害児(者)(重症児)に対しては、1回接種を実施している。1999/2000年は1回接種群において2回接種群にほぼ匹敵する抗体上昇が得られたが、2000/01年では、1回接種群の抗体上昇が2回接種群に比して、やや不良で、1回接種を4年続けた同一患者の比較においても、接種後平均抗体価は有意に低下することを報告した。今回、1回接種5年目の抗体反応について検討し、過去4年間の成績との比較検討を行ったので報告する。

対象および方法

1) 接種対象

当院入所重症児、3ヶ病棟120名(13~67歳)を対象とし、家族の希望のあった者を接種対象とした。前年、接種を受けていない者は2回接種を行い、接種を希望しなかった者を非接種群とした。1999/2000~2003/2004年シーズンを通じて、1回接種を行った同一症例82名について、接種前後のHI抗体価を比較検討した。

2) 接種方法

1999年~2003年12月上旬から中旬に、化血研インフルエンザワクチンを1回皮下接種した。接種量は体重50kg以下は0.3ml、50kg以上は0.5mlとした。

3) 血清抗体価の測定

接種前と接種4週間および流行後(4月下旬)に採血し、血清分離後、-20℃に保存した。なお、非接種群は流行前後に採血し、同様に保存した。抗体価はSRLに依頼し、当該シーズンのワクチン株を用いた赤血球凝集抑制試験(HI)により、一括測定した。

結 果

1) 各病棟におけるインフルエンザの流行について

接種後(流行前に相当)と流行後のHI価の比較において、4倍以上抗体価の上昇した症例数を検討した。1998/1999年は1病棟においてH3N2の小規模な流行を、2病棟において中規模

の流行を認めた。2000/2001年は北病棟ではH1N1の小規模流行とB型の中規模流行が、中病棟ではH1N1の中規模流行があり、南病棟ではH1N1とB型の小規模流行を認めた。1999/2000年、2001/2002年、2002/2003年および2003/2004年シーズンはインフルエンザの病棟内侵入は認められなかった。

2) 接種前平均 HI 価の経年的比較 (図 1)

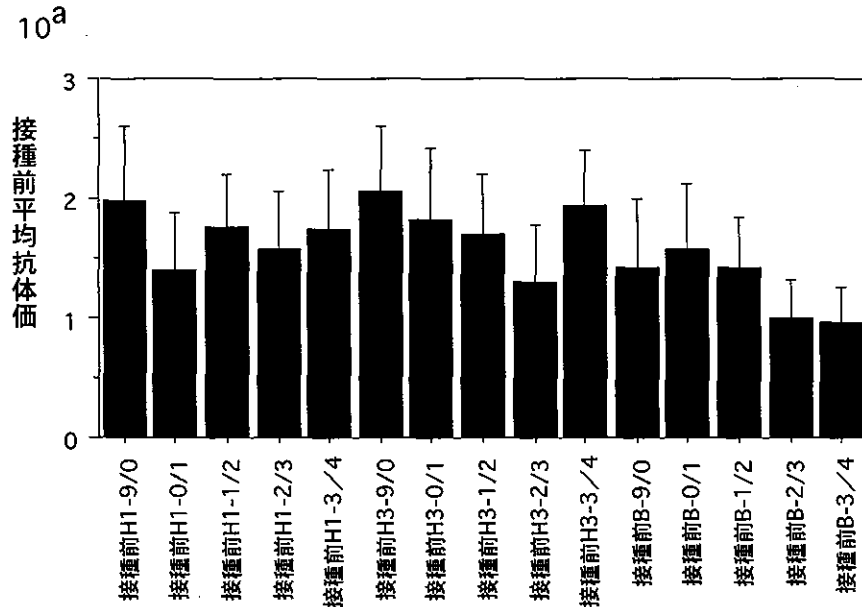


図 1 接種前平均 HI 価の経年的推移

H1N1 の接種前平均抗体価は 99/00、01/02、(あるいは 03/04)、02/03、00/01 年の順に高値であり、この差は統計学的に有意であった。01/02 年と 03/04 年は有意の差を認めなかった。01/02 年の高値は、前年の H1N1 の病棟内流行を反映したものと考えられた。H3N2 の接種前平均抗体価は、02/03 年まで有意に低下し、03/04 年に有意に上昇した。B 型の接種前抗体価は、00/01 年が他の年に比べて、有意に高値であった。

3) 接種後平均 HI 価の経年的推移 (図 2)

5 年間の比較において、H1N1 の接種後平均抗体価は、99/00 年が他の年に比較して、有意に高値であった。00/01 年と 01/02 年は有意の差を認めなかったが、02/03 年は有意に低下した。そして、5 年目の 03/04 年になって有意に上昇した。H3N2 の接種後平均抗体価は経年的に有意に低下し、5 年目の 03/04 年になって著しい上昇を示した。B 型の接種後平均抗体価は、経年的に低下したが、02/03 年と 03/04 年は有意の差を認めなかった。03/04 年における接種後平均抗体価は、H1N1 ; 94.7 倍 (32.5-276.3) H3N2 ; 111.2 倍 (39.1-316.6) B 型 ; 11.1 倍 (5.2-23.6) であった。

図は示していないが、03/04 年の H3N2 の接種前平均抗体価は 02/03 年の流行後平均抗体価に比して著しい上昇を認めており、03/04 年の接種後抗体価の上昇の多くの要因は

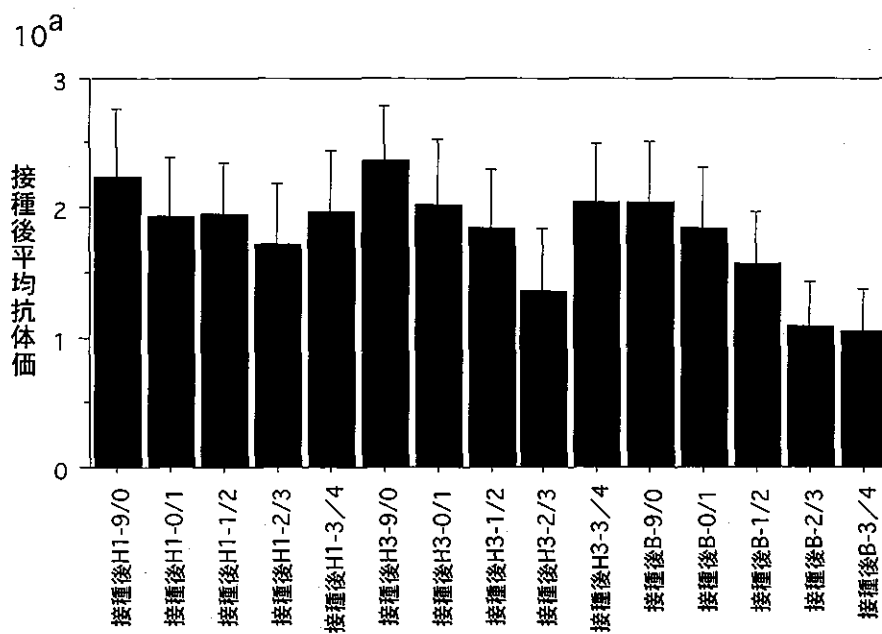


図2 接種後平均HI 価の経年的推移

は接種前抗体価の上昇によるものと考えられた。しかし、03/04年のH1N1およびB型の接種前平均抗体価は02/03年の流行後平均抗体価に比して有意の上昇を認めなかった。なお、03/04年においてはH1N1、H3N2、B型の接種後平均抗体価は接種前に比較して、有意に上昇していた。

考 察

平成11年度本研究班会議において、1回接種1年目である99/00年は、2回接種にはほぼ匹敵する抗体上昇が認められる事を報告したが、その後の3年間の検討では1回接種を継続することにより、接種後平均抗体価は低下する傾向がある事が明らかになった。特に、この傾向はH3N2およびB型において顕著であった。ところが、03/04年はB型の接種後平均抗体価は前年に比して有意の差を認めなかったが、H1N1、H3N2の接種後平均抗体価は前年に比べて有意に上昇した。特にH3N2の接種後平均抗体価が著明な上昇を認めたことから、前年の流行後抗体価を検討した結果、H3N2においては、前年の流行後平均抗体価に比して、03/04年の接種前平均抗体価が著しい上昇を認めており、H1N1およびB型においては、このような現象は認めないことが明らかになった。

以上の検討から、2003年11月以前にH3N2の病棟内進入があった可能性が示唆されたが、HI抗体価の測定に用いた抗原は当該年のワクチン株であるため、比較し得る成績とは必ずしも言えない。今後、同一抗原を用いて、再測定を行い、結論を得る予定である。

藤沢市小児科医に対するアレルギー児への 予防接種実施状況アンケート調査

菅井 和子（藤沢市民病院小児科）
志賀 綾子（湘南病院小児科）
相原 雄幸（横浜市立大学市民総合医療センター小児科）
岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）
小倉 英郎（国立高知病院）
岩田 力（東京大学小児科）
木村 泰雄（藤沢市小児科医会）
横田 俊平（横浜市立大学小児科）

【はじめに】

ワクチンよりゼラチンが除去されてからはアナフィラキシーの報告は激減しており、今後はアレルギー児全員にいかにか安全な方法で、保護者のコンセンサスを得つつ予防接種を行うかが重要になってくる。

予防接種時においてアナフィラキシーなどの重篤なアレルギー反応を予知する方法としては現在のところ皮膚テストを事前に行う以外方法はないが、我々はこれまでにワクチン10倍希釈液での皮内テストが事前の皮膚テストとしては有用であるとの報告を出し、昨年11月に小児アレルギー学会から予防接種ガイドライン改訂版が出された中で、ワクチンの皮膚テストをする際の方法として、アレルギーの項にわれわれの報告した方法が参考として掲載された。

しかし、アレルギー児に関する予防接種は、皮膚テスト方法のみでなく、皮膚テスト施行の是非や対象者の範囲等に関して、臨床現場では未だかなり混乱しているのが現状である。

そこで、昨年改訂されたガイドライン内容を踏まえ、今年度は神奈川県藤沢市小児科医会のご協力を得て小児科医会会員に対し、アレルギー児に対する予防接種に関するアンケートを行った。

【対象および方法】

平成16年11月現在の藤沢市小児科医会会員全55名に宛てアンケートを行った。アレルギー児に対する予防接種の実施状況や考え方、皮膚テストの方法に関して確認した。

（図1）

【結果】

平成16年11月初旬にアンケートを郵送した。宛先不明は0通。12月10日現在で32名からの返信があった。有効回答数は32名であった。（回収率58.2%）