

詳細については、参考文献^{1)~3)}などを参照していただきたい。

IV. 米国における状況

学校での集団生活、あるいは幼稚園・保育園などの家庭外で保育される小児の数は米国においても当然多く、その感染対策は小児の健康に関与するものにとっては同様に重大関心事である。実際にどのように行われているか、R-BOOK 2003 (Red Book 2003 日本版)⁴⁾からその概要を引用してみた。医療、教育のシステムあるいは考え方の相違があるにせよ、その共通性、差異を知ることは、我々の日常臨床にも役立つことが多いと思われる。

Red Book には、学校保健 (School Health)、家庭外で保育される小児 (Children in out-of-home Child Care) という項目がある。

V. 学校保健

学校という小児が集団で生活をしているところは感染の拡大が生ずる可能性がある一方、小児にとって学校に出席することは重要であり、不用意にバリアを設けたり出席の制限をすることは最小にすべきである。一人二人の小児の感染症が感染を拡大する可能性があるかどうかの判断にあたっては、病原体の感染メカニズム、感染の容易さ、同級生の予防接種あるいは自然感染による免疫獲得状況などについて理解する必要がある。

感染経路として糞口感染、皮膚との直接接触、血液、尿、その他体液との直接接触、そして呼吸器感染があるが、学校などにおいては、呼吸器感染と皮膚との直接の接触が最も問題となる。幼稚園保育園などでは、糞口感染や尿からの直接感染なども問題となる。けがによる出血、級友同士の極めて密接な接触などの特殊な状況については、血液や体液による感染拡大の可能性があり、別の注意が必要である。

ワクチンで予防可能な疾患については、入学前には、州の規則に基づいて、子どもたちは必要な予防接種を受けなくてはならない。家族の宗教的理由によるワクチン未実施者などについてはこれに従う必要があるが、拒否者などにおいてはそのフォローを行う必要がある。

感染性のある児童については、感染性がなくなるまで休学となる。

感染の拡大予防のため、多くの感受性者に対して休校が有効であり通常行われる対策では困難な場合 (インフルエンザの流行など)、感染率・死亡率が高いと思われる感染症である場合など、特殊な状況下では一時的な学校閉鎖が行われることがある。

具体的には次のような疾患があげられている。本人はあくまで感染性がなくなるまで休校すること、が基準であり、拡大予防がその考え方の中心になっていると思われる。

1. ワクチンで予防可能な疾患

麻疹、水痘は、曝露72時間以内であれば予防可能な場合があり、麻疹・水痘の流行発生時にはワクチンの禁忌である場合を除き、免疫のない児童には直ちにワクチン接種を行うことが勧められる。このような状況で麻疹ワクチン接種を受けた者は、休学の必要がない。

ムンプスワクチンの曝露後の有効性については示されていないが、二次感染以降の拡大予防のためにワクチン接種を行うべきである。

風疹は思春期前の児童へのリスクは高くないが、風疹に接触した風疹に感受性のある妊婦は、医師への相談を勧める。

2. その他の呼吸器感染気道感染性疾患

インフルエンザは熱性呼吸器疾患でしばしば学校を欠席する理由となるが、インフルエンザ感染の疑いの児童を休校にさせることはない。毎年のインフルエンザワクチン接種は、ハイリスク児を対象にすべきである。各

種の学校行事に参加するような場合、寄宿舎生などは、インフルエンザワクチンの対象と考えられる。

マイコプラズマは、他の気道感染症との鑑別が困難であり、抗生剤は病原体を駆逐することはできず、学校における二次感染の防止は困難である。

A群溶連菌咽頭炎への接触者で有症者は、検査を行い、菌陽性であれば治療が行われる。抗生剤による治療開始から24時間を経過すれば感染者は学校に戻れる。無症状の児童などは、通常学校へ行くことは可能であろうが、感染の可能性を持つことはあり得る。無症状者については、通常検査や治療の必要はない。

髄膜炎菌性髄膜炎は治療が行われれば24時間後には感染性は消失するので、退院後の登校は感染性に関し問題がない。患児とキスをしたり飲食物を共用したような級友には、予防的抗生剤の投与が必要である。

学生・児童・スタッフが百日咳と診断された場合には、エリスロマイシン5日間の治療をすぎるまで休校となる。予防的投与が必要となる場合もある。

小児結核は通常感染性はないが、感染小児、教師、あるいはその他の成人と密な接触があった児童には、ツベルクリンを含むチェックを行う。思春期以降の感染者は、常に感染源となる。両親、祖父母など学校外の成人の感染源が明らかになった場合には、感染源と他の児童との接触の有無の調査等の検討が必要となる。

伝染性紅斑の感染は発疹以前に生ずるので、患児の登校は可能である。妊娠中の生徒、教師には、伝染性紅斑発症の5～10日前までの接触は胎児への影響のリスクは低い。ウイルスの曝露を受けた女性については医師への相談、血清検査などを勧める。



VI. 直接接触による感染

ブドウ球菌、A群溶連菌は、人から人への感染は防ぐために皮膚病変が見られたときには常に適切な治療を行う。病変部が明確となつて、治療が行われているものについては、通常人から人への感染は生じない。病変部位あるいは年齢などにより感染の可能性が低い場合を除き、治療が開始されていないものについては休学とする。

口腔、皮膚の単純ヘルペスは日常的疾患である。通常は患部からの直接感染である。無症状者の口腔内分泌物からのウイルス分離はよくあるが、通常の学校生活でこれらが感染源となることは稀である。直接、間接（コップなどの共有）の接触は避け、手洗いをするようアドバイスをするが、ヘルペス感染者の休校は必要ない。

結膜炎は、感染者は症状が改善するまで感染力があると見なすが、感染の拡大は手洗いなどで最小にできる。全身症状を伴う場合を除き、治療を受けている結膜炎である場合には休校とする必要はない。

白癬などの真菌感染者は、自分のためにも、他者への感染予防のためにも、治療が必要であるが、休校にする必要はない。

疥癬、シラミなどが見つかった小児は、治療開始までは休校とする。校内での接触者には通常予防的治療は必要としない。



VII. 糞口感染するもの

糞口感染による感染の拡大のリスクは、感染者が用便後の手洗い、あるいは便所の使用法などにおいて通常の個人的衛生を行わなかった場合、あるいは級友の間で汚染食品を食べた場合などに限られる。

A型肝炎の流行的発生は学校でもあり得るが、通常は教室内での感染リスクは低い。長期の予防のためにはワクチンを考慮すべきである。

エンテロウイルス感染は、夏、秋の流行時には感染率は極めて高く、学級内での流行を阻止するのは難しい。学校内での細菌、ウイルス、寄生虫による腸管感染の人・人感染は多いものではないが、食品由来の感染はしばしば生ずる。腸管感染の可能性のある有症状者は、症状が治まるまで休学とすべきである。

Ⅷ. 保育園・幼稚園などにおいて休みが必要なもの

発熱，倦怠感，不機嫌，持続的啼泣，呼吸困難，その他の重症疾患を思わせる症状にあるとき，下痢，血便，粘液便のあるとき。

O157を含む毒素産生大腸菌または赤痢：下痢が消失し，2回の便検査でこれらの菌が陰性になるまで。

非感染性疾患によるものとは判断されず，また脱水の危険性がないと判断されない，過去24時間以内にみられた2回以上の嘔吐。

主治医等によって非感染性であると判断されない，流涎を伴う口内痛。

発熱あるいは異常行動を伴う発疹については，医師により非感染性疾患であることが診断されるまで。

化膿性結膜炎：医師の診察を受け，治療されて復帰が可能であると証明されるまで。

結核：医師あるいは地域公衆衛生当局によって感染性がないことが証明されるまで。

伝染性膿痂疹：治療開始から24時間を経るまで。

溶連菌性咽頭炎：治療開始から24時間を経るまで。

頭シラミ：最初の治療が行われるまで。

疥癬：治療が行われるまで。

水痘：すべての発疹が乾燥，痂皮化するまで（通常発症から6日間）。

百日咳：適切な抗菌剤治療後5日を経完了するまで（抗菌剤は14日間投与）。

おたふくかぜ：耳下腺腫脹から9日間。

麻疹：発疹から4日間。

A型肝炎：発症または黄疸出現から1週間（軽症の場合）

非化膿性結膜炎，無熱性あるいは行動異常を伴わない発疹，免疫正常者におけるB19感染，CMV感染症，B型肝炎キャリア，HIV感染者などは，通常幼稚園保育園を休ませるものではない。

腸管病原性菌を排出する無症候者は，通常休ませる必要はないが，O157などの毒素産生病原性大腸菌，赤痢菌は，感染力が強く，重症になるので，2回の便検査で菌が陰性になるまで休ませる。

幼稚園保育園などにおいて感染性疾患の流行的発生時には，そこで小児が感染源となると考えられるときには休ませることになる。感染のリスクがなくなると判断されたときに再び通園等ができるようになる。

詳細については，参考文献4）などを参照していただきたい。

文 献

- 1) 学校において予防すべき伝染病の解説（医療関係者用），文部省体育局，1999.3
- 2) 学校において予防すべき伝染病の解説（学校関係者用），文部省体育局，1999.3
- 3) 岡部信彦：学校伝染病の予防とその対策．治療84(8)：2195～2199，2002
- 4) R-Book 2003 日本版 一 小児感染症の手引き一，監修・訳 岡部信彦，日本小児医事出版社，2004

II. α ヘルペスウイルス—単純ヘルペスウイルス(HSV)と水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)—

α ヘルペスウイルス感染症の治療と予防

水痘ワクチン

Varicella vaccine

神谷 齊

Key words : 水痘ワクチン

はじめに

水痘ワクチンは1974年に大阪大学微生物病研究所 高橋理明博士(大阪大学名誉教授)によって世界に先駆けて開発された¹⁾。開発当初はヘルペス属ウイルスワクチンということで、その発がん性を問題にする方もあり一般小児への使用については賛否両論があり、学会では盛んな討議が行われた。しかし水痘感染症は、二次性免疫不全すなわちネフローゼ症候群のような大量のステロイド投与者あるいは小児白血病などのステロイドや免疫抑制剤の投与を受け免疫不全状態にある人が罹患した場合には重篤化し、しばしば不幸な転帰をとる症例がみられることはよく知られていた²⁾。当時はほかに有効な治療薬もなく良い予防法の開発が待ち望まれていた時期であり、水痘ワクチンの開発はすばらしい出来事であった。幸運にも著者らは水痘ワクチンの白血病患者への投与の可否について研究を始める機会に恵まれた。当初はハイリスク患者を中心に研究開発されたが、健康小児への使用の希望が多く、コンセンサスを得てハイリスクならびに健康小児の希望者に投与するワクチンとして出発し、現在では小児には1歳以上で投与可能なワクチンとなっている³⁾。

1. 水痘ワクチン株

a. 性 状

水痘ワクチンに使用されている岡株は、岡という名前の水痘罹患児の水疱液からヒト胎児肺細胞を用いてウイルスを分離し、34℃でヒト胎児肺細胞11代、モルモット胎児細胞に12代継代した後、ヒト2倍体細胞WI-38に3代、MRC-5に2代継代したものがワクチン候補株となった¹⁾。水痘ウイルスはcell associatedな性質があるため、培養液中にはウイルスはほとんどおらず、感染細胞からウイルスをたくさん得るために大変苦労されたようである。こうして得られたワクチン株の生物学的性状は、温度感受性があり(ワクチン株は39℃で感染価が原株より低い)、野生株よりもモルモット細胞で増殖しやすくその点で野生株と性質を異にし、ヒト細胞での増殖性がモルモット胎児細胞に比べて相対的に低下していることが判明した⁴⁾。

b. 遺伝子レベルでの相違

高橋・山西グループの研究によってワクチン株の弱毒化メカニズムの解明が進んでいる。岡ワクチン株と岡原株とを比較すると全体で42の塩基配列の置換があり、そのうち20にアミノ酸の置換があり、20のうち8つは細胞内増殖

Hitoshi Kamiya: Honorary Director, National Hospital Organization Mie National Hospital 国立病院機構 三重病院 名誉院長

0047-1852/06/¥40/頁/JCLS

で最初に始動する transactivator である immediately early (IE) gene 62 に集中して存在していることがわかっている。しかし同じ IE gene である 4, 61, 63 には変異はみられなかった。更に gene 62 中のアミノ酸の置換数が 8 つの株と 5 つの株をクローニングして infectious center assay 法で調べると、置換の多い株はヒト細胞での広がりが遅いうえに弱く、置換が少ない株でも親株と比較すると遅く弱いということである。したがってワクチン株の gene 62 のアミノ酸置換がウイルスの増殖と細胞から細胞への広がりに関連し、ウイルスの弱毒に関連している可能性が大きい⁵⁾。

SCID-hu マウスモデルを用いた岡ワクチン株と原株の比較では両株とも T 細胞には感染するが、ワクチン株は皮膚への感染力が低い。これも弱毒化の証明であろう⁶⁾。

岡ワクチン株は既に高橋博士が開発されてから 30 年が経過している。この間、各国の研究者の間では岡株以外のワクチン製造の試みがたくさん行われたが、結局成功せず今では世界でたった 1 つのワクチン株として評価されており、1983 年に WHO の専門委員会で安全性、免疫原性の点で推奨し得る世界で唯一の株と認められ、水痘ワクチンの製造基準ができています。

2. 水痘ワクチンの試験接種

著者らは幸運にも高橋博士のワクチン開発に参加することができた。当時、大阪大学微生物病研究室では奥野教授の指揮下で開発したワクチンの地域住民希望者への試験接種が月 1 回行われていた。水痘ワクチンもインフォームド・コンセントをとって健康小児の希望者への接種が行われていた。その仕事では健康児に接種した場合には副作用はほとんどなく、免疫反応は良好であると思われていた。

著者らは水痘感染が重篤化する白血病児を水痘感染から救うことを目指しており、このワクチンに注目し、高橋博士のご了解をいただいて白血病児への投与を開始した。著者らは教室の研究として白血病の免疫学的治療を目指しており、白血病や小児がん患者の免疫状態の変化や

治療による変動について十分なデータをもっていたので、それを基本として奥野研の先生方の応援を得て経験を増やし一定の接種基準を決めて接種を進め、重篤な副作用なく接種ができ、抗体も産生され有効に働くことを示すことができた⁷⁾。この基準はその後、欧米でも評価されハイリスク児への水痘ワクチン接種基準の基となっている。また接種に際し事前に生体の水痘ウイルスに対する感受性を知ることができないかを検討する簡易な方法として、水痘皮内抗原の作製を提案し高橋博士によって受け入れていただいた。当初は個体の水痘ウイルス感受性検査用に使用したが、その後、細胞性免疫反応のチェック法として臨床的に有用であることも判明した。現在では成人の帯状疱疹の感受性、つまり細胞性免疫の残存を調べる簡単な方法としても注目されている⁸⁾。

3. 水痘ワクチンの有効性

a. 抗体陽転率

本ワクチンは、最初は急性白血病や悪性固形腫瘍などの水痘罹患で重症化する可能性の高いハイリスク群患者の発症予防を目的として開発され、著者らは接種条件を決めて接種を開始した。1974 年末までに接種を完了した白血病は 58 例であり、抗体の陽転率は 100%、接種後の副反応の出現率は 20.7%であった。1984 年に厚生省水痘研究班でまとめた成績では、全国で接種例が 251 例報告され、これらの症例の副反応出現率は 8.3%であった。当時、接種後 5 年以上経った中で生存例が 18 例あり、このうち 10 年を経過したものは 4 症例あったが、平均中和抗体価は 4 倍程度であった。著者らは、一方では白血病患児への接種の経験を増やししながら、健康小児への接種を増やしていった。

現在の接種対象はほとんどが健康小児になってきた。それは圧倒的に対象数が多いことと健康児の予防が要求されているからである。健康児に対する水痘ワクチンの感染防御効果は、発売後約 20 年を経過したので今日までに少なくとも約 400 万人に接種が行われ研究成果の報告も多い。有効率について日本のデータでは多少

表1 水痘ワクチンの有効性⁹⁾

年齢	接種前 陰性者数	接種後 陽転者数	陽転率 ^{*)}	平均 抗体価 ^{**)}
1歳	325人	312人	96.0%	4.04
2歳	229人	216人	94.3%	4.04
3歳	154人	142人	92.2%	3.88
4歳	58人	56人	96.6%	3.96
5歳	30人	22人	73.3%	3.86
6歳	22人	21人	95.5%	3.62
7~8歳	16人	15人	93.8%	4.23
9~10歳	10人	9人	90.0%	2.44
11~12歳	9人	7人	77.8%	3.43
13歳~	7人	5人	71.4%	3.00
計	860人	805人	93.6%	3.97

^{*)}接種前抗体陰性者数に対する接種後抗体陽転者数の割合で、IAHA価2以上を陽性としている。

^{**)}IAHA価の値はlog₂の対数で示している。

のばらつきはあるが、接種による抗体獲得率は90~95%である。代表的な接種成績である尾崎らの報告⁹⁾によると、接種前抗体価陰性者への接種では抗体陽性率は表1のごとく93.6%(805/860)、平均抗体価はIAHA法で3.97であった。またAsanoらは97.2%と報告している。注意深くみると加齢とともに低下する傾向がみられ、11歳以上での陽転率は75%(12/16)となっていた。我が国では接種は1回のみであるが米国でも同様な現象を経験したことから、universal immunizationの開始にあたって1~12歳までは1回接種、13歳以上は4~8週間隔で2回接種を勧告している。

b. 副反応

このワクチンの副反応は我が国では経験することは少ないが、尾崎らの調査によると接種群では接種後7~20日で発熱10.6%(最高体温37.5℃以上)、発赤0.1%、発疹・水疱4.8%であったと報告している。0~2日では発赤の発生率のみ5.4%と上昇した程度であった⁹⁾。

一方、米国ではワクチン接種後5~26日の間に接種局所の皮診が3~5%、全身性の皮診も3~6%であるが、皮診の数は2~5個で水疱疹より斑状丘疹が多い。水痘ワクチンの性状は日本と米国では異なっているが、同じマスターシードで渡した後は継代歴、製造法が異なる可能性

があるし、当然ワクチンに含まれる感染性粒子と非感染性粒子の比率も異なってくるであろう。また実際にワクチンに含まれるウイルス量にも差があると思われる。したがって体内でのウイルス増殖は異なるであろうから副反応の比率は当然差が出るものと思われる¹⁰⁾。

c. ワクチンの長期免疫について

免疫効果が長期に保持できるかどうかは興味がある問題である。Asanoらは約20年の追跡調査結果を報告しているが¹¹⁾、感染防御効果、液性免疫、細胞性免疫の持続度は良好であったが、ひとつ問題は20年後の抗体価、皮内反応の値が10年後より2倍高く、ワクチン接種者に不顕性感染があり免疫が維持されている可能性がある。今後注意深く経過をみていく必要がある。

4. 水痘ワクチン接種後の水痘 (breakthrough varicella)

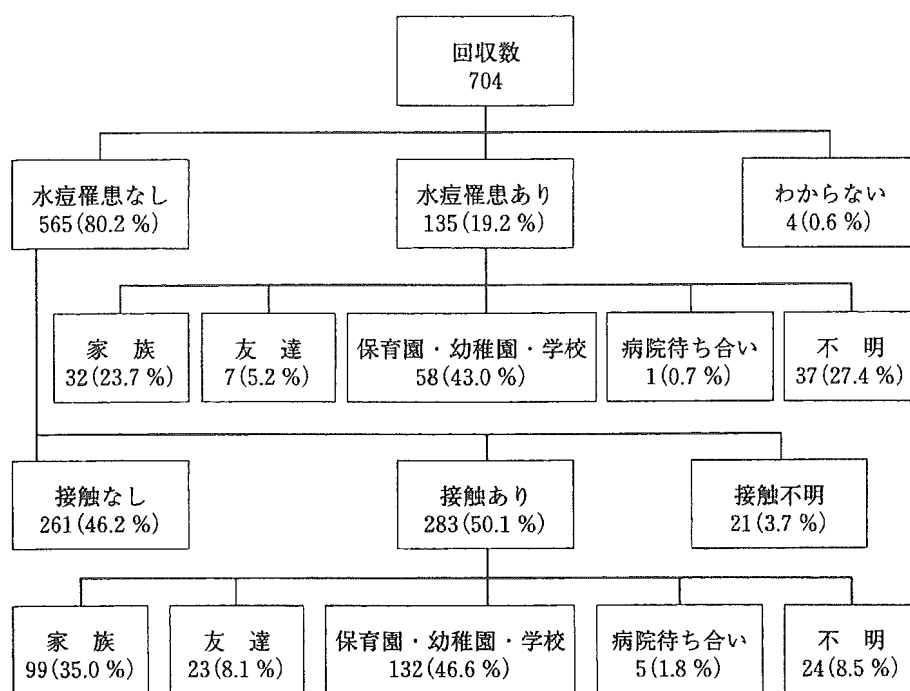
水痘ワクチン接種後の水痘感染については当初から経験されている。著者らは平成3年4月1日以後、厚生労働省予防接種研究班班員施設で水痘ワクチンを接種した症例を順次登録し、平成7年で症例を固定し(2,657例)、以後10年にわたって追跡調査をした。その結果、図1にみるように水痘罹患例は135例(19.2%)で、主たる感染機会は保育園・学校などが43.0%、家族内32例(23.7%)であった。接触が明確であっても罹患しなかった人は283例(50.1%)であった¹²⁾。全体としては罹患なしは565例(80.2%)であった。

他の報告でもこのような報告は大体20%程度の罹患率であるが、罹った場合の症状は非常に軽く、発疹数が少ない、水疱形成にまで至らない、発熱はない、痒みが少ない、経過が短いなどの特徴があり、一度ワクチンがtakeされていれば軽症水痘になる。したがって仮に罹患してもワクチン効果は十分あるのが特徴である。

5. 水痘ワクチンのその他の効果

a. 侵襲性A群溶連菌感染の減少

ワクチン接種により水痘の軽症化も図れるの



水痘罹患の診断者：医師 122 (90.4%), 家族 6 (4.4%), その他 6 (4.4%), 不明 1 (0.7%)

図 1 水痘罹患調査(平成 15 年度実施)

で重症水痘合併症の減少にも役立つ。最近米国で論文が出ており、水痘に対する 2 次感染の減少が報告されている¹³⁾。

b. 帯状疱疹

初回感染は水痘であるが再燃すると帯状疱疹になることはよく知られているが、最近貴重な報告が出た。1998 年から Oxman らが、帯状疱疹後神経痛を起こさないようにするため水痘ワクチンが予防に効果があるかどうかを全米 20 カ所の病院の協力を得て調査を実施した。対象は 38,546 例で、60~69 歳および 70 歳以上に分けてそれぞれのグループでワクチン群とプラセボ群に分けて有効性を検討した。最近その結果が公表されたが、ワクチン接種により帯状疱疹の病的負担は 61.1% ($p < 0.001$)、帯状疱疹後神経痛の発現は 66.5% ($p < 0.001$)、帯状疱疹そのものの頻度は 51.3% ($p < 0.001$) にそれぞれ有意

差をもって減少するというデータであった¹⁴⁾。既に我が国でも水痘ワクチンが高齢者の細胞性免疫の増強に役立つという班研究データをもっており、今後水痘ワクチンの働きとして注目されるであろう。

おわりに

水痘ワクチンの開発、その有効性、安全性については既に世界のコンセンサスが得られてきている。米国では来年から MMR ワクチンに水痘ワクチンを加えた MMRV の使用を開始することにほぼ決定されている。高橋らによって世界に先駆けて開発されたこのワクチンが日本で日の目を見ないのはいかにも残念である。我が国の子どもたちのためにもこのワクチンが定期接種として採用され、日本から水痘が減少する日が 1 日も早く来ることを期待する。

■ 文 献

- 1) Takahashi M, et al: Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet ii: 1288-1290, 1974.
- 2) 神谷 齊: 小児白血病のウイルス感染症と予防接種. 小児科 MOOK, No 20 (赤羽太郎編), p153-

- 169, 金原出版, 1981.
- 3) Takahashi M, et al: A live varicella vaccine. *Adv Exp Med Biol* 278: 49-58, 1990.
 - 4) Hayakawa Y, et al: Biological and biophysical markers of a live varicella vaccine strain (Oka): Identification of clinical isolates from vaccine recipients. *J Infect Dis* 149: 956-963, 1984.
 - 5) Gomi Y, et al: Comparison of the complete DNA sequences of the Oka varicella vaccine and its parental virus. *J Virol* 76: 11447-11459, 2002.
 - 6) Ku CC, et al: Varicella-zoster virus pathogenesis and immunology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol* 79: 2651-2658, 2005.
 - 7) 神谷 齊ほか: 白血病人の予防接種. *小児医学* 21(1): 157-173, 1988.
 - 8) Kamiya H, et al: Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical application of the test. *J Infect Dis* 136: 784-788, 1977.
 - 9) 尾崎隆男: 当院における水痘ワクチン10年の成果. *臨床とウイルス* 27(1): 22-28, 1999.
 - 10) Seward JF, et al: Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287: 606-611, 2002.
 - 11) Asano Y, et al: Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 94(4 Pt 1): 524-526, 1994.
 - 12) 神谷 齊ほか: 水痘ワクチン前方視的調査全国集計(第11報). 厚生労働科学研究「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合研究報告書」, p108-109, 2005.
 - 13) Patel RA, et al: Reduction in pediatric hospitalization for varicella-related invasive group A streptococcal infection in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 144: 68-74, 2004.
 - 14) Oxman MN, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352: 2271-2284, 2005.

任意接種対象疾患

おたふくかぜワクチン

IHARA TOSHIAKI

庵原俊昭

◎国立病院機構三重病院

はじめに

おたふくかぜは流行性耳下腺炎やムンプスとも呼ばれ、小児期の代表的な感染症の一つである。おたふくかぜを引き起こすムンプスウイルスは、パラミキソウイルス科ルブラウイルス属に属するRNAウイルスで、世界中に12種類の遺伝子型が存在する¹⁾。おたふくかぜの流行を阻止するための集団免疫率は85~90%以上であり、ムンプスウイルスを含むワクチンを1回定期接種している国では、おたふくかぜの発症者数が90%、2回定期接種している国では、発症者数が99%減少している²⁾。本邦におけるおたふくかぜワクチンの位置づけについて概説する。

■おたふくかぜワクチンの種類

おたふくかぜを予防する唯一の方法はおたふくかぜワクチンの接種である。世界の多くの先進国は、おたふくかぜワクチンを麻疹・ムンプス・風疹(measles-mumps-rubella: MMR)ワクチンの形で1回または2回定期接種している。世界で広く使用されているワクチン株はJeryl-Lynn株である。本邦ではおたふくかぜワクチンが5種類開発され、現在市販されているのは鳥居株、星野株、宮原株の3株である。本邦で市販されている3株およびJeryl-Lynn株はニワトリ胎児細胞(CEC)を用いて製造されているが、ワクチンに含まれる

卵由来蛋白の量は検出感度限界レベル(< 1 ng/mL)であり、卵アレルギー児に接種するときの特別な注意は不要である³⁾。

■おたふくかぜワクチンの副反応(表1)

おたふくかぜワクチンで問題となるのは無菌性髄膜炎の合併である。ムンプスウイルスは神経親和性がきわめて強いウイルスで、おたふくかぜ発症者の髄液を検査すると細胞数増多を半数に認め、頭痛、嘔吐、発熱などの症候性無菌性髄膜炎を3~10%に認める。一方、本邦で市販されているワクチン株3株の髄膜炎合併率は1/2,000~1/6,000であり⁴⁾、発症頻度は自然感染の1/100である。おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎合併率の頻度をさらに減らすためにワクチンの弱毒化を進めると、免疫原性を低下させる危険性がある。

難聴もムンプスウイルスによる神経合併症の一つであり、その頻度は1/400~1/20,000である。ムンプス難聴は多くは片側性であるが、程度が高度で回復が困難である。おたふくかぜワクチンによる難聴例の報告はほとんどなく、おたふくかぜワクチン定期接種による流行阻止により、難聴者発症予防が期待されている⁵⁾。

睾丸炎は思春期以降の男性によく認める合併症であり、合併率は25%である。一方、おたふくかぜワクチン接種による睾丸炎の合併はほとんどなく、おたふくかぜワクチンは成人でも安心して

表1 ムンプス自然感染の症状とワクチンの合併症

症状	自然感染	ワクチン
耳下腺炎	70%	3%
無菌性髄膜炎		
細胞増多	50%	不明
症候性	3~10%	1/1,000~10,000
脳炎	2~30/10,000	4/1,000,000
難聴	1/400~20,000	ほとんどなし*
睾丸炎	25%* ²	ほとんどなし
両側腫脹	10%* ²	ほとんどなし
乳腺炎	15~30%* ²	ほとんどなし
卵巣炎	5%* ²	ほとんどなし
膝炎	4%* ²	ほとんどなし

*1: 詳細な頻度は不明, *2: 思春期以降の頻度(小児ではまれ文献3)を改変

表2 ムンプスウイルス各株に対する中和抗体価(成人12血清)

株	性質	遺伝子型	NT抗体価		
			平均抗体価*	相関関係	p value
星野	V株	B	2.67 ± 1.50		
金津	野生株	B	3.08 ± 1.83	0.939	<0.0001
白井	野生株	K	2.58 ± 1.68	0.881	0.0002
相馬	野生株	G	3.17 ± 1.64	0.949	<0.0001

*p = 0.77489 (ANOVA検定)
V株: ワクチン株, NT中和

接種できるワクチンである。

■おたふくかぜワクチンの効果

本邦におけるおたふくかぜワクチン接種後の抗体陽転率は、いずれの株でも90~95%である。抗体の持続期間は不明であるが、おたふくかぜ流行による感染曝露がなければ、接種後の時間の経過とともにワクチンにより誘導された抗体価は減衰する。

地域の流行時や家族内曝露時の本邦ムンプスワクチン株の有効率は78~90%であり⁶⁾、この有効率はJeryl-Lynn株と同等である。本邦で使用されているワクチン株の遺伝子型はBであり、現在本邦で主として流行している遺伝子型はKとGである¹⁾。罹患歴のある成人血清のワクチン株、遺伝子型K野生株、遺伝子型G野生株に対する中和抗体価には有意な差はなく(表2)、遺伝子型

が異なっても中和抗原レベルでの変異は少なく、現行おたふくかぜワクチンは流行株に対する予防効果があると推測されている。

■流行時のおたふくかぜワクチン接種

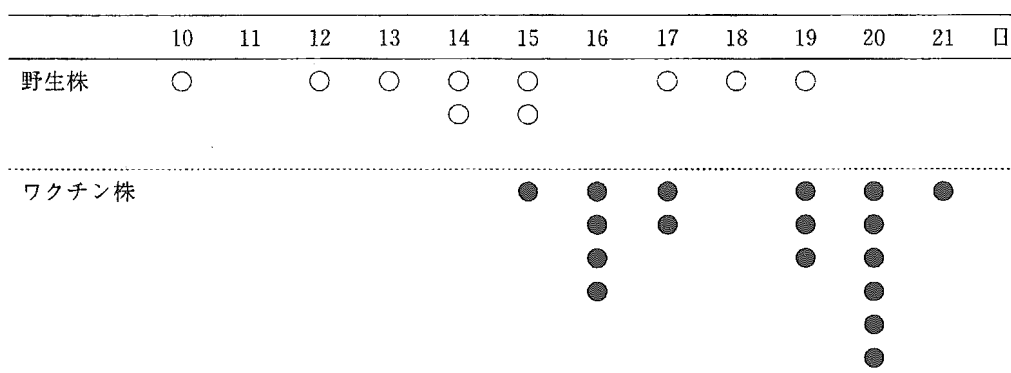
おたふくかぜ非流行時にムンプスワクチンを接種すると、ワクチン後の耳下腺腫脹率は2~3%である(表3)。しかし、おたふくかぜ流行時にムンプスワクチンを接種すると、ワクチン後の耳下腺腫脹率は5%に増加するが、増加した原因は野生株による耳下腺腫脹例の紛れ混みである⁷⁾。野生株の紛れ混みによる耳下腺腫脹例では、耳下腺腫脹は接種後15日以内に認めることが多く、ワクチン株による副反応例では耳下腺腫脹は接種後16~20日に認められる(図1)⁸⁾。

おたふくかぜワクチンの接触後接種は、麻疹ワクチンや水痘ワクチンほど著明な効果を示さない⁹⁾。

表3 流行時期による星野株接種例のウイルス分離率

	接種例数	耳下腺腫脹例			合計
		ワクチン株	野生株	陰性	
合計	2,087	28 1.34%	26 1.25%	17 0.81%	71 3.40%
非流行時	1,138	14 1.23%	1 0.09%	9 0.79%	24 2.11%
流行時	949	14 1.48%	25 2.63%	8 0.84%	47 4.95%
<i>p</i> value		0.6281	<0.0001		0.0004

文献7)を改変



文献8)を改変

図1 ムンプスワクチン接種後日数と由来株

しかし、学校や保育園などでおたふくかぜが流行しはじめたとき、流行を早期に終息させるための効果的な対策は、おたふくかぜ罹患歴、およびワクチン歴がない子どもに早急にワクチンを接種することである。

■おたふくかぜワクチン接種後の急性耳下腺腫脹

おたふくかぜ非流行時におたふくかぜワクチン接種者が急性耳下腺腫脹を発症したとき、その原因はおたふくかぜ以外である^{10, 11)}。おたふくかぜを疑うときは、ウイルス学的な検討(血清IgM抗体検査、唾液からのウイルス分離)を行って確定診断する必要がある。

おたふくかぜ流行時に、おたふくかぜワクチン接種者が急性耳下腺腫脹を発症したときは、ムンプスウイルス感染による発症の可能性が高くなる。

多くは二次性ワクチン不全である¹¹⁾。血清IgM抗体・IgG抗体測定および唾液からのウイルス分離などのウイルス学的検討を行って診断する。おたふくかぜワクチン後のおたふくかぜ罹患例では、ワクチン歴のない罹患例に比べ症状が軽く無菌性髄膜炎合併率も1/10である(修飾ムンプス)¹²⁾。ワクチン接種により誘導された免疫の記憶が残存しているため、再感染時に早期に免疫応答し、症状が軽症化すると推測されている。

おわりに

無菌性髄膜炎だけがおたふくかぜの合併症ではなく、感音性難聴、睾丸炎なども問題となる合併症である。おたふくかぜワクチンは自然感染と比べて明らかにこれら合併症を起こす頻度は少なく、おたふくかぜ流行阻止のためには有効な手段である。

- 1) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N *et al.* : Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. *J Med Virol* 73 : 97-104, 2004.
- 2) Galazka AM, Robertson S, Kraigher A : Mumps and mumps vaccine ; A global review. *Bull World Health Organ* 77 : 3-14, 1999.
- 3) 庵原俊昭 : ムンプス(流行性耳下腺炎)ワクチン. ワクチンの辞典, 日本ワクチン学会編, 119-131, 2004, 朝倉書店, 東京.
- 4) 永井崇雄, 岡藤輝夫, 宮崎千明ほか : ムンプスの副反応調査(最終報告). 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, 306-316, 2005.
- 5) 喜多村健, 中島 努 : 急性高度難聴に関する調査研究(構成労働科学研究・特定疾患対象研究事業)より得られたムンプス難聴の疫学調査結果. 病原微生物検出情報調査 24 : 107-109, 2003.
- 6) 庵原俊昭 : おたふくかぜワクチン. 小児科 45 : 871-875, 2004.
- 7) 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか : ムンプスワクチン星野株接種後の急性耳下腺腫脹合併症と家族内二次感染の検討. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究, 平成 16 年度研究報告書, 146-147, 2005.
- 8) 庵原俊昭, 落合 仁, 豊田美香ほか : ムンプスワクチン星野株接種後 4 週以内に唾液腺腫脹を認めた症例の検討. 小児感染免疫 11 : 264-266, 1999.
- 9) 庵原俊昭 : ムンプス. 臨床とウイルス 30 : 28-32, 2002.
- 10) 庵原俊昭 : おたふく風邪ワクチン(ムンプスワクチン). 日本臨床 63 : s612-s616, 2005.
- 11) Davidkin I, Paananen A, Leinikki P *et al.* : Etiology of mumps-like illness in children and adolescents vaccinated for measles, mumps, and rubella. *J Infect Dis* 191 : 719-723, 2005.
- 12) 庵原俊昭 : ムンプスワクチン接種後のムンプス罹患時における病態と臨床像の特徴. 小児科 42 : 1144-1149, 2001.

* * *

—— アメリカ微生物学会 ——

臨床微生物学 ポケットガイド〈第二版〉

— メディカルスタッフのための臨床微生物検査ガイド —

Patrick R. Murray 著 坂崎利一 監訳

B6判384頁 表70 図9 定価4,725円(本体4,500円+税5%)

臨床微生物学に関する情報・手技のすべてがB6判のコンパクトな判型に見やすくまとめられている。微生物関連分野以外にも手軽に利用できる最高に便利なガイドブックである。

医学上重要な微生物の分類/常在微生物叢と病原微生物/検体の採取と輸送/微生物の同定/ワクチン, 抗生物質, 薬剤感受性テスト/免疫診断検査法/報告義務のある感染症



近代出版

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-10-9

TEL 03-3499-5191 FAX 03-3499-5204

<http://www.aya.or.jp/~kindai-s>

小児急性中耳炎の薬剤耐性肺炎球菌と臨床像

増田佐和子・中野 貴司*・神谷 齊*

Drug Resistance of *Streptococcus Pneumonie* and Clinical Outcome in Children with Acute Otitis Media

Sawako Masuda, Takashi Nakano and Hitoshi Kamiya

(National Mie Hospital)

The incidence of acute otitis media caused by drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* has increased among the children in Japan.

Sixty-four pneumococcal isolates from the middle ear, otorrhea, or the nasopharynx of 56 children with acute otitis media from February 2001 to January 2003 was evaluated by polymerase chain reaction (PCR) for mutation of penicillin-binding protein (PBP) and other genes. The results showed mutation of all three PBP genes, *pbp 1a*, *pbp 2b*, and *pbp 2x*, in 64.1% of the isolates, while 96.9% were found to possess various PBP gene mutations. The mutation of *mef E* and *erm AM*, which contribute the resistance to macrolide, were detected in 56.3% and 31.3%, respectively.

Seventy-nine percent of the 56 children were between 6 to 23 months old. Seventy-six percent were attending day-care centers. Myringotomy was performed in 66.1% of all children. Twenty-nine of the 56 children were hospitalized, and 26 were treated with PAM/BP. There was no clinical improvement noted after treatment with PAM/BP in 3 cases. However, they were cured by injecting CTX together with PAM/BP.

The ratio of penicillin and macrolide-resistant strain in *Streptococcus pneumoniae* were higher than those reported in previous studies. Clinicians who treat children with acute otitis media in hospitals should be alert to the possibility of resistance to multiple antibiotics.

Key words : drug resistance, *Streptococcus Pneumonie*, acute otitis media

はじめに

乳幼児の急性中耳炎は、家族が耳の疾患に気づかず小児科を受診することも多いが、従来、たとえ中耳炎が見過ごされても大きな問題となることはなかった¹⁾。急性中耳炎の3大起炎菌の一つである肺炎球菌が各種抗菌薬に良好な感受性を示しており、比較的容易に治療できたことがその理由の一つである。しかし1990年代から市中においてペニシリン耐性肺炎球菌による呼吸器感染症が急速に蔓延し、治療に難渋する例が増加し、臨床上大きな問題となっている²⁾。

われわれは、一般病院での肺炎球菌による小児急性化膿性中耳炎の現状を把握する目的でその耐性化率と臨床像を検討したので報告する。

対象と方法

2001年2月より2003年1月までの2年間に、急性中耳炎で国立三重病院を受診し、中耳貯留液(または耳漏)または鼻咽腔ぬぐい液の細菌検査で肺炎球菌が検出され、薬剤耐性遺伝子検索を行うことができた2ヵ月から5歳の小児56例64株を対象とした。なお、同一症例で

国立療養所三重病院耳鼻咽喉科

* 国立療養所三重病院小児科

ったん治癒して再発した場合は別の症例として検
より, 鼓膜切開時に排出された中耳貯留液, また
がある場合は耳漏, および可能な限り鼻咽腔ぬぐ
業研シードスワブ2号にて採取し, 血液寒天培地
で培養した. 肺炎球菌が検出された場合, これを
にて保存し, 随時ペニシリン耐性肺炎球菌遺伝子
薬(湧永社製)を用いて, PCR (polymerase chain
i) 法により, β ラクタム薬耐性およびマクロライ
耐性にかかわる遺伝子を検討した.

クタム薬耐性は, 肺炎球菌のペニシリン系薬ある
フェム系薬の作用点であるペニシリン結合蛋白
lin-binding protein: PBP) の遺伝子である *pbp1a*,
pbp2x の変異の有無から以下のように判定した.

肺炎球菌の耐性化が β ラクタマーゼによるもの
く, PBP 遺伝子の変異によるものであること, こ
の有無と最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory
ration: MIC) がおおむね一致することによる^{3)~5)}.
ニシリン感受性肺炎球菌 (*Penicillin susceptible*
occus pneumoniae, PSSP): *1a*, *2b*, *2x* のいずれも
し.

ニシリン低感受性肺炎球菌 (*Penicillin insensitive*
occus pneumoniae, PISP): *1a*, *2b*, *2x* のうち1つ
2つに変異あり.

ニシリン耐性肺炎球菌 (*Penicillin resistant Strep-*
pneumoniae, PRSP): *1a*, *2b*, *2x* のすべてに変異

あり.

マクロライド系薬耐性は, マクロライドの標的酵素
23SrRNA を修飾するメチラーゼをコードする *ermAM* 遺
伝子と, 菌体内からの排出機構にかかわる蛋白をコード
する *mefE* 遺伝子ついて, その保有の有無を調査した.

同時にこれらの対象児について, 年齢, 性別, 集団保
育や同胞の有無, 受診までの罹病期間と治療の有無, 主
訴と症状, 治療方法と経過について検討した.

結 果

1) 検体採取部位

64株のうち中耳貯留液または耳漏由来の検体は24株,
鼻咽腔由来は40株であった. 全56症例で, 両部位から
検体を採取したのは41例であった. そのうち両部位で菌
の発育がみられた28例中, 双方で肺炎球菌が検出され
たのが25例, 異なる菌が検出されたものが3例であった.

2) PCRによる肺炎球菌の耐性分類

1. ペニシリン系薬あるいはセフェム系薬に対する耐性

図1(a)に示すように, 64株中PSSPは2株3.1%,
PISPは21株32.8%, PRSPは41株64.1%であった. PISP
とPRSPを併せた耐性化率は96.9%であった. 年齢による
有意差はみられなかった.

各々のPBP遺伝子変異率をみると, 図1(b)のように
総計では *pbp1a* が85.9%, *pbp2b* が64.1%, *pbp2x* では
92.2%であった. 年齢による有意差はなかったが, いず
れの年齢でも *pbp2x* の変異率が最も高かった.

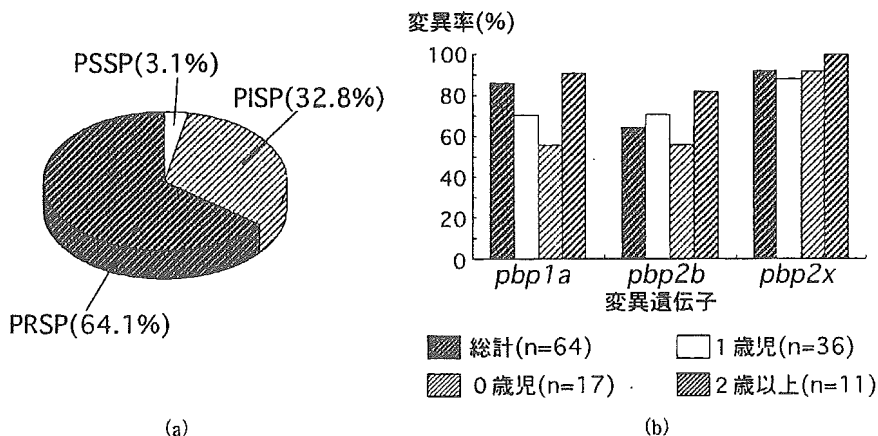


図1 ペニシリン系薬あるいはセフェム系薬に対する耐性
(a) ペニシリン耐性肺炎球菌の割合
(b) 年齢別 *pbp* 遺伝子変異率

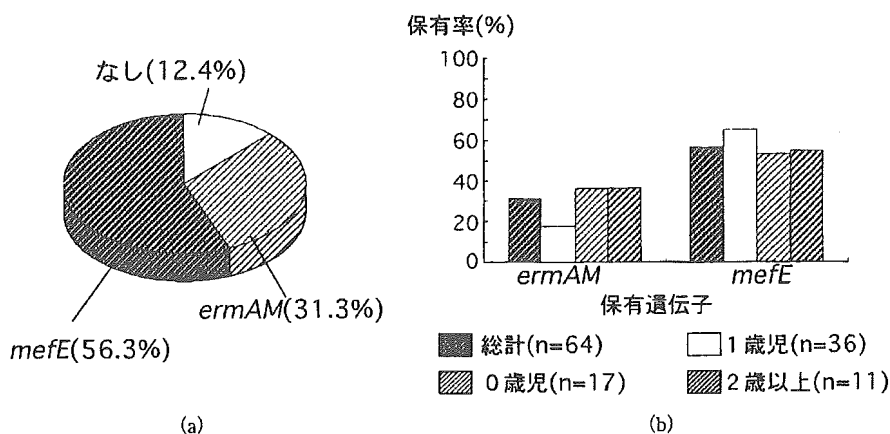


図2 マクロライド系薬に対する耐性
 (a) マクロライド耐性肺炎球菌の割合
 (b) 年齢別マクロライド耐性遺伝子保有率

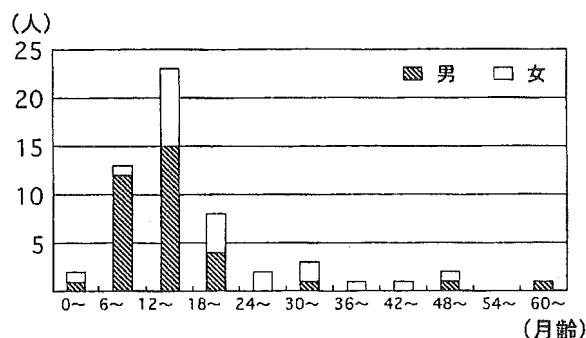


図3 対象児の年齢と性別分布

2. マクロライド系薬に対する耐性

図2(a)に示すように各耐性遺伝子の保有率は、*ermAM* 31.3%、*mefE* 56.3%で、いずれかの遺伝子を持つものは56株87.6%を占めた。2種の耐性遺伝子を同時に保有している株は認められなかった。図2(b)に示すように年齢による有意差はなかったが、いずれの年齢でも *mefE* の保有率が高かった。

2) 臨床像の検討

1. 年齢と性別

対象児の性別と年齢の分布を図3に示す。6～23ヵ月児が78.6%を占め、特に12～17ヵ月児が41.1%を占めた。1歳未満はほとんどが男児であった。それぞれの耐性菌群における平均月齢±1SDは、PISP 17.5±9.5ヵ月、PRSP 19.3±13.0ヵ月、マクロライド感受性菌14.8±6.9ヵ

月、同耐性菌 18.8±12.6ヵ月であり、いずれも有意差はみられなかった。PSSPの2例は2ヵ月と6ヵ月児であった。

既往歴では26例で中耳炎があった。1例は分類不能の先天性免疫不全で定期的なγグロブリン置換療法を行っていた。

2. 集団保育と同胞の有無

対象児のうち集団保育児は41例73.2%、同胞がいるものは13例23.2%を占めた。

3. 受診までの罹病期間と治療の有無

発熱から当科受診までの平均日数は5.6±5.4日で、最短1日、最長30日であった。抗菌薬による前治療は41例73.2%が受けており、そのうちセフェム系抗菌薬の投与が明らかであったものは27例48.2%、平均使用抗菌薬数は1.1剤(最多は5剤)であった。

4. 主訴と症状

主訴は発熱が最も多く43例76.8%を占め、次いで耳漏9例、耳痛2例、不機嫌と鼻汁が各1例であった。初診時にみられた症状として発熱47例83.9%、鼻汁51例91.1%、咳36例64.3%と、ほとんどに気道感染症状を合併していた。

5. 外来と入院における治療、予後

外来治療で治癒したものは27例48.2%、入院を要したものは29例51.8%であった。入院の15例26.8%は気道感染または不明熱で小児科に入院した後に耳鼻咽喉科で中耳炎が判明したものであった。

鼓膜切開を行ったものは37例55耳で全症例の66.1%

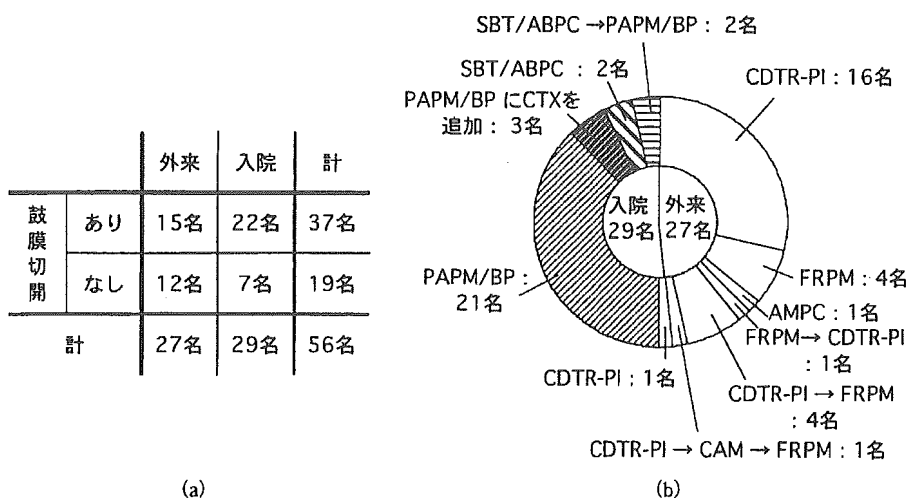


図 4 外来と入院における治療

- (a) 鼓膜切開の有無
 “鼓膜切開なし”には、耳漏があったものが含まれる。
- (b) 使用抗菌薬

図 4 (a) に示すようにこのうち 15 例が外来で、22 例は入院治療を行った。一連の経過中に行ったものは 7 例 12.5%であった。耳漏がなく、も要さなかったのは 7 例であった。

に、使用した抗菌薬を示す。外来では多くが (メリアクト®)、または FRPM (ファロム®) で、入院例では 24 例 42.9%が PAM/BP (カルベで開始した。そのうち 21 例は改善したが、3 例せず CTX (クラフォラン®) を併用した。入院 4 例はすでに小児科入院時に SBT/ABPC (ユナ投与が開始されており、2 例は治療したが 2 例ず PAM/BP に変更して治療した。

療例と入院治療例の背景因子を比較したとこ月齢は入院が外来より若干低かったが、有意差なかった。また、性別、保育環境、同胞の有無、*pbp 2x* 遺伝子変異率にも有意差はみられなかった。

34 例で中耳炎の再発が明らかであった。鼓膜換ブは 1 例に留置した。

考 察

2) は 2000 年に、急性中耳炎患児の鼻咽腔より検肺炎球菌のうち、PISP が 44%、PRSP が 30% 時にセフェム耐性化にかかわる *pbp 2x* 遺伝子変体の約 70%であったと報告した。大山ら⁶⁾ の

2002 年の報告によれば、耳鼻咽喉科急性感染症で検出された肺炎球菌のうち、PISP が 34.5%、PRSP が 37.9% であった。

われわれの結果はこれをさらに上回り、特に *pbp 2x* 遺伝子変異率は 90%以上にのぼった。今回の検討症例の 80%近くが 2 歳未満児であり、70%以上がすでに前治療として抗生剤の投与を受けていたこと、耳漏または鼓膜切開を要するような重症中耳炎例であったこと、一般病院であると同時に地域の小児科の基幹病院としての当院の性格を反映していることなどがその理由として考えられる。しかし一方で、耐性化率が依然として年々上昇している可能性もある。

近年ではマクロライド系薬に対する耐性化も指摘されている⁷⁾⁸⁾。今回の検討では *mefE* 保有率が 50%を超え、*ermAM* または *mefE* のいずれかを持つ株は 90%近くに達した。*ermAM* 保有株はすべてのマクロライド系薬に対して耐性を示し、*mefE* 保有株は 14 員環マクロライドとアザライド系薬剤に対して軽度耐性を示す⁹⁾。すなわち、今回の結果からは、肺炎球菌による急性中耳炎では、14 員環マクロライドの効果はほとんど期待できないといえる。今回の対象児でマクロライドを長期に服用していた例はなかったが、集団保育児や同胞を持つ患児も多い。耳鼻咽喉科領域でも 14 員環マクロライド少量長期療法が広く行われるようになってきたことと、*mefE* 保有株の増

加が関連している可能性は否定できない。

1999年の米国の疾病管理センターの勧告¹⁰⁾では、薬剤耐性肺炎球菌による急性中耳炎の第一選択薬として、AMPC (パセトシン[®], サワシリン[®]) を通常の倍量の80 mg/kg/日、あるいはCVA/AMPC (オージェメンチン[®]) (AMPC量は80 mg/kg/日) が推奨されている。今回の検討症例は、1) 多くが前治療を受けている低年齢児であること、2) 多くが重症例であること、3) AMPCは副作用として下痢が頻りにみられ、使用しにくい面があること、などの理由で、比較的抗菌力の強いCDTR-PI、あるいはFRPMを用いた。その結果、半数は外来通院にて治癒した。しかし、耐性菌が急増している現在、抗菌薬の選択についてはAMPCの見直しを含めた再検討が必要であると考える。

また、急性中耳炎には鼓膜切開、排膿といった外科的処置が重要である。特に2歳以下の低年齢児では、治療が遅延するうちに重症化したり、いわゆる semi-hot earに移行したりする症例も多いとされ⁸⁾、われわれも積極的に鼓膜切開を行っている。事実、多くの症例は鼓膜切開当日あるいは翌日に解熱するが、それでも改善せず入院して抗菌薬の点滴静注を行ったものは全症例の約半数であった。入院例で薬剤耐性化率がより高いという結果は得られず、全身状態や局所所見、受診までの治療経過、家庭事情などが入院に至る要因になっているのではないかと推測された。

入院例の多くに点滴静注薬として用いたカルバペネム系はPRSPに対し優れた抗菌力を示すが、耐性化を懸念する報告もある⁹⁾¹¹⁾。われわれが経験した3例ではPAPM/BPが奏効せずCTXを併用して治癒した。当院の小児急性疾患病棟における注射用抗菌薬のうち、2003年2月までの6ヵ月間のPAPM/BPの使用率は、バイアル数で41.6%にのぼっている。今後、カルバペネム無効例がさらに出てくる可能性があり警戒すべきである。

当院のような地域の小児科の基幹病院では、小児急性中耳炎で肺炎球菌が検出された場合、そのほとんどが耐性菌、それも多剤に対する耐性菌と考えて対処しなければならないと考える。

まとめ

過去2年間に56例の急性中耳炎小児から検出された肺炎球菌64株のペニシリンおよびセフェム耐性遺伝子変異率は96.9%、マクロライドに対する耐性遺伝子保有率は

87.6%に上った。対象児の78.6%が6～23ヵ月児で、73.2%が抗菌薬による前治療を受けていた。66.1%に鼓膜切開を行い、51.8%が入院した。PAPM/BP無効例が3例みられ、今後カルバペネム耐性にも注意が必要である。

多剤耐性肺炎球菌に対し、十分な警戒とともに、新たな耐性獲得の回避のために抗菌薬選択の再検討が必要であると考える。

本研究にあたり、肺炎球菌の培養にご協力いただきました国立療養所三重病院臨床検査科の木方真一郎氏に感謝申し上げます。

本論文の要旨は第113回日本耳鼻咽喉科学会東海地方部会(平成15年6月、名古屋)にて口演した。

参考文献

- 1) 末武光子：急性中耳炎—重症化、反復化とその対策—。小児耳 20：35～42, 1999。
- 2) 島田 純, 保富宗城, 九鬼清典, 他：小児上気道感染における起炎菌の分子生物学的検討—急性中耳炎における鼻咽腔の肺炎球菌およびペニシリン結合蛋白遺伝子の検索—。日耳鼻 103：552～559, 2000。
- 3) 生方公子：肺炎球菌におけるペニシリン耐性機構。臨床と微生物 22：137～144, 1995。
- 4) 田淵富三, 末武光子, 入間田美保子, 他：仙台市における小児急性化膿性中耳炎の起炎菌調査。Otol Jpn 9：561～565, 1999。
- 5) 矢野寿一, 末武光子, 小林俊光：耐性菌感染症とその緊急具体策2。臨床編12) 耳鼻科感染症。化学療法の領域 16：209～215, 2000。
- 6) 大山晴三, 石田達也, 安藤正裕, 他：耳鼻咽喉科急性感染症における耐性菌の検討—PRSP, BLNARを中心として—。耳鼻臨床 95：1187～1192, 2002。
- 7) 高村博光, 小林俊光, 浜崎 潤, 他：長崎県における小児急性中耳炎の起炎菌調査。Otol Jpn 9：556～560, 1999。
- 8) 末武光子, 入間田美保子：耐性肺炎球菌と急性中耳炎の重症化—現況と対策—。JOHNS 13：1147～1151, 1997。
- 9) 生方公子：細菌検査法と中耳炎からの検出菌。変貌する急性中耳炎(山中 昇編)。53～68頁, 金原出版, 東京, 2000。
- 10) Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, et al. : Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance—a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 18:1～9, 1999。
- 11) 生方公子, 紺野昌俊：再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNARを中心—に第2報。Jpn J Antibiot 54 Suppl B:72～79, 2001。

原稿受付：平成15年7月14日
原稿採択：平成15年7月30日
別刷請求先：増田佐和子
〒514-0125 津市大里窪田町357
国立療養所三重病院耳鼻咽喉科

Detection of Aerosolized Varicella-Zoster Virus DNA in Patients with Localized Herpes Zoster

Kayoko Suzuki,¹ Tetsushi Yoshikawa,² Akiko Tomitaka,¹ Kayoko Matsunaga,¹ and Yoshizo Asano²

Departments of ¹Dermatology and ²Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

We examined the excretion of varicella zoster virus (VZV) in hospitalized patients with herpes zoster localized to the thoracic region whose skin lesions were covered with either hydrocolloid dressing agents (hydrocolloid group) or conventional gauze bandages (gauze group). The presence of VZV DNA in swab samples from lesion coverings, the throat, and filters of air purifiers was examined by use of a sensitive polymerase chain reaction assay. For the hydrocolloid group, VZV was detected in none of the samples from lesion coverings or air purifier filters; for the gauze group, VZV DNA was detected in samples from gauze coverings and air purifier filters for all 6 patients. VZV DNA was detected less frequently in throat samples from patients in the hydrocolloid group than in those from patients in the gauze group. The results of the present study suggest that hydrocolloid dressing agents prevent excretion of aerosolized VZV DNA from skin lesions of patients with localized herpes zoster.

In most susceptible individuals, the primary manifestation of varicella-zoster virus (VZV) infection is varicella. After the initial infection, the virus establishes latency in cells of the dorsal root ganglia and can be reactivated to produce symptoms of herpes zoster. Although it has been suggested that the primary infection occurs after exposure to aerosolized VZV from patients with varicella or herpes zoster, the site of virus shedding and the route of virus transmission have not been fully elucidated. It has been reported that viral DNA is rapidly and widely spread from patients with varicella, suggesting airborne

spread of the virus [1–3]. It is also known that viral DNA spreads rapidly and widely from patients with herpes zoster, in a manner that is probably similar to the spread from patients with varicella [4, 5]. Although the disseminated form of herpes zoster is known to be highly contagious, because of systemic replication of the virus in the body as a result of blood-borne dissemination of the virus, it is, however, generally accepted that patients with localized herpes zoster are less contagious than those with varicella or disseminated herpes zoster. It is important to determine how frequently airborne spread of the virus from patients with localized herpes zoster can occur and from where the virus is shedding to the environment.

In the present study, we examined the excretion of VZV DNA from skin lesions and the throats of patients with herpes zoster whose skin lesions were covered with hydrocolloid dressing agents and also measured the extent of VZV DNA spread in the hospital environment, by use of a sensitive polymerase chain reaction (PCR) amplification assay. These results were compared with those for patients whose skin lesions were covered with conventional gauze, which were measured by use of the same methods.

Subjects, materials, and methods. The present study was conducted between May 2000 and March 2002 at Fujita Health University Hospital (Toyoake, Japan) and Daido Hospital (Nagoya, Japan). Thirteen hospitalized patients who had herpes zoster localized to the thoracic region were enrolled in the study. Informed consent was obtained from all patients or a guardian, after the project had been thoroughly explained. Characteristics of patients are shown in table 1. Herpes zoster was diagnosed by clinical features and by direct immunofluorescence staining of lesion scrapings by use of commercially available monoclonal antibodies to VZV. Severity of skin lesions was graded as follows: mild, the lesion occupied <30% of the dermatome; moderate, the lesion occupied 30%–70% of the dermatome; and severe, the lesion occupied >70% the dermatome. All patients were treated with intravenous anti-VZV agents (acyclovir 750 mg/day for 5 days) after hospitalization.

Seven hospitalized patients with herpes zoster were enrolled in the hydrocolloid group. Their skin lesions were covered with hydrocolloid dressing agents (Duoactive; Bristol-Myers Squibb) before they entered their private hospital rooms. According to the information supplied by the manufacturer, this dressing agent does not allow passage of HIV particles (100–120 nm in diameter), which are smaller than VZV particles (150–200 nm in diameter). The remaining 6 patients were enrolled in the gauze group. They received topical medications to the lesions

Received 11 April 2003; accepted 15 September 2003; electronically published 27 February 2004.

Financial support: Fujita Health University; Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (grant-in-aid for scientific research and for open research to Center of Fujita Health University).

Reprints or correspondence: Dr. Kayoko Suzuki, Dept. of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi 470-1192 Japan (kayokos@fujita-hu.ac.jp).

The Journal of Infectious Diseases 2004;189:1009–12

© 2004 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
0022-1899/2004/18906-0007\$15.00

Table 1. Clinical information of the patients with herpes zoster whose lesions were located in thoracic segment.

Patient	Age, years	Sex	Underlying disease (treatment/occurrence/status)	Day of starting treatment with acyclovir	Severity of zoster eruption
1	54	F	Collagen disease (PSL 20 mg/day)	3	Moderate
2	62	F	Rheumatoid arthritis (PSL 15 mg/day), renal failure, asthma	3	Moderate
3	75	F	Cervical cancer (1 year after operation)	4	Moderate
4	22	M	...	1	Mild
5	16	F	...	4	Moderate
6	46	F	...	3	Mild
7	77	F	Hypertension	3	Severe
8	55	F	...	4	Mild
9	65	M	...	3	Moderate
10	78	F	Malignant melanoma (1 month after chemotherapy)	3	Moderate
11	78	F	Maxillary sinus carcinoma	5	Moderate
12	1	F	...	4	Moderate
13	61	M	Malignant lymphoma (complete remission)	4	Moderate

NOTE. The day of appearance of vesicular skin lesions was defined as day 1. PSL, prednisolone.

every day, and the lesions were covered with conventional bandage gauze.

Samples were obtained every day between days 4 and 7 of the disease (the day of appearance of vesicular skin lesions was defined as day 1). A compact type of household air purifier (National) was used for sampling air in the hospital rooms. The air purifier was placed 1–2 m away from and 1 m above the patients' beds. The airflow volume of the purifier was 0.6 m³/min. Particles <100 nm in diameter passed through the fiber filter. Samples were collected by swabbing the surfaces of the fiber filter of the air purifier, the throats of the patients, and the surfaces of the hydrocolloid dressing agents or the gauze with dry cotton swabs. The cotton swabs were immediately immersed in sterile tubes containing 1 mL of RPMI 1640 medium. The procedures for DNA extraction and the PCR assay are described elsewhere [5].

Results. From the hydrocolloid group, 25 samples were obtained from surfaces of dressing agents, and 26 samples were obtained from throats and surfaces of air purifier filters. From the gauze group, 23 samples each were obtained from surfaces of skin lesions, throats, and air purifier filters. Results of the PCR analyses are shown in table 2. For the hydrocolloid group, none of the samples from the surfaces of dressing agents or the air purifier filters were found to have VZV DNA. VZV DNA was detected in throat samples from 2 (patient 1 on days 4 and 6 and patient 7 on day 6) of the 7 patients in the hydrocolloid group. On the other hand, for the gauze group, VZV DNA was detected in samples from the surface of skin lesions for all 6 patients, with the exception of 1 sample (from patient 13 on day 6), in throat samples from 4 patients (in 11

of 23 samples), and in samples obtained from the surface of air purifier filters for all of the patients (in 13 of 23 samples).

Discussion. VZV is a highly contagious agent that leads to outbreaks of infection in closed populations [1, 6]. Transmission is thought to occur by aerosol spread or by direct contact with an infected individual, or by both. It is generally accepted that varicella and disseminated herpes zoster are more contagious than localized herpes zoster. The main route of transmission for varicella and disseminated herpes zoster is thought to be aerosol spread, whereas, for localized herpes zoster, the virus is thought to spread by direct contact with an infected individual. To confirm the mode of transmission of VZV, it is important to isolate the virus from various samples obtained before and after the onset of the varicella and herpes zoster. However, isolation of the virus from clinical samples obtained from areas or tissue other than vesicles is difficult and insensitive; so, instead, a sensitive PCR amplification assay was used in the present study. Consequently, positive PCR findings in the present study reflect the presence of VZV DNA, but not necessarily the presence of infectious virus particles.

In the present study, the subjects were recruited if they had skin lesions localized to the thoracic region, because it is easy to cover skin lesions completely with the hydrocolloid dressing agents. Moreover, in the present study, 13 patients were evaluated in hospital settings by use of a commercially available air purifier to monitor airborne spread of the virus. It has been demonstrated that the ability of PCR to amplify viral DNA is associated with the distance between the patient and the air sampler [7]. Thus, in the present study, the air purifier was always placed at the same distance from the patient. Among

Table 2. Detection of varicella-zoster virus DNA by polymerase chain reaction, for patients with herpes zoster localized to the thoracic region whose skin lesions were covered with either hydrocolloid dressing agents or conventional bandage gauzes.

Group, patient	Day of illness			
	4	5	6	7
Hydrocolloid group				
1	-/+/-	-/-/-	-/+/-	ND/-/-
2	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
3	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
4	-/-/-	-/-/-	ND/ND/ND	ND/ND/ND
5	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
6	-/-/-	-/-/-	-/-/-	-/-/-
7	-/-/-	-/-/-	-/+/-	-/-/-
Gauze group				
8	+/-/+	+/+/-	+/-/+	+/-/+
9	+/+/+	+/-/+	+/+/+	+/+/+
10	+/-/+	+/-/-	+/-/+	+/-/-
11	ND/ND/ND	+/-/-	+/-/+	+/-/+
12	+/+/-	+/-/-	+/+/+	+/+/+
13	+/+/-	+/+/-	-/+/+	+/+/-

NOTE. Results of polymerase chain reaction analysis are for samples from the surface of the lesion coverings/throat swab samples/sample from the surface of air purifier filters. The day of appearance of vesicular skin lesions was defined as day 1. +, Positive; -, negative; ND, not done.

the 7 patients in the hydrocolloid group, VZV DNA was not detected in samples from the surface of the dressing agents covering skin lesions, suggesting that the dressing agents did not allow passage of virus particles through them. VZV DNA was not detected in samples from the surface of air purifier filters. On the other hand, VZV DNA was detected in samples from the surface of gauze for all 6 patients (in 22 of 23 samples) in the gauze group. Moreover, it could be detected in samples from the surface of air purifier filters in the rooms of all 6 patients (in 13 of 23 samples collected) in the gauze group. These data indicate that the dressing agents prevented passage of the virus particles through them. Of interest is the finding that VZV DNA was detected on the surface of the air purifier filters only when skin lesions were not covered with the hydrocolloid dressing agents. Moreover, VZV DNA could be detected on the surface of the air purifier filters for patients 10 and 11, who were in the gauze group and who had no VZV DNA detected in throat samples. These findings suggest that, in patients with localized herpes zoster, skin lesions are one of the possible sources of airborne spread of the virus. This is supported by a report in which airborne transmission of nosocomial varicella from a patient with localized herpes zoster was strongly suggested by tracer and epidemiological investigations [8]. This is also supported by the findings of Sawyer et al. [7], whose PCR analysis of air samples from hospital

rooms of patients with herpes zoster revealed viral DNA in 70% of the samples and suggested shedding of VZV by aerosols from the patients. As a result of the transmission-based precautions of the Committee on Infectious Diseases, which were reported by the American Academy of Pediatrics [9], standard and contact precautions are required during the care of patients with localized herpes zoster in a hospital setting. However, the present study clearly indicates that, if skin lesions of patients with localized herpes zoster are not covered with a hydrocolloid dressing agent, additional measures for preventing airborne transmission should be included in the care of patients with localized herpes zoster.

Another interesting point is the positive finding of VZV DNA in throat samples. As has been reported elsewhere [4, 5], VZV DNA was detected in throat samples from 4 of the 6 patients (in 11 of 23 samples) in the gauze group. However, in the hydrocolloid group, VZV DNA was detected in throat samples from only 2 of the 7 patients (in 3 of 26 throat samples). These results suggest that airborne spread of the virus, from the respiratory tract, may be another route for transmission of the virus from patients with localized herpes zoster, as was observed in patients with varicella [3]. This may be supported by recent data [10, 11] reflecting the frequent detection of viral DNA in blood samples obtained during the acute stage of infection in patients with herpes zoster, suggesting systemic replication and dissemination of VZV, even in patients with herpes zoster. However, absence of VZV DNA in samples from the surface of the air purifier filter for the hydrocolloid group and absence of VZV DNA in samples from the surface of the air purifier filters in patients 10 and 11, who had no viral DNA detected in their throat samples, does not support this speculation. The VZV DNA detected after the onset of the illness in the throat samples from the patients with herpes zoster may partly be deposits of aerosols containing the VZV DNA shed from skin lesions.

VZV is extremely heat-unstable, but it is also very contagious during primary infection. It is generally accepted that the reactivated form of the virus, localized herpes zoster, is less contagious than varicella and that its main route of infection is contact transmission. However, the present study has suggested that the skin lesion is one of the possible sources of airborne spread of the virus, even in patients with localized herpes zoster, and the hydrocolloid dressing agents prevented excretion of aerosolized VZV DNA from skin lesions of patients with localized herpes zoster.

References

1. Leclair JM, Zaia JA, Levin MJ, Congdon RG, Goldmann DA. Airborne transmission of chickenpox in a hospital. *N Engl J Med* 1980; 302:450-3.
2. Asano Y, Yoshikawa T, Kanematsu M, Ihira M, Suzuki K, Suga S. Rapid contamination with varicella zoster virus DNA to the throat of a day-care attendee and environmental surfaces from a child with varicella. *Pediatr Int* 1999; 41:233-6.