

ワクチン接種後の副反応調査 1994－2005

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）

予防接種法の改正により我が国でも麻疹・風疹(MR)二混生ワクチン2回接種に移行することとなったが、過去にMR接種を受けた者が2回接種の対象となることから2回接種が実現するのは4年先となる。日本脳炎ワクチンに関しても急性散在性脳脊髄炎の発症により2005年6月から積極的勧奨が中止となり、ワクチンを取り巻く環境が変化してきている。MR二混ワクチン接種の開始、新たに導入される予定のワクチンの安全性は製造承認でのたかだか数百例の治験結果に基づくものであるためその安全性は10万例以上のまとまった症例数の市販後調査に委ねられる。

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、1994年以来北里研究所で製造した主要なワクチンの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。2005年度も麻疹ワクチン28万、風疹ワクチン29万、ムンプスワクチン15万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5/800万接種機会(0.63/100万接種)、ゼラチン・チメロサル(-)ワクチンでは1/182万接種機会(0.55/100万接種)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9/968万接種機会(0.93/100万接種)、チメロサル(-)で1/211万接種機会(0.47/100万接種)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

4/270 万接種機会(1.48/100 万接種)、ゼラチン (-)・チメロサル (+) では 18/4171 万接種機会(0.43/100 万接種)、ゼラチン (-)・チメロサル (-) では 5/368 万接種機会(1.36/100 万接種)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、DPT、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ルの関与ないものと考えられる。

Table1. Incidence of allergic reaction after vaccination with inactivated JEV, DPT, and Influenza vaccines, 1994 - 2005

Allergic reaction	JEV			DPT		Influenza			
	P-M	P-P	G.T.(-)	Gel.(-)	G.T.(-)	P-M	P-P	Gel.(-)	G.T.(-)
Anaphylaxis	2	3	1	9	1	0	4	18	5
Urticaria	3	6	2	6	3	0	2	28	2
Eruption	7	1	3	91	15	5	65	226	16
Local reaction	3	4	3	70	13	4	95	153	23
Shipping (million)	4.78	3.22	1.82	9.68	2.11	0.58	2.12	41.71	3.68

Incidence of anaphylaxis (case/one million doses)

Thimerosal (+)	0.63	0.93	1.48	0.43
Thimerosal (-)	0.55	0.47	1.36	
	P-M; Porcine gelatin (Merck) 0.02%		Gel.(-); Gelatin free	
	P-P; Porcine gelatin (Prionex) 0.02%		G.T.(-); Gelatin, Thimerosal free	

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 2005 年までの累積数を表 2 に示した。2005 年度の副反応例は風疹ワクチン接種後の ADEM の 1 例(髄液から風疹ワクチンウイルスゲノムが検出された)、ITP の 1 例、インフルエンザワクチン後の ADEM3 例、Guillain Barre 症候群 4 例、ITP1 例が報告された。

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。

1994 年度からの累積では生ワクチン 1,026 万ドース、不活化ワクチンでは 6,970 万接種機会 (合計約 8,000 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。

Table 2. Number of patients with severe adverse events after vaccination
1994 - 2005

	Measles	Rubella	Mumps	DPT	JEV	Influenza
Encephalitis	2*	1	1**	1	1**	1
Aseptic Meningitis	0	0	147**	0	0	1**
ADEM	0	2	1	0	2	6
Acute cerebellar ataxia	0	0	1	0	0	1
Guillain Barre synd.	0	1	0	0	0	13
Acute hemiplegia	1	0	0	0	0	0
ITP	5*	5	1	0	0	3
Allergic purpura	0	1	1	1	0	0
Toxic shock synd.	1	0	0	0	0	0
Shipping doses (million)	4.11	4.41	1.74	11.79	9.82	48.09

*: Wild type measles, **: Enterovirus infection

ムンプスワクチン接種後の副反応例に関して遺伝子学的検索を行った。近隣でムンプスの流行がある時にワクチン接種を受ける傾向があり、ワクチン接種後の急性耳下腺 104 例中 78 例から遺伝子が検出されワクチン株 55 例、野生株 23 例が同定された。ワクチン接種後 2 週以内の発症例は野生株の可能性が高い。無菌性髄膜炎 59 例中 44 例に遺伝子が検出されワクチン株 38 例、野生株 8 例が同定された。睪丸炎 2 例からは野生株とワクチン株が検出された。

表 3. ムンプスワクチン副反応例の遺伝子学的検索

	検索症例	Genome 陽性	ワクチン株	野生株
耳下腺炎	104	78	55	23
無菌性髄膜炎	59	44	38	6
睪丸炎	2	2	1	1

BCG 接種時に偶発した一事故例

横山 宏（恵信甲府病院／山梨県立中央病院）

はじめに

BCG接種時に被接種児を抱いて抑制していた者の指にBCG懸濁液調製に使用した注射器（針）が突き刺さり、その局所にBCGの誤接種（皮下）による結核性肉芽病変を発生した一例を経験したので今後このような事故防止に役立てばと思い報告する。

症 例：28歳、女、事故発生 平成17年 0月 0日

主 訴：右第4手指の腫脹・疼痛

現病歴：BCG接種時に被接種児を抑制のために抱いていた処、児が暴れたため接種者が持っていた注射器が思わず手から離れ落ちて右第4手指の側面に針が突き刺さった。当日夕刻日から受傷局所にジンジンとした強い疼痛が、また翌朝には発赤と腫脹とが出現し、次第にそれら症状が増強する傾向（図1）を呈したので受傷20日目に当院を受診した。

既往歴：特記するものはない。2歳6月時にBCG接種を受けている。ツベルクリン反応歴は6歳時に陽性、4年前には強陽性であった。

現 症：発熱なく食欲も不変で一般状態は良好。受傷部右側第4手指の第1指節関節周囲に発赤・腫脹（約4.0X4.5cm）が認められ高度の圧痛があり、表面の一部からは淡黄色の浸出液の排出と右肘部リンパ節の小指頭大の腫脹が認められた。

診 断：BCG針刺し事故による

結核性慢性肉芽性炎（結核性膿瘍）

経 過：当院来院当初、混合感染をも考えて一応ガチフロキサシン（ニューキノロン系薬）を7日間投与したが無効だったので、その後はリファジン（リファンピシリン剤）の内服と2%リファジン軟膏塗布を持続した処、次第に局所症状は改善されたがリファジン使用後3か月頃から白血球数の減少がみられたのでリファジン投与を中止した処1月後には白血球数も基準値内に回復した

（表1、2）。浸出液の結核菌培養陰性で血清免疫グロブリンにも異常はなかった。現在、局所も僅かな変化を残すのみとなり、機能障害も認められない。（図2）

なお、胸部X線像に異常なく、受傷局所に骨髓炎も認められていない。

考察：BCG接種は本来は、添付のスポイトで生食水を吸ってBCGワクチン入りアンプに注入してワクチン懸濁液を調製した後、スポイトで被接種者上腕にワクチンを滴下管針のツバで上腕の長軸にそって1.5X3.0cm位の範囲に濃淡のないよう塗り拡げ、管針で接種する。以上が通常のBCG接種法であり、この際に注射器は使用してはならないと注意されている。また皮内等に注射された場合は、強い局所反応を呈するので絶対に注射してはならないことが示されている。

BCG接種の異常反応についての報告は一般に1200件に1例といわれている。

最近では距骨や大腿骨の骨髓炎例、急性苔癬状痘瘡状粘糊疹様を呈した症例や癩痕ケロイド発生例などの報告もある。

本症例ではBCGワクチンが誤って別人の皮下に接種され、さらにツ反応が既陽性であったので、コッホ反応がこれに加わり比較的重度の局所副反応を呈したものと考えられた。

おわりに

本症例は、幸いにも抗結核剤の適切な使用と本人の熱心適切な療養により良好な経過を辿っているが、接種に際しては注射器を使用すると誤って他人に突き刺さるといふ偶発事故発生危険があり、またこの場合は皮下接種となり異常反応を惹起する危険も高いので、BCG接種時には絶対に注射器（針）等を使用しないよう事故再発防止のために注意を喚起したい。

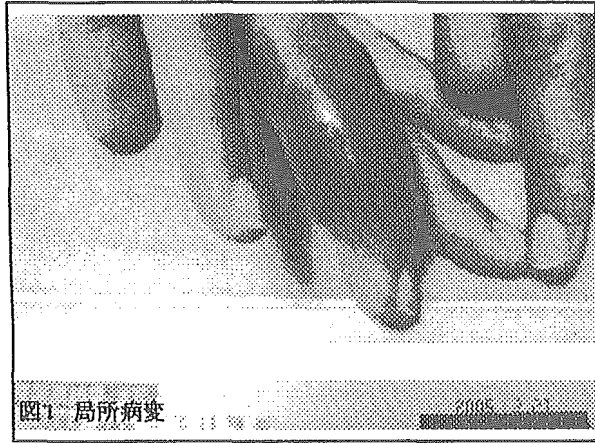


図1 局所病変

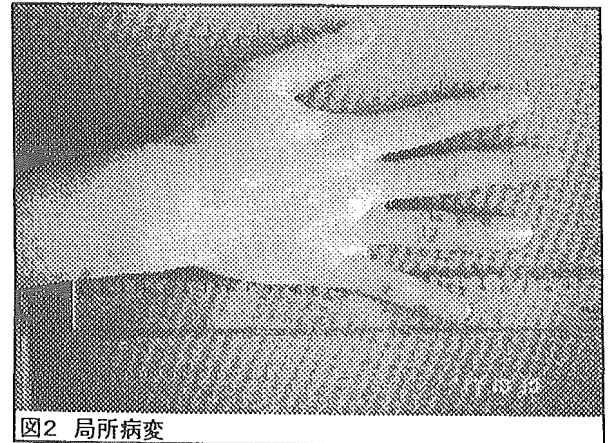


図2 局所病変

表1: 主な臨床検査所見

検査項目/受傷後測定日	20日	3か月	6か月	9か月	初診時 (20日後)
総蛋白 g/dl	7.9	7.5	7.7	8.1	
A / G	1.89	2.23	1.89	2.09	
GOT (AST) IU/l	17	14	17	18	浸出液培養: 結核菌 (-) その他 (-)
GPT (ALT) IU/l	14	9	11	9	
L D H IU/l	150	162	165	158	
A L P IU/l	153	126	120	129	
総コレステロール mg/dl	190		177		
中性脂肪 mg/dl	48			76	
尿素窒素 mg/dl	15.3			13.9	
クレアチニン mg/dl	0.60			0.57	
C反応性蛋白 mg/dl	0.4	0.0	0.0	0.0	
白血球数 $\times 10^3 / \mu l$	50	29	28	43	
赤血球数 $\times 10^4 / \mu l$	44.6	42.7	43.4	47.1	
血色素量 g/dl	12.0	12.5	12.9	13.9	
血小板数 $\times 10^4 / \mu l$	30.9	24.0	22.0	22.5	
血液像	異常を認めない				

表2

血清蛋白分画	免疫グロブリン
アルブミン 67.7	IgD 1.3
$\alpha 1$ グロブリン 2.0	IgG 1557
$\alpha 2$ グロブリン 6.3	IgM 251
β グロブリン 7.5	IgA 218
γ グロブリン 16.5	

主な参考文献

- 1) 徳地清六: 新BCG接種の理論と実際、JATAブックス、NO. 10. 一部改訂版、財団法人結核予防会、2002年4月、
- 2) 財団法人細菌製剤協会: 予防接種に関するQ & A集、2004. 9.
- 3) 山口英明他: BCG接種部位に認められた癩痕ケロイドの5例、予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究 報告書、平成13年3月、
- 4) 細矢光亮他: BCG接種後に皮膚結核様病変を呈した3例、ワクチンの安全生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、平成17年3月、
- 5) 有本晃子他: BCG接種後に急性苔癬状痘瘡状秕糠疹 (PLEVA) 様症状を呈した1例、予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究、研究報告書、平成12年3月、
- 6) 佐々木由佳他: BCG菌による大腿骨骨髓炎の1例、同上、

左脛骨に発症した BCG 骨髄炎の一例 —IFN- γ 経路の解析を含めて—

近藤 直実、船戸 道德、磯貝 光治、野中万祐子、面家健太郎、
寺本 貴英、松井 永子、折居 建治、川本 典生、加藤善一郎、
金子 英雄、深尾 敏幸（岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学）

1. 目的

BCG 骨髄炎は約 100 万人に一人の割合で発生することが推測されているが、最近の診断技術の進歩に伴い、その報告が散見されるようになってきた。これらの症例の一部には、IFN- γ 経路の異常が認められる。今回、同様の症例を経験したため、この IFN- γ 経路について解析し、新知見を得ることを目的とした。

2. 症例

患者：1歳5ヶ月、男児。

主訴：微熱、歩行障害。

現病歴：生後4ヶ月に BCG 接種。それから 10ヶ月後の平成 16 年 9 月より微熱が出現し、左足を曲げなくなった。近医で、2回にわたり化膿性骨髄炎として入院加療を行うも完治せず、発症から3ヶ月後、精査加療のため当院へ紹介された。

入院時理学所見：左膝関節周囲の熱感を伴った腫脹以外特記すべきこと無し。

入院時検査結果：血液検査で WBC がやや高値で、赤沈がやや亢進。ツベルクリン反応検査は陽性。

結核性骨髄炎を強く疑ったが、軟部腫瘍、LCH などとの鑑別のため、生検および外科的搔爬目的で手術となった。

手術後の主な検査結果：

- (1) 病理組織像：乾酪壊死とは言えないものの、壊死を伴った類上皮肉芽腫病変を認めた。チール・ニールセン染色は陰性であった。
- (2) PCR：搔爬した組織を、Mycobacterium 属全般を検出可能なプライマーを用いて PCR 法で解析した結果、434-bp の特異的バンドが観察された。この PCR 産物をシーケンス解析したところ、結核菌 (*M.tuberculosis*) 及びウシ型結核菌 (*M.bovis*) の塩基配列と 100% の一致を示した。
- (3) 遺伝子分析：結核菌とウシ型結核菌を鑑別するため、この組織の *gyrB* 遺伝子を分析した結果、ウシ型結核菌 (*M.bovis*) の塩基配列と 100% 一致した。

入院経過(図1)：術後まもなくからリファンピシンとイソニアジドの内服をそれぞれ 15mg/kg/day から開始した。しかし、その後も微熱が続き、第 37 入院病日には高熱が出現し、創部の観察にて膿の皮膚上への浸潤を認めた。単純 MRI 検査でも炎症所見の悪化を認めた。再手術にて骨端核を含めた広範囲の病変除去が行われ、同時にハイドロキシアパタイトに 440mg 相当のカナマイシンを浸透させ、局所留置を行った。術後からピラジナミドを追加内服するも、微熱が続いたため、第 48 入院病日にリファンピシン、イソニアジド、さらにピラジナミドの内服を増量し、経過観察を行った。結果、創部の湿潤も軽快し、微熱も第 90 入院病日頃に軽快した。

また、抗酸菌培養にて発育した菌株を用いて、本当にBCG東京株であるか否かを決定するために、遺伝学的多型解析を行ったところ、二つの制限酵素で切断したDNAのバンドは双方共に一致を示し、BCG東京株であることを確認した。

その後、6ヶ月後にヒドロキシアパタイトを摘出し、1年後の現在、骨化傾向を認めており、順調な経過となっている。

3. IFN- γ 経路の解析と考察

今回の症例は初診時から広範囲に炎症が波及し、抗結核剤に難治性の経過を示した。こうした治療抵抗性の症例の中には、近年、IFN- γ 経路の異常があることが報告されている。抗原を捉えた抗原提示細胞が、ナイーブT細胞に抗原を提示し、TCR刺激やIL-12やIL-18などのサイトカインによってナイーブT細胞をTh1細胞に機能分化させる。分化したTh1細胞はIFN- γ やTGF- β などを産生し、マクロファージや樹状細胞にシグナル伝達を行い、貪食細胞が活性化される。今回、我々は、IL-12、IL-12R、IL-18、IFN- γ Rについて解析を行った。

その結果、IFN- γ Rでのエクソン1領域の40番目の塩基に変異がヘテロに存在し、それは14番目のアミノ酸であるバリンをメチオニンに置換していた(図2)。これまでにIFN- γ R1の変異はいくつか報告をされているが、今回の症例は、これまでの報告にはない部分での変異であった。

IFN- γ R1の欠損の分類からみると、今回の症例は細胞外ドメインをコードする領域での変異であるため、IFN- γ に対する親和性の低下が予想された。実際、*in vitro*では末梢血単核球のPHA刺激により、IFN- γ の分泌が亢進しており、IFN- γ Rにおけるシグナル伝達の低下の可能性が予想されたが、この点については、現在、さらに、検討を進めている。

5. 結語

- (1) *gyrB* 遺伝子の解析にて迅速かつ正確にBCG骨髄炎を診断した。
- (2) 初診時から骨幹端のみならず、骨端にまで炎症が拡大し、2回の外科的搔爬と抗結核剤の局所留置を必要とした。
- (3) IFN- γ Rの遺伝子解析にて1アミノ酸置換を認め、炎症が拡大し、抗結核剤による治療に難渋した原因の一つではないかと考え、さらに検討を進めている。

図1 臨床経過

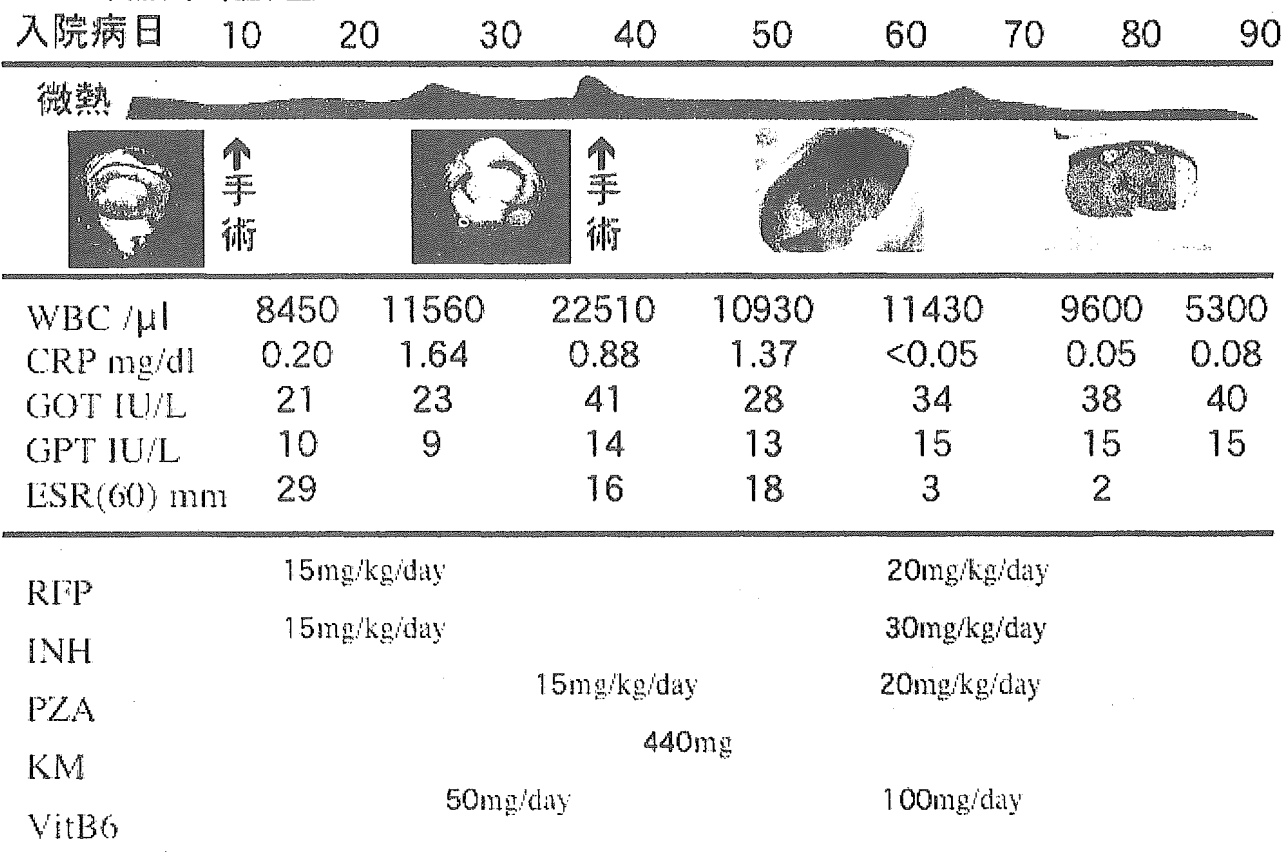
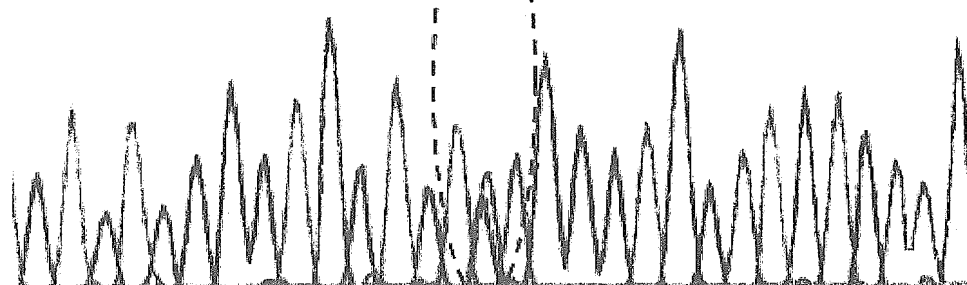


図2 IFN-γRの遺伝子解析

3'-GAG TCG GGA CGA GTY TGG GAC GTA CTG TTC-5'

CTCAGCCCTGCTTCTYACCCCTGCATGACAAG

70 180 190 200



Wild type

5'-GTC ATG CAG GGT GTG AGC AGG GCT GAG-3'

Mutation

Gln Gly Val Ser Arg

5'-GTC ATG CAG GGT ATG AGC AGG GCT GAG-3'

Gln Gly Met Ser Arg

BCG 接種後、局所性副反応を来した 2 乳児例

小倉 英郎、小野 美樹、大石 拓、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

平成 17 年 4 月から、BCG が 6 ヶ月未満の乳児にツ反なしで直接接種されることになった。BCG の早期接種は、診断前の重症複合免疫不全に接種された場合の全身性 BCG 感染症等の回避すべき重篤な副作用の問題をめぐって紛糾したが、日本小児科学会の見解表明等を考慮し、市町村レベルでは、3 ヶ月以降の接種を推奨しているところも少なくない。今回、比較的軽症であるが、頻度の高い副反応を経験したので、これを報告するとともに臨床現場での BCG の 6 ヶ月未満接種の問題点について考えてみたい。

〔症例 1〕

6 ヶ月、男児。

主 訴：左腋窩リンパ節腫脹 家族歴：父に花粉症。

既往歴：在胎 37 週 1 日、2330 g、新生児期に高ビリルビン血症のため、光線療法施行
2 ヶ月よりアトピー性皮膚炎

現病歴：生後 4 ヶ月時に BCG を左上腕に接種。生後 6 ヶ月に左の腋窩の腫瘤に気付いて来院した。圧痛はなく、超音波にて右腋窩に 1.5～2.0cm 大の融合傾向のあるリンパ節を 4 ヶ認めた。全身状態は良好であったので、外来で経過観察とした。その後、徐々に腋窩のリンパ節の部分の皮膚が発赤し、波動を認めるようになった。生後 8 ヶ月（接種 4 ヶ月後）に自壊し、瘻孔を形成した。INH 内服とイソジン消毒を開始した。9 ヶ月頃より腫瘤は縮小傾向となり、10 ヶ月過ぎには瘻孔は閉鎖、完治した。

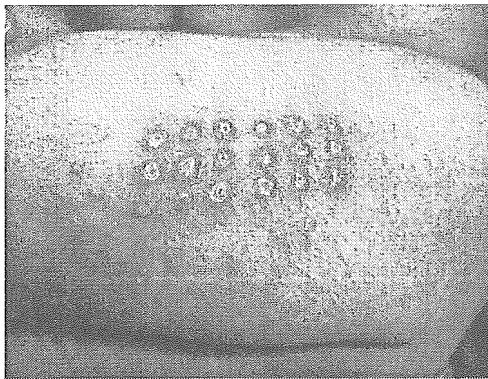
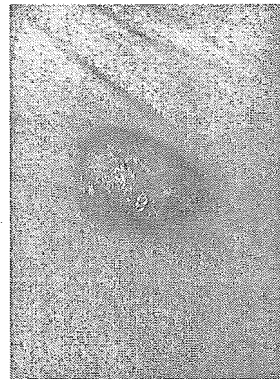
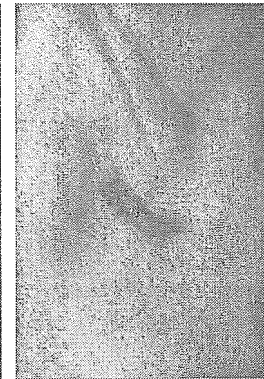


図 1 接種 2 ヶ月後
湿疹部分への自己接種が見られる



接種 4 ヶ月後
この後、瘻孔形成



接種 6 ヶ月後
完治

〔症例 2〕

5 ヶ月 10 日、男。

主 訴：BCG 接種局所の湿潤 家族歴：特記すべきことなし

既往歴：在胎 36 週、2300g

現病歴：生後 3 ヶ月 11 日に左上腕に BCG の直接接種を受ける。接種局所は 1 ヶ月後に一旦痂皮化したが、その 2 週間後から潰瘍となり、接種 2 ヶ月後から癒合して湿潤化したため、当科を紹介された。接種局所は 1 押し目よりも 2 押し目の方が大きな潰瘍を形成していた（図 2）。しかし、腋窩リンパ節の腫脹はなく、全身状態も良好であったので、外来で経過を診ることにした。イソジン消毒とリファンピシン・バラマイシン軟膏の使用で、経過は良好であった。



図 2 接種 2 ヶ月後

考 察

今回の改正に伴い、全国の小児科医は、従来より 3～6 ヶ月程度、年少の乳児に BCG 接種をする機会が増えた。今回の症例はいずれも低出生体重児であったが、この点が今回の副反応の原因になったか否かは不明である。しかし、極小未熟児や超未熟児の場合は明らかに皮膚が脆弱であり、BCG 接種においては注意が必要である。また、症例 1 にはアトピー性皮膚炎が認められたが、本症の好発年齢は BCG 接種年齢と重なる。中等症以上のアトピー性皮膚炎の場合は年齢超過となる可能性は極めて高い。12 ヶ月まで定期接種としての実施が出来るよう要望したい。また、今後は市町村レベルでの公的補助を含めた対応が必要であろう。

IFN- γ /IL-12 経路障害による免疫不全症の 全国アンケート調査結果：BCG 副反応を中心に

高田 英俊、保科 隆之、佐々木由佳、野村 明彦、齋藤 光正、
○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）

【目的】本邦におけるIFN- γ /IL-12経路障害による免疫不全症の現状を明らかにする。

【対象と方法】

国内の小児科を有する病院（667施設）へのアンケート調査を行った。一次アンケートで、以下に該当する過去5年間の患者を集計し、二次アンケートでその詳細について検討した。

- (1) いわゆる細胞内寄生性細菌に対する免疫不全症の患者
- (2) BCG骨髄炎/関節炎（疑い例も含む）
- (3) その他の播種性BCG/非定型抗酸菌感染症
- (4) 抗酸菌、サルモネラ、リステリアによる感染症の反復
- (5) 繰り返す結核や難治性重症結核
- (6) 家族歴等から細胞内寄生性細菌に対する免疫不全症が疑われる

【結果】

一次アンケートの回収率は68%であった。一次アンケートの結果から、32名がいわゆる Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)に該当した。患者年齢の中央値は8歳（6か月～41歳）、発症年齢（最初の感染症発症）の中央値は1歳4か月（4か月～6歳4か月）であった。男女比は2.3:1で男児に多かった。血族結婚はなかった。感染症の原因としてはBCGが最も多く、59%の患者がBCG感染症を発症していた（図1）。BCG感染症の中では骨髄炎/関節炎が63%と最も多かった（図2A）。BCG感染症を発症した患者のうち、2例（11%）が肝脾腫を伴っていた。BCG接種から初回のBCG感染症発症までの期間の中央値は6.5か月（2か月～1年8か月）であった（図2B）。非定型抗酸菌感染症は34%に認められた。32%の患者はBCGを含む抗酸菌感染症を2回以上発症しており、19%の患者は3回以上発症していた。5回抗酸菌感染症を発症した例が1例認められた。サルモネラ感染症やリステリア感染症に罹患した例はなかった。

32例中27例について遺伝子解析が行われ、4家系5例が優性遺伝形式をとるIFN- γ R1部分欠損症であった。この5例はいずれもIFN- γ R1の細胞内ドメインに相当する部位のheterozygousな遺伝子変異であり、1例は774del4、1例は811del4、3例が818del4であった。いずれの症例でもIFN- γ R1の発現が亢進していることがフローサイトメトリーで確認された。5例中4例がBCG感染症を発症していた。

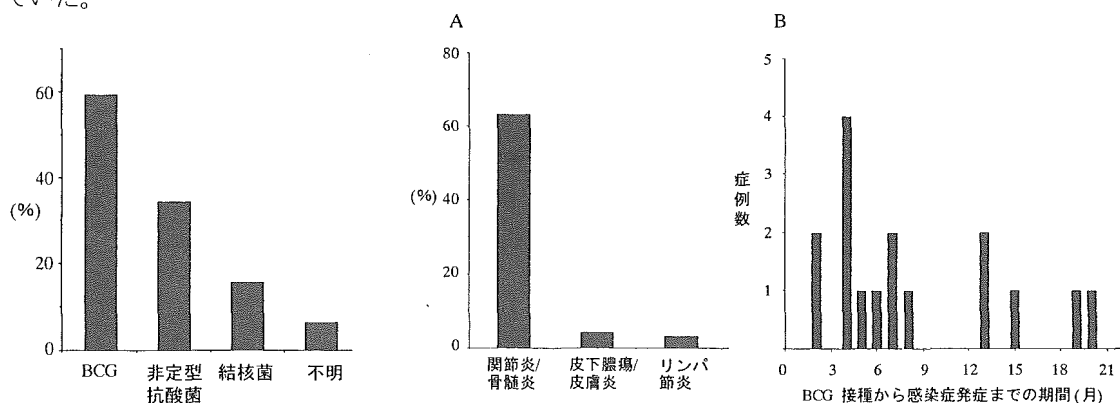


図1 MSMD症例における感染症の原因菌

図2 MSMD症例でみられたBCG感染症

A: 感染症の種類

B: BCG接種から初回の感染症発症までの期間

【考察】

フランスにおけるMSMDの集計では男女比は1:1で血族結婚の割合が高いとされており、我が国では本症の遺伝的背景が異なる可能性が示唆された。MSMDに伴う感染症の起炎菌としてはBCGが最も多かった。遺伝子異常としては優性遺伝形式をとるIFN- γ R1部分欠損症が同定されているが、32例中5例にとどまっており、他の症例についてはIFNGR1以外のIFN- γ /IL-12経路関連遺伝子の解析が必要である。

日本脳炎ワクチン接種後重度の中樞神経系障害を呈した一例

横山 宏（山梨県甲斐市予防接種健康被害調査委員会）

はじめに

平成16年7月10日に日本脳炎予防接種（3期）を受けた1例（当時14歳）が、その約11日後に発熱、その後、頭痛、めまい、けいれん、意識障害などが発現し、予防接種による急性散在性脳脊髄炎（Acute Disseminated Encephalomyelitis, 以下ADEMと略す）の疑いがあるとして、同年11月1日に受診医療機関から予防接種後副反応報告書が提出され、また同年11月15日には家族より救済申請が提出された。

これを受けて甲斐市はこの件について予防接種健康被害調査委員会を設置した。本調査委員会は3回開催され、上記健康被害の発生原因とくに日本脳炎予防接種とADEMとの因果関係を中心に検討した。今回はその検討結果の概要について報告する。

被接種者：15歳、女性 予防接種：日本脳炎 3期

I 臨床経過の概要

平成16年7月10日に日本脳炎予防接種（3期）を個別接種で受けた1例（接種当時14歳、女性）が、平成16年7月21日頃から発熱（38度台）し、7月23日に当該接種実施医療機関を受診した。上気道炎が疑われ、解熱剤、抗生物質、補液等の治療が行われた。その後も、高熱が続き、7月26日には頭痛が出現した。症状が改善しないため、7月28日、国立甲府病院（現 独立行政法人国立病院機構甲府病院）を受診し入院となった。

頭痛、めまい、意識障害等中枢神経症状が認められたため、脳圧降下剤、ステロイド等の治療を受けたが、精査の結果、ADEMが疑われ、同年8月19日、山梨大学医学部附属病院に転院となった。転院後、免疫グロブリン大量療法を受け、一時改善したが、平成16年10月3日に脳幹部にADEMが再燃し、意識消失・呼吸停止となった。

その後、自発呼吸が出現しはじめ平成17年1月よりは人工呼吸装置から離脱することが出来、右前腕が少し動くようにはなったが発語なく、依然遷延性意識障害の状態で経鼻経管栄養法が持続されている。

II 検討事項

本委員会では、日本脳炎予防接種と当該疾患との因果関係を調査するため、以下の事項について検討を行った。

1 急性散在性脳脊髄炎の診断について

2 予防接種との因果関係について

- (1) 接種前の健康状態（既往歴・家族歴）
- (2) 接種後の健康被害の症状と経過
- (3) 日本脳炎ワクチンについての情報
- (4) ワクチン接種時の施設での状況
- (5) 地域・学校における感染症の発生状況
- (6) ワクチン接種以外の病因の検討
- (7) 本事例と日本脳炎ワクチン接種との因果関係（過去の報告例を参考にしたの文献的考察）

調査内容として、

- ・ 家族からの情報収集（既往歴、家族歴、予防接種後の状況等）
- ・ 医療機関からの情報収集（診療情報）
- ・ ワクチン製造元からの情報収集（当該ロットの副反応報告状況等）
- ・ 学校からの情報収集（学校における感染症流行状況等）
- ・ 感染症発生動向調査情報の収集（地域における感染症流行状況等）
- ・ 接種実施医療機関の状況に関する情報収集（予防接種の管理状況、実施等）

を行った。

III 検討結果

1 急性散在性脳脊髄炎の診断について

本事例は、発熱を初発症状とした脳脊髄炎である。初発症状の出現は、日本脳炎予防接種後およそ11日（7月21日）である。

予防接種16日後（7月26日）頃より頭痛が出現し、以降、めまい、けいれん、意識障害、髄液圧上昇、眼底検査上乳頭浮腫など、脳髄膜炎症状が認められた。

血液検査で発症当初は、白血球数正常、CRP正常であった。その後、白血球数の増加、血沈の亢進が認められるが、白血球の上昇はステロイド治療の影響も考えられる。

髄液検査では圧の上昇を認めるも、その他に明らかな異常所見は認められない。ウイルス抗体価についても特記すべき所見は認められない。

頭部MRI上、H16.7.29には明らかな異常所見は認められなかったが、H16.8.11には、両側外包、内包、脳幹部、前頭葉から側頭葉主体に皮質下白質等にT2強調画像上高信号域を認めるとともに、脳浮腫が指摘された。

脳波検査では、初期には明らかな所見はなく、後に基礎波の徐波化を認めるも、局在性異常は認められなかった。

髄液オリゴクローナルバンドは陰性であった。

抗核抗体陰性、抗 DNA 抗体 2.0 以下、抗カルジオリピン抗体 8 以下、血清補体価 53.3、抗 Sm 抗体陰性であり、積極的に膠原病・自己免疫疾患を示唆する検査所見はなかった。

これらの所見は、急性散在性脳脊髄炎と矛盾しない所見である。

また、多発性硬化症との鑑別については、再燃する間隔や症状出現時に発熱等の炎症所見を必ず伴っている点、頭部 MRI で新たな病変部位を認めない点などから、ADEM の可能性が高いと考えられる。

2 因果関係の検討について

(1) 健康被害者についての情報

本事例の接種前の健康状態については、既往歴・家族歴とも特記すべきものは認められなかった。また、過去の予防接種においても副反応は認められなかった。

2) 日本脳炎ワクチンの管理

当該ロットは、武田薬品工業株式会社製の LOT NO. P025A である。武田薬品工業株式会社からの聞き取り調査では、出荷本数 42,130 本中、全身蕁麻疹の報告が 1 例あるのみで、ADEM の報告はないとのことである。また、ワクチンの使用期限、保存方法等、接種医療機関におけるワクチンの管理については、調査時点で現物が残っていない等確認ができない点があるが、調査した範囲内で特記することは認められなかった。

(3) ワクチン接種時の医療機関での状況

接種時の状況についても、調査時には既に相当の時間が経過しており、詳細な確認には限界があるが、接種医療機関においてワクチンは適切に接種されており、明らかな問題は認められなかった。また、接種直後にも本事例に明らかな異常は認められず、問題なく帰宅している。

接種時の予診票では、体温 36.5 度、アレルギー歴なしなど、特記すべきことは認められない。

(4) 学校、地域における感染症の発生状況

本事例の症状出現の 1 ヶ月前（6～7 月）にさかのぼり検討したところ、本事例の通学している学校において、他クラスで流行性角結膜炎が 1 例発生し出席停止があったが、それ以外に、病気による欠席の増加は認められない。

感染症発生動向調査では、本事例の住居地（接種当時敷島町、現甲斐市）である甲府保健所管内において、6、7 月の期間に、1 類、2 類、3 類、4 類感染症の報告はなかった。全数報告対象の 5 類感染症では、後天性免疫不全症候群が 1 件のみで、急性脳炎、髄膜炎菌性髄膜炎の報告はなかった。定点報告の 5 類感染症に関しては、警報開始基準値及び注意報基準値を超えた感染症はなかった。

接種医師からの聞き取り調査では、同時期に咽頭結膜熱が流行していたとのことであった。

(5) ワクチン接種以外の病因の検討

ADEM の原因として日本脳炎ワクチン接種以外に、麻疹等の各種感染症が挙げられている。これらに関して、本事例の症状や検査所見から検討すると以下のとおりである。

予防接種前1か月間に、本事例の健康状態に問題はなく、感染症や体調不良は認められなかった。発病当初の所見では、発熱、食欲不振、全身倦怠感を主症状とし、咽頭炎等の局所症状は乏しかった。白血球数は、8400(H16.7.23)、CRP陰性と炎症所見も認められなかった。麻疹については、血清抗体価20.2(H16.8.16)、髄液抗体陰性(H16.8.16)であり、麻疹予防接種歴があることから否定的である。

H16.7.23のASOは23であり、溶連菌感染症は否定的である。流行性角結膜炎及び咽頭結膜熱については、眼症状が認められず、積極的に同感染症を示唆する所見は認められない。

H16.7.29、H16.7.30の血液・生化学検査では、補体価が53.3と軽度上昇している以外は、すべてほぼ基準値範囲内であった。

H16.8.14の髄液検査で、色調無色、混濁なし、細胞数68/3、単核球分葉核球比60:8、総タンパク20であることから、感染性髄膜炎を積極的に示唆する所見は認められない。

また、当初の医療機関での使用薬剤（消炎解熱鎮痛剤、抗生剤、消炎酵素剤）による中枢神経障害も考えがたい。

以上から、ADEMの原因となる感染症及び使用薬剤との関係を積極的に示唆する所見は認められない。

結 論

本事例は急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と考えられる。

ワクチン接種からADEM発症までの期間は、数日から4週間程度、多くは1～2週間と言われており、本事例の約11日間は、予防接種に起因するADEMと矛盾しない所見である。

予防接種前1ヶ月程度の期間に、健康状態に異常は認められない。発熱を初発としているが、発症当初、白血球数正常、CRP陰性、咽頭発赤が認められないなど炎症所見に乏しい。髄液検査上も、細胞数が軽度上昇しているものの、色調無色、混濁なく、単核球分葉核球比60:8、総タンパク20であり、感染性髄膜炎は考えにくい。また、麻疹抗体価低値、ASO低値から、麻疹、溶連菌感染症は否定的である。また、本事例の発症時期に、学校及び地域に明らかな感染症の流行は認められない。

以上のことから、感染症等ADEMを惹起する明らかな原因は認められず、本事例では、文献上に報告例が散見される日本脳炎ワクチン接種に起因してADEMが発症した可能性が示唆される。

主要参考文献

- 1) 平野幸子：急性散在性脳脊髄炎、日本臨床, 52(11); 177-182、1994.
- 2) 松浦伸郎他：予防接種後脳脊髄炎、臨床成人病, 18(11); 30-34、
- 3) 森内浩幸他：日本脳炎予防接種後に発生した急性（再発性）散在性脳脊髄炎と思われる症例、予防接種副反応の軽減化と後遺症患者の社会復帰に関する研究 報告書、厚生省予防接種研究班、予防接種リサーチセンター、昭和63年 3月.
- 4) 大滝悦生他：日本脳炎ワクチン接種後発症した急性散在性脳脊髄炎の2例、予防接種の硬化と副反応の追跡調査及び予防接種の社会・経済効果に関する研究 報告書, 269、厚生省予防接種研究班、予防接種リサーチセンター、平成4年 3月.
- 5) 山本浩一他：急性散在性脳脊髄炎、予防接種の効果的实施と副反応に関する総合的研究 報告書、厚生省予防接種研究班、予防接種リサーチセンター、平成10年 3月.
- 6) Etsuo Ohtaki, MD, et al: Acute Disseminated Encephalomyelitis After Japanese B Encephalitis Vaccination, PEDIATRIC NEUROLOGY, 7(2); 137-139, 1992.
- 7) Etsuo Ohtaki et al: Acute disseminated encephalomyelitis after treatment with Japanese B encephalitis vaccine (Nakayama-Yoken and Beijing strains), Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 59;316-317, 1995.

インフルエンザワクチンによる副反応を呈した男児例

松原 知代、梶本まどか、竹川 剛史、市山 高志、古川 漸
(山口大学医学部生殖・発達・感染医科学講座/小児科)

<症例>

6才男児

<家族歴>

2才妹、卵白アレルギーあり、塩化リゾチームでアナフィラキシーの既往
けいれんの家族歴なし

<既往歴>

通常の定期ワクチン接種と前年度インフルエンザワクチン 2 回接種で問題なし。けいれんの既往なし

<現病歴>

1 才から気管支喘息にてフルチカゾン吸入とプランルカスト水和物内服にて治療中。平成 17 年 12 月インフルエンザワクチン初回接種した。接種約 5 分後に病院廊下で遊んでいる際に、突然意識消失発作と呼吸抑制出現、数分ですぐ改善した。2 週間後に発熱、両下腿から顔面の全身に発疹と眼球結膜充血が出現し入院。咳嗽、鼻汁なし。

<入院時現症>

体温 38.2℃、右眼球結膜充血、眼脂なし、両上肢、下肢および顔面に大小さまざまな紅斑、一部掻爬痕、胸腹部異常所見なし

<入院時検査所見>

白血球 8510/ μ l、桿状核好中球 2.5%、分節核好中球 68.5%、好酸球 7.5%、リンパ球 17%、単球 4%、CRP10.3mg/dl、D-dimer3.2mg/dl、fibrinogen 481mg/dl、AST 24U/L、ALT 11 IU/L、IgG 724mg/dl、IgA 78mg/dl、IgM 89 mg/dl、IgE 1,889 U/ml、CH50 U/ml、C3 139.6 mg/dl、C4 43.9 mg/ml、フェリチン 74ng/ml、血液培養陰

性、アデノチェック陰性、マイコプラズマ抗体 40 X

<入院経過>

FMOX 投与。発熱 4 日間続き、皮疹は約 2 週間で色素沈着がみられた後消退した。多型紅斑と診断した。インフルエンザワクチン（化血研）の DLST 陽性（3,143cpm, S.I.890%）で、ワクチンの関与が考えられた。接種した同じロット番号のワクチン（KRN7,000）とその保存剤であるチメロサルを用いて再度 DLST とヒスタミン遊離試験を施行。DLST はワクチン液陽性（1,531cpm, S.I.212%）、チメロサル陽性（1,405cpm, 195%）だった。ヒスタミン遊離試験では、ヒスタミン遊離率 KRN7,000 16.1%、チメロサル 12.8%（control 11%）と両者陰性だった。即時型でなく遅延型反応の関与が考えられた。

患児は、1 週間後の脳波、頭部 CT で異常なかったが、61 日後と 75 日後に、同様の意識消失発作が出現、その後の脳波で発作波がみられててんかんと診断した。

<考察>

当初はワクチンによる即時型と遅延型の反応がみられた稀な例と考えたが、経過により、接種 5 分後の意識消失発作は、偶発的にワクチン接種後にてんかんが発症したものと考えられる。2 週間後の多型紅斑は、DLST 陽性で他の原因となる感染症がなかったことから、ワクチンの関与が考えられた。DLST ではワクチン液とその保存剤のチメロサルによる反応が陽性のことから、チメロサルによるもの、またはチメロサルとワクチン成分の両者によるアレルギー反応の可能性がある。ワクチン成分だけの液は入手できず DLST は施行できなかった。

インフルエンザワクチンの副反応は、他のワクチンに比し一般的に少ない（1）。患児は過去にチメロサル含有ワクチンを接種したが、副反応はみられなかった（表）。チメロサルはエチル水銀で、遅延型アレルギーの原因となることは多く報告されており（2、3）、アメリカではチメロサルのないワクチンに変更されているが（3）、本邦では未だチメロサル含有のワクチンが使用されている（4）。本例はチメロサルに限定されず、インフルエンザワクチンそのものによる可能性も否定されず、稀なケースと考えられた。

文献

- (1) 安井良則ほか. 接種後の副反応. 小児科診療 67 : 2026-37, 2004
- (2) Ball LK et al. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. Pediatrics 107: 1147-54, 2001
- (3) Clarkson TW et al. The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. N Engl J Med. 349:1731-7, 2003
- (4) 河原秀俊. ワクチンと添加剤. 小児科診療 67 : 1815-8, 2004

表 患児の不活化ワクチン接種歴

種類		接種時期	含有チメロサル (mg/ml)
DPT	化血研	平成11年12月	0.01
		平成12年2月	0.01
		平成12年3月	0.01
		平成13年3月	0.01
日本脳炎	武田	平成15年4月	0
		平成15年5月	0
		平成16年6月	0
インフルエンザ	化血研	平成15年11月 (2回)	0.01
		平成16年11月 (2回)	0.005
		平成17年12月 (今回)	0.005

タミフル服用前に幻聴に基づく異常行動を呈した A型インフルエンザの1例

森内 浩幸、今村 善彦（長崎大学）

今村 甲（長崎市医師会）

松坂 哲應（長崎県立子ども医療福祉センター）

症例： 11歳 男性 【主訴】不穏、異常行動

【既往歴】3歳時、発熱（詳細不明）に際して不穏となり『怖い怖い、電話して！』と口走るエピソードがあった。また、そのとき周囲の音が大きく聞こえたとのこと。

【現病歴】平成18年2月18日夕より食思不振、全身倦怠感出現し、早々に就寝。22時、急に覚醒し『怖い怖い！』、『警察に電話して！』と言い、その後、家を飛び出した。両親が捜したが見つからず、近所の人々が本児を自宅へ送り届けた。その人の家のチャイムを鳴らし『両親が喧嘩して、自分が殺される！』と発言したらしい。その時顎に外傷、出血を認めた。（後日質問すると本人はそのことをすべて憶えている。なぜ喧嘩したと思ったか、その理由を聞くと、両親の声が大きく聞こえて、喧嘩しているように思えて怖くなって家を飛び出したとのこと。）

2月19日近医（小児科）受診。体温39度、インフルエンザ迅速キットA型陽性を呈しタミフル2cap分2処方され帰宅。夕方に臥床、22時覚醒し『電話して！』と発言。

2月20日10時、覚醒時に『怖い怖い！』と発言。家人が理由を問うと『歩く音がものすごく大きく聞こえた』とのこと。その後は落ち着き、次第に元気になった。同日精査目的で長崎県立子ども医療福祉センター紹介となった。

【診察所見（同日18時）】意識清明で質問に明快に答えた。神経学的・理学所見異常なし。

【脳波所見(2/20覚醒時)】基礎波は7Hz, 50~150 μ Vに3~4Hz, 100~200 μ Vの θ 活動が後頭葉から頭頂葉優位に認められ徐波性律動異常を呈した。左右差や局在性異常およびてんかん波は認めなかった（てんかん発作後、または脳炎・脳症後の変化が疑われた）。

【脳波所見(2/27覚醒から睡眠 Stage IIまで)】基礎波は9Hz, 30~100 μ Vに6Hzの θ 活動を少量混在し、後頭部優位で徐波性律動異常は殆ど無し。過呼吸や光刺激にても異常なし。覚醒時脳波では左右差や局在性異常認めなかった。自然睡眠脳波の Stage I および Stage II ではそれぞれ瘤波および12Hzの紡錘波を認め、左右差や局在性徐波およびてんかん波は認めなかった。

【結論】以上の臨床および脳波所見から、聴覚発作（人の声や足音が大きく聞こえる幻聴）が起こり、それに反応して恐がり不安症状が出現した可能性が考えられる。

この発作が熱（成因を問わず）を誘因として起こったものなのか、それともインフルエンザ関連脳炎・脳症の一部症として出現したものかは不明である。もしも3歳時のエピソードがインフルエンザ罹患であったのなら、インフルエンザの1徴候として銘記する必要があると思われる。

いずれにしても今回のエピソードはタミフル服用前に起こり、タミフルとの関連性はないと思われる。昨今タミフル服用者で報告されてきた異常行動の症例の、少なくとも一部にはこのような症例が含まれている可能性が示唆される。