

種後罹患率は 45.3% (今回の流行では 28.1%) となった。(表 2) 学年別にみると年少の罹患者が目立った。

< 罹患者の重症度 >

アンケートは自己記入方式のため、罹患者の重症度判定は軽症 (発熱 37.5 度以下または水痘疹 30 個以下)、重症 (発熱 38.5 度以上または水痘疹 150 個以上)、中等度 (軽症と重症の間くらい) と簡略した。

1) ワクチン未接種罹患者の重症度

今回の流行におけるワクチン未接種罹患患者 152 名中、軽症 46 名 (30.3%)、中等度 67 名 (44.1%)、重症 28 名 (18.4%)、不明 11 名 (7.2%) であった。(表 3)

2) ワクチン接種後罹患者の重症度

今回の流行におけるワクチン接種後罹患患者 18 名中 17 名 (94.7%) が軽症であった。

1 例のみ中等度だが、この症例が当医院の患者であり詳細に検討するため、発症後 5 ヶ月 4 週目の IgG 価 (MBC 社 ELISA 法) を調査したところ 8.5 と低く、PVF が疑われた。

< 当医院において 18 年間で診られたワクチン接種後罹患者の実態 >

1988 年から 2005 年までの 18 年間に、当医院では 105 名 (6 名は今回の流行で発症した M 幼稚園児) のワクチン接種後罹患者を診ており、年平均は 5.8 名となる。接種から罹患までの期間は 1 ヶ月から 7~8 年まで広汎に渡るが 7 ヶ月から 5 年までが 89 名 (84.8%) で大部分であった。

当院ではワクチン接種後罹患者の重症度をより詳細に把握するため、軽症を更に 3 段階 (ごく軽症 A、ごく軽症 B、軽症) に区分して判定を行ったところ、ごく軽症 A37 名、ごく軽症 B36 名、軽症 17 名 (以上合計は 85.7%)、中等度 13 名、重症 2 名という結果となった。(表 4)

抗ウイルス剤アシクロビルを積極的に使用するようになった 1996 年から 2005 年の 10 年間に調査すると、ワクチン接種後罹患患者 48 名中ごく軽症 A 及び B が 45 名 (以上合計 93.7%) で重症者はいなかった。

尚、ごく軽症群は水痘疹が少なく紅丘疹で終ることが多い。従って痂皮や瘢痕形成は僅かであった。

< まとめ >

2005 年 4 月から 7 月にかけて、松本市にある M 幼稚園で水痘の大きな流行があった。今回の流行は年中、年少組が流行の主流を占めたが、既罹患を合わせるとどの年齢層も約 85% が罹患したことになり、水痘の顕性感染率が非常に高いことが判った。

今回のような大きな流行においても水痘に感染しなかった児がなお 70 名存在し、ワクチン既接種者、ワクチン未接種者がそれぞれ同数の 35 名ずつであるため、今後両群の児がどのように推移するか注目したい。

水痘ワクチンの接種後罹患率は通常 20% 程度とされるが、最近では 30% 近い報告も見られる。今回が密集する幼稚園にかなりの水痘流行があったためか、28.1% (今回の調査で把握できた接種後罹患患者を含めると 43.5%) と意外に高い罹患率であった。この原因としては年少組の流行が激しく濃厚感染の環境下であったこと、接種後ある程度の時間を経ているので累積罹患率になったこと、接種後罹患者に多くみられるごく軽症者では医師の診断を受けず保護者が罹患と判断するケースが含まれることも否定できないことが考えられよう。

今回の流行時における接種後罹患者は 94.7% が軽症であったが、自己記入方式によるアンケートなので確実性

に乏しいとの誹りを免れない。しかしながら当医院で18年間にわたり詳細に診察した接種後罹患の結果を参考に述べると、ごく軽症者は85.7%（最近10年間では93.7%）であり、水痘ワクチンの効果は高いと評価できる。

以上より、水痘ワクチンは他のワクチンに比べて接種後罹患率は高いが、その症状は極めて軽症であることを保護者に認識してもらうように説明しておく必要があると思う。

図1 2005年4月～7月 M幼稚園での水痘罹患状況

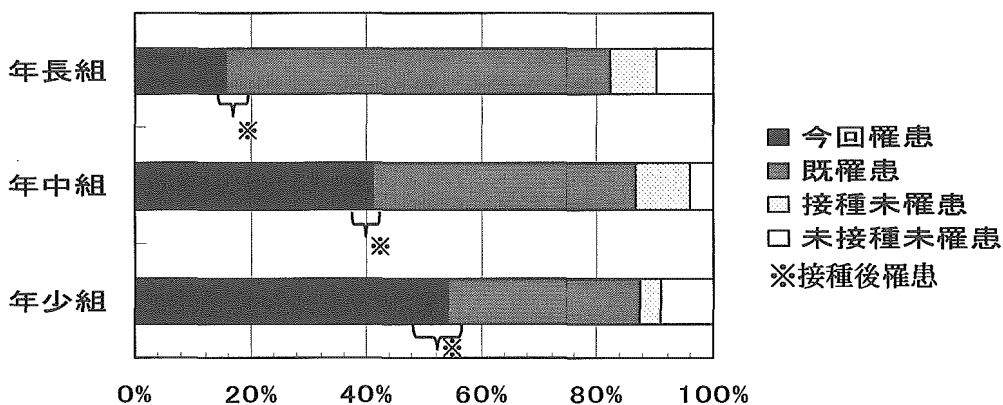


表1 アンケート調査結果 ()内は%

	今回罹患患者	既罹患患者	接種未罹患患者	未接種未罹患	計
年長組	24 (15.6)	103 (66.9)	12 (7.8)	15 (9.7)	154 (100)
年中組	61 (41.2)	67 (45.2)	14 (9.5)	6 (4.1)	148 (100)
年少組	85 (53.1)	52 (32.5)	9 (5.6)	14 (8.8)	160 (100)
計	170 (36.8)	222 (48.1)	35 (7.6)	35 (7.6)	462 (100)

表2 アンケート調査結果による接種後罹患患者数 ()内は今回の罹患患者

	接種者数	罹患患者数	罹患率 (%)
年長組	20	8 (3)	40.0 (15.0)
年中組	21	7 (5)	33.3 (23.8)
年少組	23	14 (10)	60.9 (43.5)
計	64	29 (18)	45.3 (28.1)

表3 今回のアンケート調査による接種後罹患の重症度 ()内は%

	軽症	中等度	重症	不明	合計
ワクチン未接種罹患患者	46 (30.3)	67 (44.1)	28 (18.4)	11 (7.2)	152 (100)
ワクチン接種後罹患患者	17 (94.7)	1 (5.3)	0	0	18 (100)
計	63 (37.0)	68 (40.0)	28 (16.5)	11 (6.5)	170 (100)

表4 当医院におけるワクチン接種後罹患患者の重症度 ()内は%

	ごく軽症 A	ごく軽症 B	軽症	中等度	重症	合計
1988～ 2005 18年間の 患者数	37 (35.2)	36 (34.3)	17 (16.2)	13 (12.4)	2 (1.9)	105 (100)
	73 (69.5)					
	90 (85.7)					
1996～ 2005 10年間の 患者数	22 (45.8)	15 (31.3)	8 (16.7)	3 (6.2)	0	48 (100)
	37 (77.1)					
	45 (93.8)					

	発熱状態	発疹状態	全身状態
ごく軽症 A	無熱	20個以下	ほぼ正常
ごく軽症 B		20～50個	
軽症	1日以内 37.5度以下	50～70個	食欲不振 軽度不機嫌
中等度	2日以内 38度以上	100～150個	食欲不振 不眠 不機嫌
重症	3日以上 39.0度以上	無数 膿疱形成多数	食欲不振 不眠 高度不機嫌

(註) 中等度以上は発熱状態を優先して区分した。

水痘ワクチン接種後、遠隔罹患の有無による IgG 抗体価 (ELISA) の変動

松岡伊津夫、松岡 明子 (松本市松岡小児科医院)

2005年4月から7月にかけて、長野県松本市南部にあるM幼稚園で水痘の大きな流行があり、その際に疫学的調査を実施したが、水痘ワクチン接種後の罹患者が意外に多いと感じた。しかし、いずれも臨床症状は軽く経過したので水痘ワクチンの有効性を高く評価した。その際ワクチン被接種者および未接種者の血中抗体価がどのような状況にあるかを調査したいと考えた。

<調査方法>

課題のワクチン接種後罹患者を軸に、その対象として未接種罹患者、接種後未罹患者、未接種未罹患者、更に带状疱疹罹患者の直後を選択した。血清学的検査としてはMBC社に依頼して、酵素結合免疫法(ELISA法)により水痘ウイルスIgG抗体価(以下IgG価)、一部IgM抗体価を測定することにした。

罹患者の重症度は診断基準(前報告第4表下段)に基づき、ごく軽症AおよびB、軽症、中等症、重症の5段階にわけ、IgG価の強弱の判断については2倍未満を陰性、2以上4倍未満を疑陽性、また陽性の場合には便宜上表現の目安として4倍以上10倍未満を弱陽性、10倍以上30倍未満を陽性、30倍以上60倍未満を強陽性、60倍以上を極陽性とした。

<調査結果>

1) 接種後罹患者(表1)

症例1と症例5の臨床症状はそれぞれ軽症、ごく軽症Aであったが、罹患当日または4日後という早期のIgG価は既に強陽性であった。症例2と症例6の臨床症状はごく軽症Bとごく軽症Aで罹患3ヶ月3週、4ヶ月4週後のIgG価は極陽性、強陽性であった。以上4例は罹患後短期間に抗体価が高度に急上昇したことが判った。

一方、症例3と症例4は臨床症状がそれぞれ中等度、ごく軽症Aであり、罹患後4~5ヶ月後に測定したIgG価は共に弱陽性であった。この両者はM幼稚園で今回流行時の罹患者である。

2) 未接種罹患者(表2)

症例8と症例9はそれぞれ発症2日に行った検査でIgG価、IgM価いずれも陰性であったが、3週または16日後に再度検査を行ったところ強陽性、陽性となり罹患を確認した。症例3と症例11は共に発症4日目に行ったIgG価は陽性、疑陽性であった。症例1、4、5、7、10の5例は罹患後2週から4ヶ月までに抗体測定を行い、陽性2例、強陽性3例(平均抗体価 30.9 ± 14.06)であった。

また、症例2と症例6は2年10ヶ月、9ヶ月後という長期間経たのちに抗体検査を行ったところ、弱陽性、陽性とかなり低下していた。

3) 接種後未罹患者(表3)

症例1~4はいずれもM幼稚園児であり、今回の流行に遭遇したにも拘らず感染しなかった稀な園児

たちである。ワクチン接種から検査までに1年5ヶ月から3年5ヶ月を経ているが、IgG 価は極陽性1例、強陽性2例、陽性1例（平均抗体価 44.9 ± 22.57 ）と比較的高値を示した。症例5は生後1年1ヶ月時に接種した1年2ヵ月後に抗体検査をしたところ陰性であり、更に10日後の再検査においても陰性であったため、免疫が獲得されていないと判断した。

4) 未接種未罹患者（表4）

9例中6例は今回流行のM幼稚園児であり流行を免れた極めて少数の児童である。従って不顕性感染の可能性が大きいため保護者に相談し了承を得た上で抗体検査を実施したところ、陰性が4例、疑陽性が1例、陽性が1例であった。他の3例は保護者からの希望を受けて抗体測定を行ったところ、いずれも陰性であった。即ち本群では9名中1名の不顕性感染者を除き、他は免疫が産生されていなかった。

5) 带状疱疹罹患者（表5）

症例1、2、3はそれぞれ水痘罹患5年後に腰神経支配領域に、水痘罹患7年後に頸神経支配領域に、8年を経て胸神経支配領域に带状疱疹を発症した。症例1は带状疱疹発症後1ヶ月3週でIgG 価は極陽性、症例2は同発症後2日で極陽性、症例3は带状疱疹発症後3日で陽性であり、いずれも短期間で高値に上昇していた。

<考察>

西野氏¹⁾はSRL社の酵素免疫測定法（EIA）により水痘初感染者のIgG 価を測定された。その結果平均値は 17.1 ± 9.90 であり、通常の感染では10~50の範囲で分布すると推測され、更にワクチン接種後の平均IgG 価は 4.4 ± 4.7 で前者に比べ低いと述べている。牛島氏²⁾によると急性感染症の場合はウイルス抗原によっても異なるが、抗原抗体反応をみるとウイルスの存在は大体1~2週間で判断できる。初感染の場合は先ず特異IgM抗体が産生された後にIgG抗体が血液中にみられ、この抗体は産生がピークを過ぎても長期間持続するとしている。また感染が終了したあともメモリーB細胞として僅かながら記憶を持った細胞が存在し、再感染時には急速かつより高い抗体産生がみられるという。具体的には水痘IgG抗体は約1週間後から上昇し、2~4週間後最高となり以後下降するが、抗体価は長期間維持されると考えられている。

矢田氏³⁾によると、通常環境で普遍的に存在するような微生物では不顕性感染によるBooster効果も抗体の持続に役立っていると思われるが、一方そうしたBooster効果の機会がないような場合には記憶B細胞は次第に寿命が尽き減少していき抗体も消失に向かうことになるという。

以上の観点を参考にして今回当院で行った自然水痘罹患後およびワクチン接種後罹患または未接種時に抗体価がどのように維持するかを調査した結果について考察した。（図1）

自然水痘罹患2~4日後測定した4名のIgG 価は陰性2名、疑陽性1名、陽性1名であった。陰性2名は16日または3週後再検査したところ、抗体価の有意上昇があり水痘罹患を確認した。2週から4ヶ月未満に行った5例中2例は陽性、3例は強陽性であったが、罹患後長期間を経た9ヶ月1週、2年10ヶ月の2例では抗体価が低下した。即ち水痘罹患の際は上述のように発病数日間は抗体価が出現せず、1~2週目ごろから増加、2~3ヶ月でほぼ上限に達し、時が経過するに従い次第に減少する状況が窺われた。

接種後罹患者6名中4名は臨床症状がごく軽症か軽症であった。発病後間もない2例はIgG 価は既に強

陽性であり、3～5ヶ月後の2例も極陽性または強陽性でいずれも未接種罹患者の平均値をはるかに超える高い値を獲得していた。これらはワクチン接種後の抗体価が自然減少したと思われる時期に再感染して発病、抗体価が急上昇しているため Secondary Vaccine Failure (SVF) と考えられる。一方、他の2例は罹患して4～5ヶ月後に測定した抗体価はいずれも弱陽性であり、Primary Vaccine Failure (PVF) と想定される。

次に接種後未罹患者5名中4名はワクチン接種後から抗体価測定まで1年半から3年半までと長い歳月を経てはいるが、抗体価はいずれも高い。4名は今回大流行したM幼稚園にあって数少ない未罹患者であるが、恐らく Booster 効果によって抗体が上昇したと考えられる。他の1例は1年1ヶ月の幼児だが、接種後日を置いて2回抗体価を調べたが、いずれも陰性であり PVF が疑われる。

未接種未罹患者9例中7例は抗体価陰性、1例は疑陽性、他の1例は陽性であった。9例中6例は今回大きな流行があったM幼稚園児であり、その環境下でも感染を免れたのは寧ろ驚きである。不顕性感染の1例も同園児だが、接種後4年1ヶ月を経ても Booster 効果を受けてか、比較的高い価を維持していた。

带状疱疹罹患後に行った3例の抗体価を測定したところ、2例は発病後2～3日での検査であったが極陽性および陽性を示し、1ヶ月3週後に検査を行った1例も極陽性であった。带状疱疹は水痘罹患後ウイルスが神経節に潜伏感染し細胞性免疫低下時に再活性化して発症するといわれ、また発病時から急速に抗体価が上昇するとの報告がある⁴⁾。今回、これと類似の減少を体験したが、これは水痘ワクチン接種後の発症にみられる SVF の状況と酷似している。

水痘ワクチンを健康小児に接種した場合、抗体価はほぼ1ヶ月で約90%が有効域に上昇する優れた製剤として広く使用され今日に至った。しかし年月を経るに従い接種後の発病率は高くなり、その対応に関心を持たれている。ワクチン接種後獲得された抗体はピークに達してから漸次減少していくが、大部分は Booster 効果により抗体は動揺しながらも維持し発病を免れていく。しかしながら一部は臨床症状が軽くても SVF として発病する可能性がある。

一方、自然水痘罹患の場合はたとえ抗体価が低下しても再罹患はみられていない。この両者間の相違について確たる説明は難しい。感度がよく信頼性が高い ELISA 法での抗体獲得者は大部分が感染しないだろうと考えられていても、再感染を区別する抗体価はどのくらいの閾値なのか明確でない。恐らく今後は特異的細胞免疫を明確に計測する手段の出現が解決の大切な道筋ではないかと思う。

<まとめ>

2005年4月から7月にかけて、長野県松本市南部にあるM幼稚園で水痘の大きな流行があり、その際に水痘ワクチン接種後の罹患者が意外に多いことに気付き、種々の条件下にある小児に対し ELISA 法による IgG 抗体価を測定し、下記の結論を得た。

- 1) ワクチン接種後罹患者は SVF として発症初期から抗体価に急上昇が見られ臨床症状は極めて軽い。しかし一部に PVF と思われる症例があった。
- 2) 水痘初感染者の抗体価は1～2週より上昇し2～4ヶ月頃ピークに達する。
- 3) 大流行中におけるワクチン未接種未罹患者には抗体の上昇が殆どなく、不顕性感染は極めて稀である。
- 4) ワクチン接種後罹患者の場合は流行時 Booster 効果によって抗体の上昇がみられた。これもワクチン

の効果を語る上で大切なことである。

<参考文献>

- 1) 西野泰生：小児科臨床. 54：1578, 2001.
- 2) 牛島広治他：臨床と微生物. 27：87, 2000.
- 3) 矢田純一：臨床と微生物. 24：99, 1997.
- 4) 広石裕一他：臨床と微生物. 13：110, 1986.

表 1. 接種後罹患者(※はM幼稚園児を示す)

	生年月日	接種 年月日	罹患 年月日	接種-罹患の 期間	重症度	検査 年月日	罹患-検査の 期間	EIA 価	判定	備考
1	H8.5.24	H12.2.4	H17.4.1	5年1ヶ月	軽症	H17.4.1	1日	59.0	強陽性	妹より感染 SVF
2	H12.5.22	H17.3.7	H17.6.24	1年3ヶ月	ごく軽症 B	H17.10.18	3ヶ月3週間	70.4	極陽性	弟より感染 SVF
3*	H13.7.25	H16.3.4	H17.4.26	1年1ヶ月	中等度	H17.10.22	5ヶ月4週間	8.5	弱陽性	他施設にて接種 PVF?
4*	H12.7.5	H15.7.17	H17.5.31	1年9ヶ月	ごく軽症 A	H17.10.22	4ヶ月3週間	7.8	弱陽性	他施設にて接種 PVF?
5	H15.10.16	H17.5.28	H17.11.7	5ヶ月1週間	ごく軽症 A	H17.11.10	4日	45.3	強陽性	他施設にて接種 SVF
6*	H11.6.9	H16.8.16	H17.5.24	9ヶ月	ごく軽症 A	H17.10.20	4ヶ月4週間	47.8	強陽性	弟より感染 SVF

表 2. 未接種罹患者

	生年月日	罹患 年月日	重症度	検査 年月日	罹患-検査の 期間	EIA 価	判定	備考
1	H11.8.4	H17.6.6	軽症	H17.9.27	3ヶ月3週間	35.9	強陽性	
2*	H14.3.20	H14.12.6	ごく軽症 A	H17.10.12	2年10ヶ月	8.2	弱陽性	生後3ヶ月で罹患 他医療施設にて軽症と診断
3	H13.4.15	H17.10.14	ごく軽症 A	H17.10.17	4日	16.4	陽性	IgM 2.47
4	H15.2.18	H17.6.25	ごく軽症 B	H17.10.17	3ヶ月3週間	21.7	陽性	
5	H15.1.30	H17.8.5	重症	H17.10.18	2ヶ月2週間	46.9	強陽性	
6	H12.9.10	H17.1.17	中等度	H17.10.25	9ヶ月1週間	14.0	陽性	
7*	H13.9.27	H17.6.15	重症	H17.11.10	3ヶ月3週間	11.7	陽性	
8	H13.11.21	H17.10.26	ごく軽症 B	H17.11.19	3週間	33.9	強陽性	発症2日後 IgG2.0 以下 IgM0.80 以下ともに陰性
9	H15.6.13	H17.11.24	中等度	H17.12.9	16日	16.4	陽性	発症2日後 IgG2.0 以下 IgM0.80 以下ともに陰性
10	H14.3.22	H17.12.9	ごく軽症 A	H17.12.21	13日	38.4	強陽性	
11	H11.7.24	H17.12.14	軽症	H17.12.17	4日	2.1	疑陽性	

表 3. 接種未罹患者

	生年月日	接種 年月日	検査 年月日	接種-検査の 期間	EIA 価	判定	備考
1*	H13.12.28	H15.3.10	H17.9.26	2年6ヶ月	38.6	強陽性	クラス内で2名のみ未罹患
2*	H13.11.9	H16.4.14	H17.9.30	1年5ヶ月	78.3	極陽性	クラス内で1名のみ未罹患
3*	H12.11.29	H14.4.26	H17.10.20	3年5ヶ月	33.1	強陽性	クラス内で3名のみ未罹患
4*	H12.6.25	H15.6.13	H17.10.21	2年4ヶ月	29.0	陽性	クラス内で5名のみ未罹患
5	H15.6.17	H16.8.16	H17.10.21	1年2ヶ月	2.0以下	陰性	11月1日再検査も陰性 PVFの可能性あり

表 4. 未接種未罹患者

	生年月日	検査 年月日	検査時 年齢	EIA 価	判定	備考
1	H12.7.3	H17.9.30	5歳2ヶ月	2.0以下	陰性	感染機会なし
2*	H11.7.8	H17.9.27	6歳2ヶ月	2.0以下	陰性	クラス内で3名のみ未罹患
3*	H12.2.8	H17.9.27	5歳7ヶ月	2.0	疑陽性	クラス内で3名のみ未罹患
4*	H12.2.14	H17.9.30	5歳7ヶ月	2.0以下	陰性	クラス内で2名のみ未罹患
5*	H13.8.12	H17.9.30	4歳1ヶ月	2.0以下	陰性	クラス内で6名未罹患
6*	H14.1.12	H17.10.4	3歳8ヶ月	2.0以下	陰性	クラス内で唯一未罹患
7	H14.7.26	H17.10.27	3歳3ヶ月	2.0以下	陰性	生後3ヶ月時に兄が水痘罹患したが感染せず
8	H14.11.28	H17.10.29	2歳11ヶ月	2.0以下	陰性	出生前に兄が水痘罹患
9*	H13.9.26	H17.10.27	4歳1ヶ月	29.3	陽性	水痘罹患歴ないとのこと 不顕性感染例

表 5. 带状疱疹罹患患者

	生年月日	水痘発症 年月日	重症度	带状疱疹 発症年月日	検査 年月日	罹患-検査の 期間	EIA 価	判定	備考
1	H9.11.5	H12.6.3	中等度	H17.8.26	H17.10.19	1ヶ月3週間	80.8	極陽性	腰神経支配領域
2	H8.12.20	H10.11.2	中等度	H17.11.29	H17.11.30	2日	128以上	極陽性	頸神経支配領域
3	H5.5.17	H9.6.10	不明	H17.12.20	H17.12.22	3日	28.4	陽性	胸神経支配領域

図 1. 水痘ワクチン接種後、遠隔罹患の有無によるIgG抗体価(ELISA)の変動

罹患者は罹患-抗体測定までの期間、接種未罹患者は接種-抗体測定までの期間、未接種未罹患者は抗体測定時の年齢を表

記

	<2	2~<4	<10	<20	<30	<40	<50	<60	<70	<80
接種 罹患患者			●4M3W ●5M4W			○3D ●4M4W	○1D			○3M3W
(対象) 未接種 罹患患者	(○)2D (○)2D	●4D	●2Y10M	●3M3W ○9M1W ○4D ○16D	○3M3W	○3W ○3M3W ○13D	○2M2W			
接種 未罹患患者	○1Y2M				●2Y4M	●3Y5M ●2Y6M				●1Y5M
(対象) 未接種 未罹患患者	○2Y11M ○3Y3M ●3Y8M ●4Y1M ○5Y2M ●5Y7M ●6Y2M	●5Y7M			●4Y1M					

●M幼稚園児 ○他施設の小児

愛知県下の内科・小児科における水痘入院症例の解析

吉川 哲史、浅野 喜造（藤田保健衛生大学医学部小児科）

研究目的

米国では 1995 年に水痘ワクチンの universal immunization がスタートし、接種率の向上に伴い水痘罹患例と入院例の減少が報告されている。一方、我が国では未だその接種率は 25%程度と低迷しており、毎年冬から春にかけ水痘の流行が認められている。近年の医療の進歩により、ステロイドを始めとした免疫抑制剤の投与を受けている後天性の免疫不全患者の数は増加の一步をたどっている。このような患者が水痘に罹患すると重症化し、ときに致死経過をとることが知られている。我々の施設でも最近潰瘍性大腸炎にてステロイド内服中に水痘に罹患、死亡した症例を経験した。ウイルス学的な迅速診断に基づき素早くアシクロビル投与を開始することで予後が改善しているとは言え、免疫不全宿主での重症水痘の恐ろしさを痛感した。よって、このような不幸なケースをなくすためには、米国同様我が国でも早急に水痘ワクチンの universal immunization を開始する必要があると考えられる。昨年度の研究でアシクロビルが導入された最近 5~10 年間の動向解析した結果、水痘入院症例の減少は認められず、小児だけでなく成人症例もかなりあることが明らかにされた。それらの研究成績を踏まえ、今年度は平成 16 年の一年間に愛知県下の内科と小児科に水痘で入院した症例の把握を試みた。

研究方法

対象は愛知県内の内科・小児科を標榜している入院設備のある 284 病院で、方法はアンケート用紙を郵送することによる後方視的研究である。観察期間は平成 16 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の一年間。調査項目は、はじめに水痘あるいは水痘ワクチン接種による副反応で入院した症例の有無ならびに症例数について尋ねた。さらに入院症例があった場合には症例調査票の記入を求め、その中には患者の年齢、性別、入院理由、転帰を記入してもらうこととした。

研究結果

アンケートについては 284 施設中 120 施設（42.3%）から結果が返送されてきた。水痘に伴う入院症例の内訳は、水痘のみが 18 例（小児：12 例、成人 6 例）、水痘罹患に伴う合併症により入院した症例が 5 例（小児 4 例、成人 1 例）あった。合併症の内訳は、熱性痙攣 2 例、髄膜炎 1 例、肺炎 1 例、皮膚感染症 1 例だった。また、水痘による基礎疾患の増悪が 3 例（小児 3 例）に認められ、その内容はステロイド内服中が 1 例、ALL が 1 例、ネフローゼ症候群が 1 例だった。

まとめ

- 回収率が 50%以下にとどまった。
- 一部の施設は、内科あるいは小児科だけからの回答になっている可能性がある。

- 成人の入院患者が多い。
- 大学病院や規模の大きな基幹病院では、免疫不全患者の水痘罹患例があった。
- 二次調査を実施中。

重症水痘の2成人例

堤 裕幸、田中 香織（札幌医科大学小児科）

佐多徹太郎、倉田 毅（国立感染症研究所）

【はじめに】水痘は幼児に好発し通常1週間程度で治癒するが、免疫不全のある場合や成人では重症化することが知られている。今回、成人における重症水痘の2症例を経験した。

【症例1】20歳男性。主訴は下痢、下血。2歳時に慢性肉芽種症（CGD）の診断を受け、治療を受けていた。H15年9月（19歳時）に下痢、下血が出現し、内視鏡検査で全大腸に多発するアフタ、下行結腸の敷石状所見、縦走潰瘍を認めクローン病と診断され、プレドニゾン強力静注療法にて緩解した。H16年6月プレドニゾン減量中にクローン病再燃のため入院となった。

入院後プレドニゾン40mgに増量し2週間で緩解したが、その頃より、突然の背部痛と前胸部に出血性の水疱疹が出現。翌日にはGOT334、GPT210、LDH1206、血小板10万8千と、肝機能障害と血小板減少を認めた。翌々日には肝機能障害が著明となり、DICの進行を認め、同日午後より多量の下血によりショックとなり死亡した。

剖検組織のHE染色と免疫染色を示す。大腸（図1左）では粘膜下出血と、多核巨細胞および核内封入体を伴う異型細胞を認め、免疫染色で多くのVZV抗原陽性細胞を認めた。肝臓（図1右）では核内封入体は見つけ難いものの、非常に多くのVZV抗原陽性細胞を認めた。その他、全身の臓器にVZV抗原陽性細胞を広範囲に認めた。

患者は5歳3ヶ月時に水痘ワクチンの既往があるものの、水痘の自然歴が明らかでないことから、PCR-PFLP法によるVZV遺伝子の解析を阪大微生物病研究会に依頼した。大腸粘膜から抽出したDNAを検体としたGene62領域のPCR産物は制限酵素BssH II、Nae I処理で、河口株と同様に切断されず、野外株と判定された（対照としたワクチン株であるOka株では切断された）。不顕性に感染したVZVの再活性化がおり、全身に播種されたと考えられた。

【症例2】22歳女性、生来著患なし。主訴は発熱と水疱疹。5歳時に水痘の既往。水痘ワクチンの既往は無い。H16年11月発熱、嘔吐あり、その後全身に水疱疹出現、水痘の診断でアシクロビル静注を開始された。その3日後、腹部膨満出現し腹部単純X線でfree airを認めたため当院救急部に搬送され、緊急開腹手術を施行された。

術中所見では回腸の漿膜面に水痘様の発疹が散在しており（図2上）、末端より約1m口側の回腸の水疱の穿孔を認めた（図2下↓）。

皮膚および回腸の組織では、免疫染色にてVZV抗原陽性細胞は確認できなかったが、皮

膚の生検組織においてPCRによりVZVが検出された（腸管の水疱部分のPCRは未施行）。血清VZV抗体価では、5病日にIAHA（免疫粘着赤血球凝集反応:immune adherence hemagglutination）が16倍から28病日の128倍へと上昇を認めた。臨床所見および血清抗体価より、水痘に合併した回腸漿膜面の水痘疹が腸管の穿孔を生じたと考えられた。

【考察】水痘の合併症は1歳未満および15歳以上で頻度が高く、水疱部位の細菌性二次感染症、中枢神経合併症、肺炎、敗血症、急性出血性腎炎、壊死性肋膜炎等が報告されている。また、免疫不全状態で、時に播種性で重篤なVZV感染症が起きることも知られる。

症例1はCGDに合併することが多いとされるクローン病様病変に対するステロイド治療中に、VZVの再活性化による内臓播種性感染症を発症し、急激な経過で死亡したと考えられた。腹痛・背部痛が初発症状という特徴ある症状を呈しており、留意すべきと考えられた。

症例2で示した水痘に合併した消化管穿孔は稀であるが、欧米の報告では、皮膚に水疱を伴う急性腹症の鑑別診断には水痘に合併した消化管穿孔も含めるべきと述べられており（Chang et al: Surgery 28: 371-374,1977）、念頭に置く必要がある。症例2は水痘の再感染と考えられるが、なぜ重症化したかは今後の検討が必要である。（本研究は札幌医科大学第一内科、救急部、皮膚科、臨床病理部との共同研究である。また、以上の概要は、平成15-17年度厚生労働科学研究費補助金「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」でも発表した。）

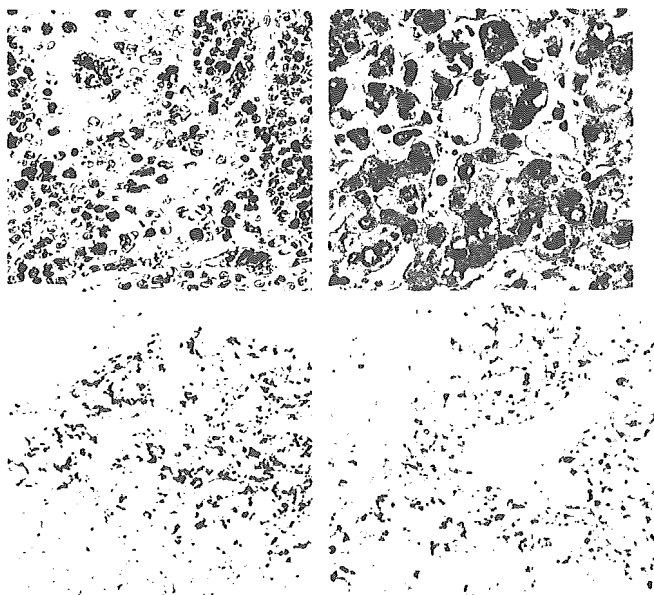


図1 症例1の剖検組織(上、HE;下、EIA)
左、大腸; 右、肝臓

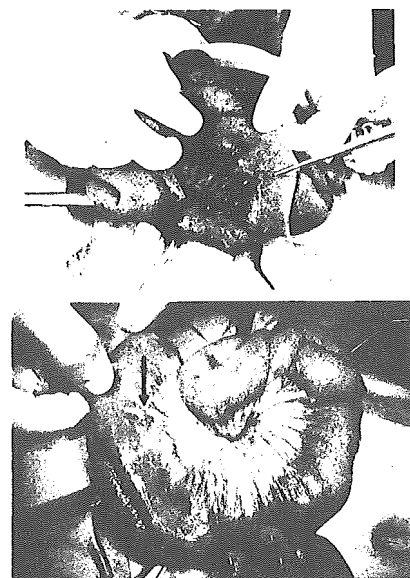


図2 症例2の回腸漿膜面の水痘疹
上、水痘疹の多発; 下↓、穿孔部位

水痘带状疱疹ウイルスによる中大脳動脈視床線条体枝梗塞を呈した神経線維腫症 I 型の 2 例： 水痘ワクチンは脳梗塞の危険性を軽減するか？

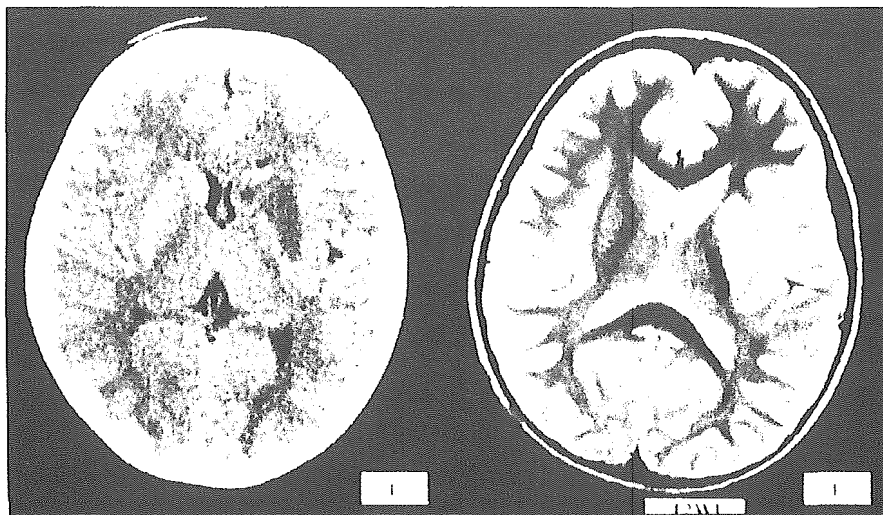
泉 達郎、内山 伸一、島田 祐美、小杉雄二郎、
高橋 瑞穂、末延 総一（大分大学脳・神経機能統御講座小児科、小児神経科）

水痘带状疱疹ウイルス（VZV）は神経親和性の高いヒトヘルペスウイルスで、ほとんどすべてのヒトに感染して水痘を発症する。水痘治癒後の VZV の合併症として、大脳血管炎があり、焦点性ないし、多焦点性血管炎を呈することが指摘され、健常年長者では単一焦点性大血管炎、免疫能低下症例では多焦点性血管炎となることが報告されている。一方、神経線維腫症 I 型（NF1）は血管内皮の肥厚性線維筋性異形成を伴い、時に、モヤモヤ症候群を呈することが指摘されているが、VZV 血管炎との関連性や、水痘ワクチンの有効性を検討した報告はない。

症例

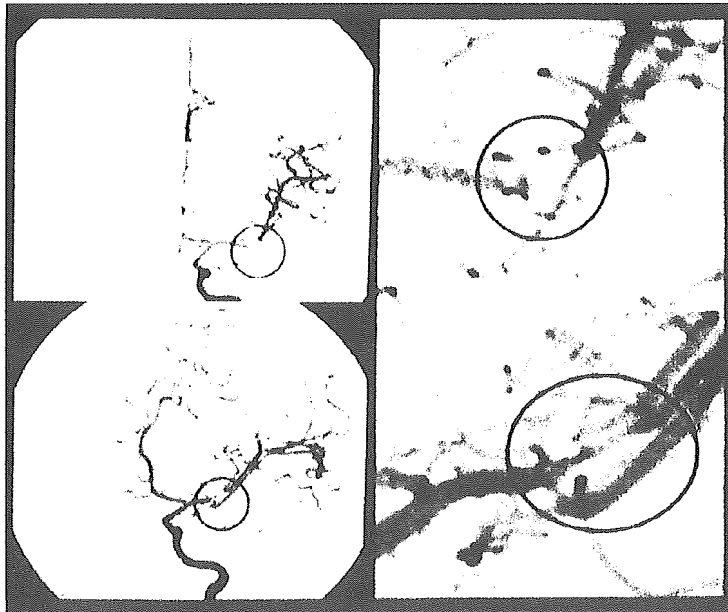
症例 1. 5 歳 11 か月女児、2 か月前水痘に感染、水痘発疹後跡を多数認める。買物中に、急に足を引っかけて転倒、3 日後より、右足が動きにくいと訴え、嘔吐、構音障害を認め入院した。意識清明ではあるが、右半身不全麻痺、発語不明瞭、右顔面神経麻痺、多数の café-au-lait 斑を認めた。父と姉、妹にも café-au-lait 斑を認めた。脳脊髄液：細胞数 17/3（単核球：多核球 14:3）、蛋白 10.6mg/dl、糖 64mg/dl、頭部 CT/MRI：左被殻 T2W1 高信号、側脳室前角圧排像、造影効果なし（図 1）。MRA：左中大脳形成に血管狭窄像、モヤモヤ像はなし、CAG：左中大脳動脈中心枝に狭窄像（図 2）、治療はアスピリンと、脳圧降下剤を投与し、6 病日には発音は明瞭となり、7 病日には歩行は可能となり、顔面神経麻痺も改善した。アシクロビルは投与せずアスピリンのみで経過観察とした。

図 1



症例 1
CT/MRI T2WI

図 2



症例 1

CAG : 左内頸動脈造影

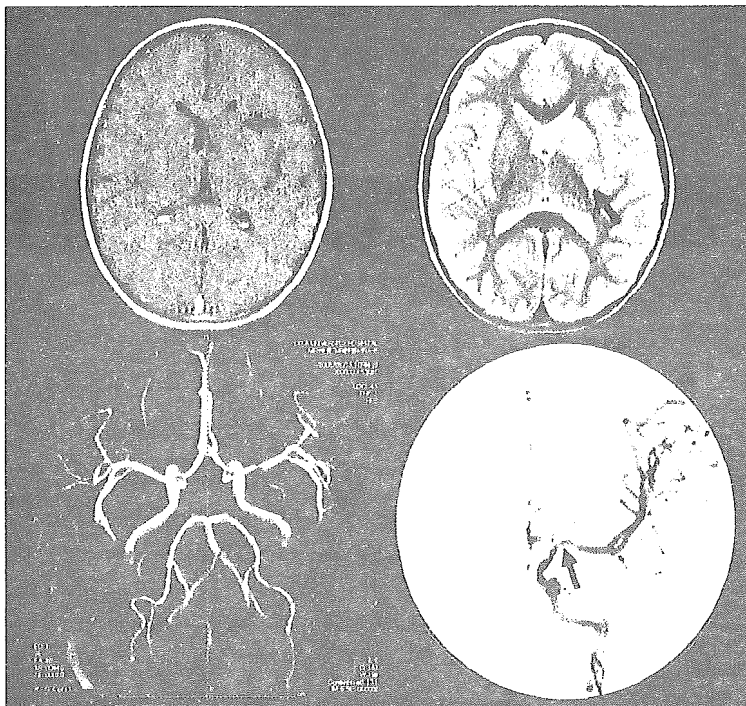
症例 2. 4歳3か月男児、3か月前に水痘、2か月前流行性耳下腺炎に罹患するも順調に回復した。早朝起床時突然立ち上がれなくなり、ベッドから転落、意識は清明であったが、右手で箸を使うことが出来ず、徐々に、会話も少なく、あくびが多く、傾眠状態となったため、2病日紹介入院した。右鼻唇溝消失、右上下肢不全麻痺、右膝蓋腱反射亢進、体幹と臀部に café-au-lait 斑を 6 個認めた。父方祖父脳梗塞、父方祖母高血圧を認めるも、家族に café-au-lait 斑なし、血清 VZVIgM 抗体、IgG 抗体はともに陽性、脳脊髄液：細胞数 2/3 (単核球 2)、蛋白 23mg/dl、糖 44mg/dl、VZVIgM 抗体 (-)、IgG 抗体 (+)、脳波：左頭頂、後側頭、後頭部 4-5Hz 高振幅 θ 波、頭部 MRI：左尾状核、レンズ核 T1WI 低信号、T2WI、FLAIR 高信号域、左側脳室前角の圧排像 (図 3)、頭部 MRA：左内頸動脈遠位端—中大脳動脈にかけての狭窄、壁不整、CAG：左内頸動脈遠位端—中大脳動脈、前大脳動脈近位部の狭窄と壁不整を認めた (図 3)、治療はアスピリン、グリセオールを投与した。右半身不全麻痺は徐々に回復し、箸も使えるようになり、30 病日 WPPS1:VIQ7-74、PIQ86、TIQ74-76、で退院、経過観察中である。

NF1 38 症例の検討： NF1 の診断は最大径 5 mm 以上の café-au-lait 斑 6 個以上等、1988 年 NIH 合意の定義に従って診断した。1996 年 1 月—2005 年 12 月までの 10 年間で、大分大学医学部附属病院小児科で診察した NF1 症例は 38 例で、女性 17 名、男性 21 名、年齢 2 歳 2 か月—33 歳 3 か月、 $M \pm SD$ 10.9 ± 8.2 歳、死亡 2 例：33 歳 3 か月悪性神経鞘腫、12 歳 7 か月脳幹部星細胞腫。水痘自然感染が確認された症例は 12 例で、3 例に症候性てんかんと知的障害、3 例にそれぞれ、悪性神経鞘腫、視神経膠腫/皮膚瘤、多発性巨大神経線維腫症、2 例に知的障害、2 例に脳梗塞、1 例に川崎病冠動脈病変を認め、本児の家族歴では父と父方祖母にモヤモヤ症候群を認めた。水痘自然感染例で NF1 以外に、特記すべき病変を認めないのは 5 歳女児の 1 例、 $1/12=8\%$ 、のみであった。水痘ワクチン施行確認例は 2 例で、現在 8 歳と 11 歳で、NF1 以外は正常の精神運動発達を示している。水痘ワクチン施行がなされていないか、不明で、自然感染の有無が確定できない症例のなかにも、知的障害や注意欠陥多動障害、広汎性発達障害、脳幹部星細胞腫、急性骨髄性白血病が、それぞれ 1 例みられた。

考察

VZVは神経に親和性の高いヘルペスウイルスで、ほとんどすべてのヒトに感染し、水痘を発症させ、その後、大脳神経や脊髄後根、自律神経系神経節に潜在化する。再活性化によって帯状疱疹やヘルペスウイルス感染後神経痛を呈することがある。VZVは脊髄や大脳血管にも拡散し、血管炎を呈する事が指摘されている^{1,2,3,4,5}。VZVによる血管炎の治療法としての抗ウイルス剤、アシクロビル、の使用については議論があり^{1,6}、免疫能の低下、易感染症がない限り、VZV感染や再活性化は自然に抑制、潜在化すると考えられる。現時点での文献検索上、VZVワクチンがVZV血管炎に対しての有効性を検討した報告は見出せなかった。一方、NF1との関連性について検討した報告もなく、今回報告した脳梗塞を呈した2例、とその他のNF1症例が水痘自然感染にて知的障害やてんかん、腫瘍性病変の併発が少ないことをとおして、NF1症例に対する早期の水痘ワクチン接種の重要性を示唆した。ただ、乳児期早期に水痘ワクチン施行し、神経学的に良好な発達経過を示している症例は2例と少なく、今後の症例追加検討が必要である。

図 3



症例 2

MRI T1WI	MRI T2WI
MRA	CAG

文献

- Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. VZV vasculopathy and postherpetic neuralgia: progress and perspective on antiviral therapy. *Neurology* 2005; 64: 21-25.
- Cohrs RJ, Gilden DH, Mahalingam R. Varicella zoster virus latency, neurological disease and experimental models: An update. *Front Biosci* 2004; 9: 751-762.
- Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol* 2003; 16: 243-258.
- Gilden DH, Lipton HL, Wolf JS, Akenbrandt W, Smith JE, Mahalingam R, Forghani B. Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 1500-1503.
- Yilmaz K, Caliskan M, Akdeniz C, Aydinli N, Karabocuoglu M, Uzel N. Acute childhood hemiplegia associated with chickenpox. *Pediat Neurol* 1998; 18: 256-261.
- Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11: 89A-94A.

横紋筋肉腫の化学療法中に verrucous VZV を発症した 1 例

吉川 哲史、浅野 喜造（藤田保健衛生大学医学部小児科）

金子 隆（東京都立清瀬小児病院血液腫瘍科）

【はじめに】

米国では 1995 年に水痘ワクチンの universal immunization がスタートし、接種率の向上に伴い水痘罹患例と入院例の減少が報告されている。一方、我が国では未だその接種率は 25% 程度と低迷しており、毎年冬から春にかけ水痘の流行が認められている。近年の医療の進歩により、ステロイドを始めとした免疫抑制剤の投与を受けている後天性の免疫不全患者の数は増加の一步をたどっている。このような患者が水痘に罹患すると重症化し、ときに致死経過をとることが知られている。今回我々は、横紋筋肉腫に対する化学療法中に水痘に罹患、丘疹状の皮疹が長期間続くという非典型的な皮疹であったため診断に苦慮した症例を経験した。本例の臨床経過はエイズ患者で報告されている chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions（表 1）と考えられる。このような症例では皮疹が非典型的な経過を示すことから、ウイルス学的な迅速診断に基づき患者を隔離するとともに、素早くアシクロビル投与を開始することが重要である。本症例の迅速な確定診断に、現在我々が開発した direct VZV LAMP 法によるウイルス DNA 検出が極めて有用であった。さらに、このようなケースは院内感染制御上大きな問題となる可能性が高く、また長期間のアシクロビル投与により高額な医療費を要する。よって、米国同様我が国でも早急に水痘ワクチンの universal immunization を開始する必要があると考えられる。症例の臨床経過、ならびに水痘ワクチンの universal immunization 導入の重要性について述べる。

【症例】

症例は 3 歳の男児。水痘の罹患歴、水痘ワクチン接種歴はない。現病歴は、平成 16 年、11 月発症の横紋筋肉腫患児。日本横紋筋肉腫研究グループ（JRSG）の low B プロトコールに沿って東京都立清瀬小児病院・血液腫瘍科にて治療中。平成 17 年 8 月頃から皮疹出現。経過が長く、典型的な水痘疹とも異なるため、皮膚科にも併診を依頼していたが、伝染性軟属腫、水痘、あるいはその混合と確定診断がつかなかった。10 月 11 日から再度新たな皮疹が出現したため（図 1）、確定診断目的にて皮疹部から拭い液を採取しウイルス学的検索を行った。尚、皮疹は充実性の丘疹で、水疱液の採取はできず、病変部を注射針で擦過した後綿棒で拭い滅菌生食に浸したものを使用した。

患児の臨床経過を図 2 に示す。得られた皮疹部拭い液を、我々が開発した direct VZV LAMP 法により調べたところ、VZV DNA が検出されたため直ちにアシクロビルの投与を開始した。アシクロビルの投与により臨床像は改善し、末梢血単核球中の VZV DNA 量も徐々に減少していった。その後アシクロビル投与中止後に再度皮疹が再燃したが、治療終了に伴い典型的な水痘疹を形成痂皮化して治癒した。その際始めて、VZV IgG 抗体の陽転化が確認された。

【まとめ】

- 横紋筋肉腫の治療中に verrucous VZV を発症した小児例を経験した。
- 迅速診断に VZV LAMP 法が有用であった。
- 抗ウイルス剤投与の目安として、リアルタイム PCR 法による viral load のモニタリングが有用であった。
- 長期間の抗ウイルス療法を必要とした。
- 化学療法を実施する上で問題となる。
- 院内感染制御の上で問題となる。
- 水痘ワクチンの定期接種化が必要

表1.Chronic verrucous varicella zoster virus skin lesions

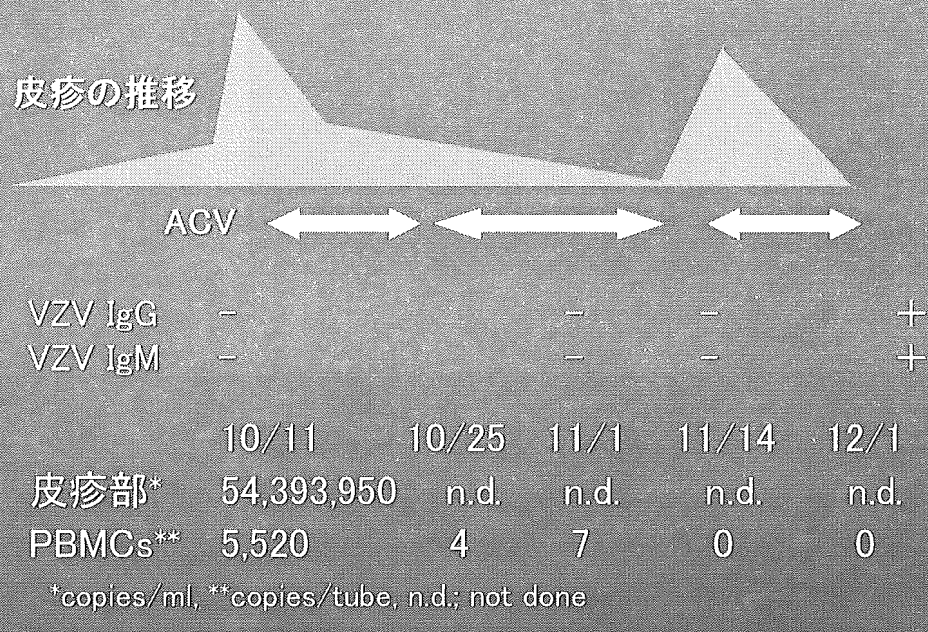
- CD4 T細胞の低下したエイズ患者に多いが、移植患者を中心とした他の免疫不全宿主でも報告あり。
- 1ヶ月以上非典型的な皮疹が続く。
- 生検にて確定診断(hyperkeratosisが主体で cytolysisや炎症細胞浸潤を欠く)。
- 鑑別診断にウイルス学的診断が必須。
- 院内感染制御の観点から重要。
- 長期の抗ウイルス剤投与が必要。

図1.発症時の患児皮疹



直接VZV LAMP陽性(皮疹部拭い液)

図2.臨床経過とVZV DNA量の推移



小児生体肝移植後における生ワクチン接種について（第三報）

新庄 正宜（慶應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）

一昨年度から、肝移植後の生ワクチン接種基準と、実施した接種についての安全性と効果について報告してきた。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、その予防が必要となる。

【方法】

生体肝移植後の麻疹、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) 基本的に免疫抑制剤は一種類のみ。
- 8) 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（麻疹については、従来 HI 抗体価、最近は IgG EIA、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。

表 抗体獲得の状況

【結果】

平成 17 年秋までに、合計 10 症例（2-17 歳）に対し、37 接種（再接種含む）を行った（表）。いずれの接種においても、拒絶反応や重篤な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。抗体獲得者の中で、不顕性感染しブースター効果を得た者が 2 例（ムンプス 1 例、水痘 1 例）あった。

	抗体陽転率% (のべ抗体陽転回数 ／のべ接種回数)	接種後陽転 観察期間 (ヶ月)	備 考
麻疹	100 (9/9)	1-39	9 症例。すべて 1 回接種
風疹	100 (7/7)	8-37	7 症例。すべて 1 回接種
水痘	80 (8/10)	—	7 症例。再接種 3 例含む 初回接種での陽転 (5/7) その後 3-14 ヶ月で陰性化 (4/5) その後再接種で陽転 (2/2) 初回接種で陽転せず (2/7) その後再接種で陽転 (1/1)
ムンプス星野	100 (4/4)	2-21	4 症例。すべて 1 回接種
ムンプス鳥居	43 (3/7)	—	3 症例。 再々接種 1 例、再接種 2 例

【考察】

肝移植後患者 10 症例に対し、のべ 37 回の生ワクチン接種が安全に行われた。抗体獲得は、麻疹、風疹において良好であった。水痘においてもおおむね良好であったが、再度陰性化するため、多くの例で再接種が必要であった。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が、星野株では良好であった。以上より、健常者への生ワクチン接種とほぼ同等の抗体獲得が、安全に得られるものと考えられたが、一部抗体持続について問題があると考えられた。今後は抗体持続を視野に入れ、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。

2006 年（平成 18 年）3 月 25 日（土）

ワクチン研究班 総会