

ジフテリア・破傷風 2 種混合トキソイドを 0.25ml 接種した 成人における局所副反応

高山 直秀（駒込病院小児科）

[はじめに] 現在、日本におけるジフテリア・破傷風 2 種混合トキソイド（DT 2 混）の通常の接種量は 0.5ml であるが、10 歳以上の者には 0.1ml に減量して接種するように定められている。DT 2 混 0.5ml 中に含まれる破傷風トキソイドの量は約 5 Lf, ジフテリアトキソイドの量は約 25Lf であるので、DT 2 混 0.1ml 中には破傷風トキソイドが約 1 Lf, ジフテリアトキソイドが約 5 Lf 含まれることになる。一方、ジフテリア・百日咳・破傷風 3 種混合ワクチン（DPT 3 混）の通常の接種量 0.5ml 中に含まれる破傷風トキソイドの量は約 2.5Lf, ジフテリアトキソイドの量は約 15Lf であり、破傷風トキソイド（T）の通常の接種量である 0.5ml 中に含まれる破傷風トキソイドの量は約 5 Lf である。したがって、DT 2 混 0.1ml 中の破傷風トキソイド量は、T 及び DPT 3 混の含量に比べて 2.5 ～ 5 分の 1 である（表 1）。また、DT 2 混のジフテリアトキソイド含量も DPT 3 混の含量の 1/3 に過ぎない（表 1）。

当院のワクチン外来では海外赴任ないし海外旅行を予定する人々に渡航前のワクチン接種を行っているが、渡航者に対して DT 2 混を 0.1ml 接種するのでは、破傷風トキソイドもジフテリアトキソイドも抗原量が不足ではないかと考え、接種量を 0.25ml, すなわち小児への通常の接種量 0.5ml の半量 0.25ml とし、破傷風トキソイド量を約 2.5Lf, ジフテリアトキソイド量を 12.5Lf に増やして DPT 3 混とほぼ同等量を接種する方針を立てた。この際に、接種局所の副反応が強くなることが懸念されたため、接種後の局所副反応調査を実施した。

表 1. 各種ワクチンの接種量ごとの抗原量

| 抗原の種類 | DPT 3 混 | DT 2 混 | DT 2 混 | T |
|------------|----------------|---------------|------------------|---------------|
| 破傷風トキソイド | 約 2.5Lf /0.5ml | 約 1 Lf /0.1ml | 約 2.5Lf /0.25ml | 約 5 Lf /0.5ml |
| ジフテリアトキソイド | 約 15Lf /0.5ml | 約 5 Lf /0.1ml | 約 12.5Lf /0.25ml | なし |
| 百日咳菌の防御抗原 | 4 国際単位以上 | なし | なし | なし |

[対象と方法]

平成 17 年 4 月 16 日から 8 月 15 日までに当院ワクチン外来を受診した海外渡航予定者のうち、副反応などについての説明をしたのち、DT 2 混 0.25ml 接種に同意した成人を対象とした。ワクチンは武田製薬製造 DT 2 混、ロット N048B を用い、その 0.25ml を希望者の利き腕と反対側の上腕外側下 1/3 部の、または三角筋部の皮下に接種した。接種を終えた者に注射部位の「痛み」「圧痛」「発赤、5cm 以上」「発赤、5cm 未満」「しこり」の発現について接種日を含めて 15 日間記録できる用紙を配布して記録を依頼し、次回来院時ないし郵送にて回収した。

[結果]

回収率：上記期間内に DT 2 混接種を受けた 61 名のうち 39 名（64 %）から調査用紙を回収できた。
渡航先：これらの人々の渡航先は、中国が 7 名、インドと米国が 6 名、マダガスカルが 4 名、アフガニスタンとシンガポールが 2 名、その他のアジア諸国が 7 名、他のアフリカ諸国が 4 名、欧州 1 名であった。

被接種者の年齢分布：被接種者の男女比は 1 : 1.6 と女性が多かった。年齢分布を男女別に図 1 に

示した。20歳代前半の女性が9名と最も多く、30歳代前半の女性がこれに次いだ。

観察期間：調査票は主に次の受診時に回収したため、観察期間が7～8日間または14～15日間となった例が、それぞれ14名（36%）、20名（51%）と多かった。

接種部位の副反応：接種部位の疼痛および圧痛の持続日数を図2に示した。疼痛を感じなかった例は24/39で約62%であったが、圧痛は79%（31/39）の被接種者が感じており、持続日数も疼痛の2.5日に対して圧痛は4.5日と長期間続いていた（図2）。

接種部位の発赤は、直径5cmを境にして大小を区別して調査した。約80%の被接種者では5cm以上の発赤をみなかったが、小さな発赤は半数以上で（22/39）みられた。発赤の持続日数は、大きなものでは1日から7日、小さなものでは1日から10日とばらつきが大きかった（図3）。

しこりに関しては、3分の2の被接種者が接種局所にしこりを触れたと報告した。しこりの持続日数は2日から15日以上とばらつきが非常に大きかった。

その他の副反応としては接種局所の発赤に伴って痒みを訴えた人もあったが、発熱などの全身症状を訴えた例はなかった。

[考察]

成人に対するDT2混の通常の接種量0.1mlでは、抗原量が少ないため、0.25mlに増量して接種したが、局所の副反応は、小児にDPT3混を接種したときにみられる局所反応と大差がない程度のものであった。DT2混は副反応が少なければ増量してもよいとされているので、今後は海外渡航者への

接種のように免疫効果を高めたい場合には、破傷風トキソイド及びジフテリアトキソイド抗原量がDPT3混とほぼ同等になるようDT2混を0.25mlに増量して接種してよいと考える。

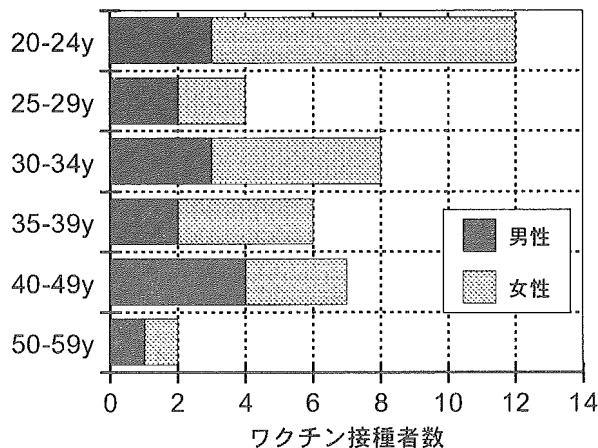


図1. DT 2混被接種者の年齢分布

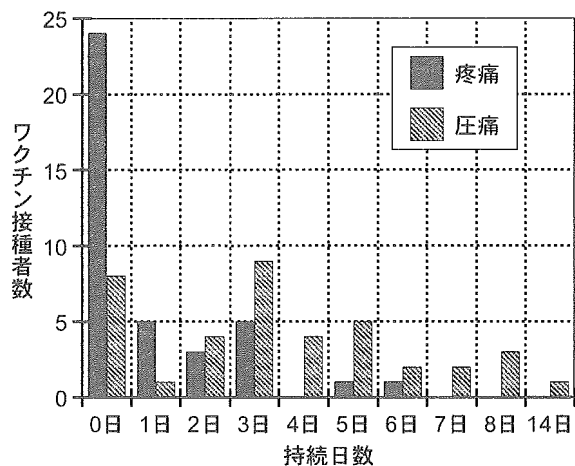


図2. 接種部位の疼痛及び圧痛の持続日数

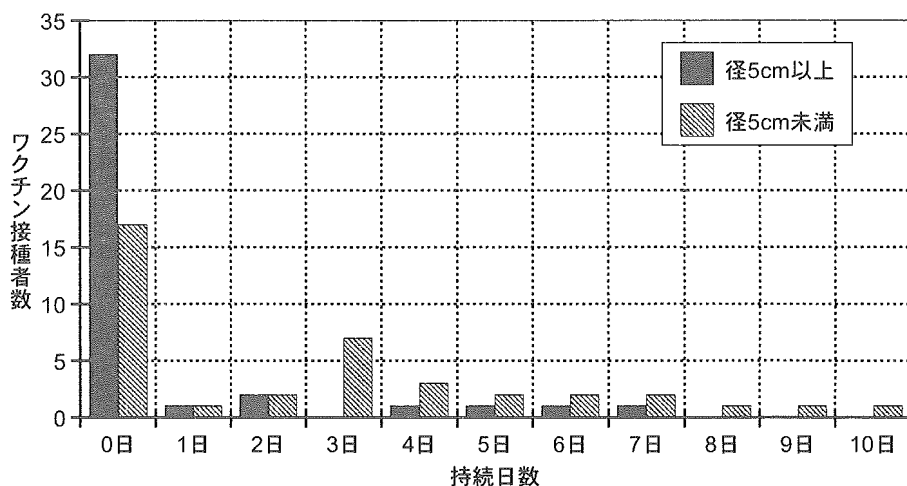


図3. 接種部位のしこりの持続日数

大学附属病院における定期予防接種の実施状況および副反応に関する研究（第9報）

荒川 浩一、森川 昭廣（群馬大学大学院小児生体防御学）

はじめに

基礎疾患を有する患者に対する予防接種は、厚生労働省による予防接種ガイドラインに従い、最終的には主治医の判断によって実施されている。我々は、大学附属病院という3次病院に通院中の基礎疾患を有する患者に対し、平成8年より定期予防接種を行い、その実施状況および副反応に関する調査を行っている。

対象

平成17年度における接種患者の基礎疾患と予防接種時の薬物療法については、神経疾患ではWest症候群をはじめとした難治性てんかん児が多く、抗痙攣薬の多剤併用療法が行われていた。アレルギー疾患では、食物アレルギーや重症アトピー性皮膚炎で抗アレルギー薬やstrongクラスのステロイド軟膏が用いられていた。ベーチェット病ではインフリキシマブ（抗TNF α 抗体）の月1回定期投与、重症筋無力症ではプレドニソロンとタクロリムスの併用、大動脈炎症候群ではプレドニソロンが投与されていた。

平成8年2月より平成18年2月までの実施状況をまとめると、群馬大学医学部附属病院小児科に通院中の基礎疾患を有する患児（3カ月～15歳6カ月）に対して、のべ788回の定期予防接種を実施した。その内訳は、DPT333回、DT25回、日本脳炎182回、麻疹154回、風疹94回であった。DPT接種者は、免疫・アレルギー・呼吸器疾患154回、内分泌疾患43回、神経疾患34回、消化器疾患31回、未熟児・新生児30回、血液疾患26回であった。また、麻疹接種者の基礎疾患は、免疫・アレルギー・呼吸器疾患94回、血液疾患15回、神経疾患15回、内分泌疾患10回、未熟児・新生児9回、その他10名であった。

結果および考察

平成17年度では、麻疹ワクチンにおいて染色体異常の1例に発熱と発疹、3種混合で発熱、局所の発赤を認めた。平成8年からのまとめでは、のべ788回にわたる定期予防接種の副反応は72回（9.1%）であった。ワクチン別の内訳は、DPT49回、日本脳炎18回、麻疹10回で、DT、風疹では認めなかった。麻疹10例の副反応の内訳では、接種部位の発赤、腫脹などの局所反応が2例、発疹、顔面浮腫、発熱などの全身反応が8例で、アナフィラキシーなどの重篤な副反応は認められなかった。また、アレルギー疾患を有する患者の一部では、皮膚テスト（10倍プリックテスト、100倍皮内テスト）が実施され、陽性者のうち13名は分割投与、2名は接種延期となった。分割接種を受けた一部の患者において、接種部位の軽度腫脹が見られたが、特に重篤な副反応はみとめなかった。基礎疾患を有する児に対して、予防接種を行うことが有益と考えられる場合、十分なインフォームドコンセントを得た上で予防接種を行っている。今後、ステロイドホルモンや免疫抑制薬、さらには抗サイトカイン療法を受ける患者が増えてくることも予想され、抗体産生を含めたワクチンの有効性の検討ならびに重篤な副反応への回避にむけた取り組みが必要と思われた。

卵アレルギー患児へのインフルエンザワクチン接種の 安全性に関する検討

阿部 祥英、日比野 聡、板橋家頭夫（昭和大学医学部小児科）

[はじめに]

インフルエンザは、ワクチンでの予防が期待されている感染症であるが、卵アレルギー患児に対するワクチンの安全性は十分には確立しておらず、チメロサルを含む製剤での検討は少ない。

平成 15 年度、我々は当院におけるインフルエンザワクチンの副反応を調査して報告した。

平成 16 年度、我々は、卵アレルギーを有する患児に対し、チメロサルを含まない製剤を用いてインフルエンザワクチン接種の安全性に関する検討を開始した。

今年度、昨年度の検討を継続させ、卵アレルギー患児に対し、チメロサルを含まない製剤を用いたワクチン接種の安全性について報告する。

[対象および方法]

対象は、平成 16 年 10 月から平成 17 年 2 月の間に、昭和大学病院小児科外来を受診し、卵アレルギーが疑われてインフルエンザワクチン接種前にプリックテストを施行された 30 例（男 18 例、女 12 例、平均年齢 2.7 ± 2.5 ）である（表）。

HA ワクチンワクチン液は、チメロサルを含まない製剤を用いた。

プリックテストには、卵白、ワクチン原液、対照液の 3 者を用い、ワクチン液陽性者はワクチン接種不可とした。ワクチン接種後、最低 30 分間の経過観察を行い、アナフィラキシーの有無と接種後 48 時間までの副反応出現について調査した（図、調査票）。

[結果]

卵白の CAP-RAST が判明していたのは、30 例中 29 例であり、卵白の CAP-RAST が陽性（class 2 以上）であったのは、23 例であった（結果 1）。

総 IgE 値は、30 例中 28 例で測定されており、卵白の CAP-RAST 陰性（class 2 未満）例での平均値は、 90.9 ± 131.2 IU/mL で、卵白の CAP-RAST 陽性（class 2 以上）例では、 911.6 ± 1426.6 IU/mL であった（結果 1）。

卵アレルギーありと確定したのは、30 例中の 18 例であった。この 18 例のうち、2 例は卵白の CAP-RAST が陰性であった（結果 1）。

30 例にプリックテストを施行し、このうち 4 例がワクチン原液陽性であったため、ワクチンの接種を行わなかった。ワクチン原液陰性であった 25 例にワクチン接種を施行したが、ワクチン接種後の副反応を認めたのは 2 例のみで、いずれも局所反応のみであった（結果 2）。

[考案]

インフルエンザワクチン液に対して陽性を示した例には、接種不可能と判断し、原則としてワクチン接種を行わなかった。しかし、James らは、プリックテストにおいてインフルエンザワクチン液に対して陽性を示した例も含めた卵アレルギー患者に対して2回分割接種を行い、重篤な全身症状を呈した例はなく、安全に接種できると報告している。本検討では、少なくとも、プリックテストにおいて卵白に対して陽性を示しても、ワクチン液に対して陰性であれば、ワクチンを安全に施行できると思われた。今後、ワクチン液に対する陽性者にワクチン接種を行った際の安全性について検討を要する。

本邦においては、アレルギーを有する児へのインフルエンザワクチン接種に関して、菅井らや河原らの詳細な検討があるが、チメロサルを含まない製剤での検討は少ない。よって、ワクチン製剤の相違による影響の有無について検討を要する。

日本小児アレルギー学会のガイドラインでは、ワクチン接種後のアナフィラキシーを事前に予測する方法として皮内反応を示しているが、最高で4回の皮内注射を要する。ワクチン接種に際して安全を確保することが優先されるが、日常診療における簡便性と侵襲性の観点から再検討が望まれる。また、皮膚テスト対象者をさらに絞り込めるかどうかは今後の検討課題と思われる。

[結語]

卵アレルギーが疑われた例に対するインフルエンザワクチン接種に際し、プリックテストを施行した。プリックテストにおいて、卵白に対して陽性を示しても、インフルエンザワクチン液に対して陰性であれば、ワクチンを安全に施行できると思われた。

[参考文献]

- James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. : Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 133:624-628, 1998.
- 岡田賢司: 予防接種-基礎疾患のある患児に対する予防. *小児内科* 35:1722-1725, 2003.
- 菅井和子ら: アレルギー疾患児に対するワクチン皮膚テストの検討. *日本小児アレルギー学会誌* 17:103-117, 2003.
- 河原秀俊ら: 卵白 CAP-RAST 陽性患児におけるインフルエンザワクチン接種後即時型副反応に関する検討. *アレルギー* 51:559-564, 2002.
- 予防接種ガイドラインの改定 基礎疾患を有する児への予防接種. *日本小児アレルギー学会* 2004.

[学会発表]

- 日比野聡、阿部祥英、北林耐、竹内敏雄、板橋家頭夫
当院におけるインフルエンザワクチンの安全性に関する検討

第 37 回日本小児呼吸器疾患学会（東京、2004）

- 阿部祥英、日比野聡、齋藤多賀子、藤井隆成、三浦文宏、大戸秀恭、北林耐、竹内敏雄、板橋家頭夫

卵アレルギー患児へのインフルエンザワクチン接種に関する検討

第 37 回日本小児感染症学会総会（三重、2005）

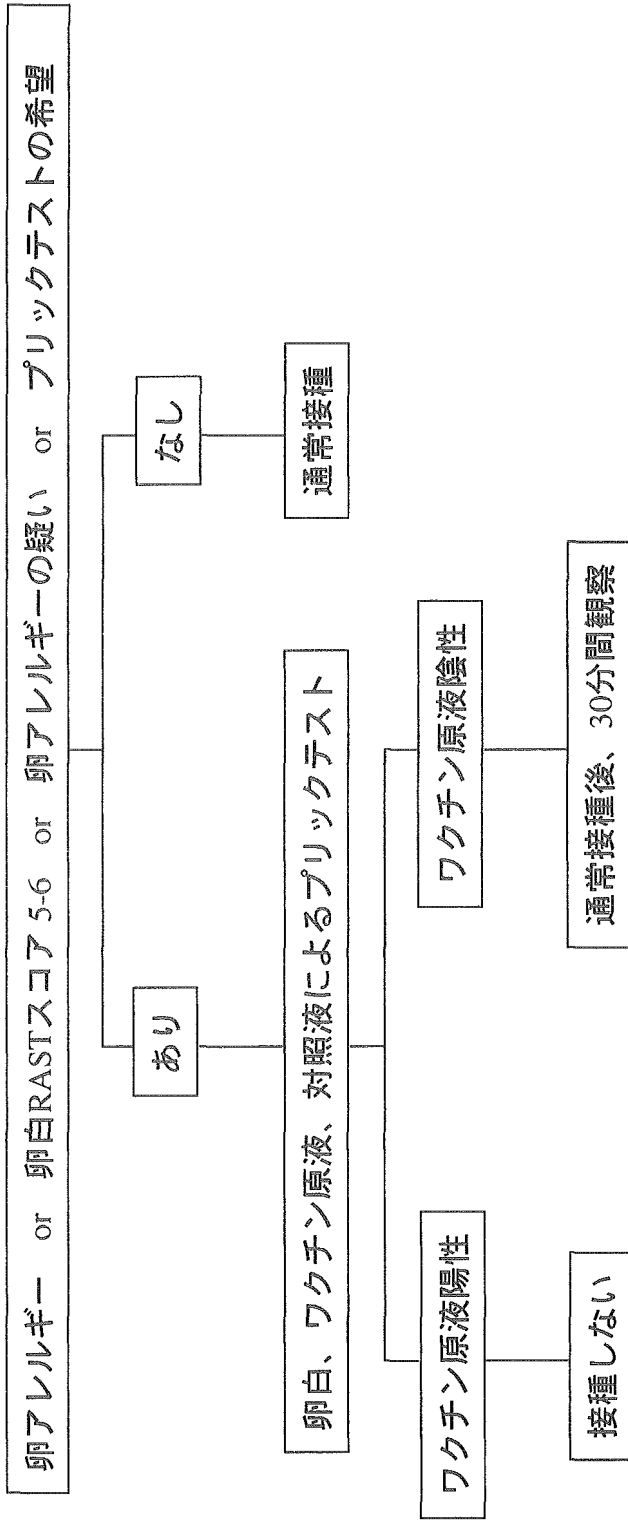
| case | sex | age | IgE | 卵白RAST | egg allergy | ブリックテスト | |
|------|--------|-----|----------|----------|---------------|----------|-------|
| | | | | | | 卵白 | ワクチン液 |
| 1 | female | 1 | Not done | 3 | あり | + | - |
| 2 | female | 1 | 458 | 5 | あり | + | + |
| 3 | female | 1 | 47.3 | 3 | あり | + | + |
| 4 | male | 1 | 9.2 | 0 | なし | - | - |
| 5 | female | 1 | 46.1 | 3 | 不明 | + | - |
| 6 | male | 2 | 27.3 | 3 | あり | + | + |
| 7 | female | 5 | 11.5 | 0 | あり | - | - |
| 8 | male | 1 | 1924 | 6 | あり | + | - |
| 9 | male | 1 | 131 | 4 | あり | + | - |
| 10 | female | 2 | 346 | 3 | 不明 | Not done | - |
| 11 | male | 1 | 67 | 3 | あり | + | - |
| 12 | male | 6 | 1264 | 5 | あり | Not done | - |
| 13 | female | 6 | 5591 | 6 | 不明(卵を摂食していない) | + | - |
| 14 | male | 1 | 294 | 5 | あり | + | - |
| 15 | male | 2 | 444 | 5 | 不明 | + | - |
| 16 | female | 7 | 288 | 2 | あり | + | - |
| 17 | male | 2 | 646 | 4 | あり | + | - |
| 18 | male | 4 | 1820 | 2 | あり | - | - |
| 19 | male | 1 | 61.1 | 3 | あり | + | - |
| 20 | male | 5 | 123 | 0 | なし | - | - |
| 21 | female | 2 | 261 | 5 | あり | + | - |
| 22 | female | 3 | 766 | 3 | あり | + | - |
| 23 | male | 11 | 4263 | 2 | なし | - | - |
| 24 | female | 6 | 1062 | 2 | 不明 | + | - |
| 25 | male | 0 | 57 | 0 | なし(卵を摂食していない) | - | - |
| 26 | male | 1 | 2.6 | 0 | 不明(卵を摂食していない) | - | - |
| 27 | male | 1 | 222 | 4 | あり | + | - |
| 28 | female | 5 | 342 | 1 | あり | + | + |
| 29 | male | 1 | 26 | 3 | なし | + | - |
| 30 | male | 1 | Not done | Not done | 不明(卵を摂食していない) | + | - |

卵アレルギー患児に対するインフルエンザワクチン接種

卵アレルギーの有無の判断

- 1) 卵あるいは卵製品の摂取により、蕁麻疹、喘鳴、喉頭浮腫、低血圧などのアナフィラキシーを認めたことがある。
- 2) 卵アレルギー症状を認めた既往があり、プリックテストで陽性を示したことがある。
- 3) 卵の負荷試験で、陽性を示したことがある。

上記以外は、プリックテストで陽性であっても、卵アレルギー「あり」とはいわない。



プリックテスト後、対照液よりも発疹径が3 mm以上大きい場合をテスト陽性と判定する。



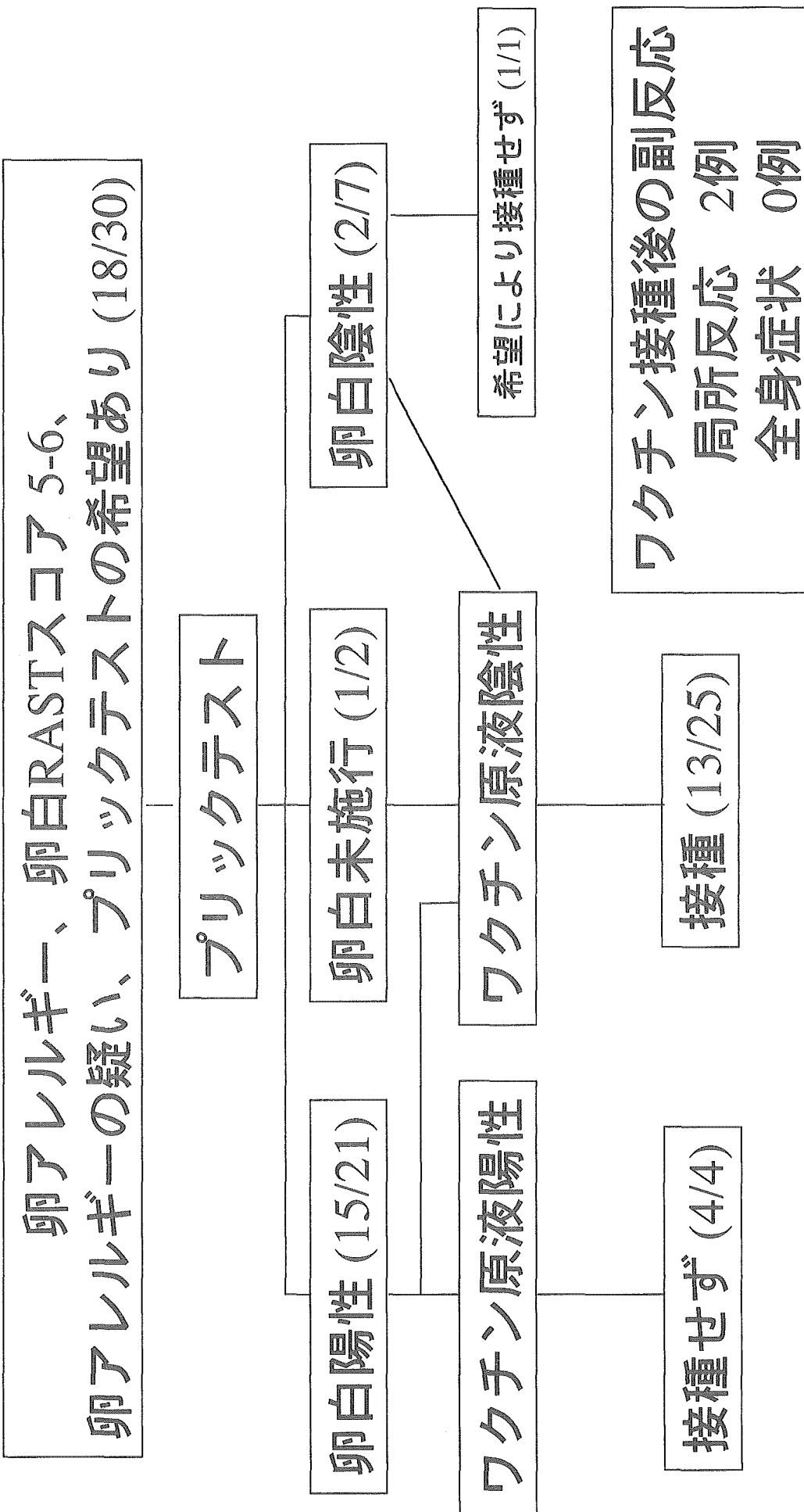
結果 1

プリックテスト施行例 30例 (男児 18例、女児 12例)

平均年齢 2.7±2.5 (0~11歳)

| RAST | 例数 | 総IgE | 卵アレルギーあり |
|------|----|-----------------|----------|
| 0 | 5 | 90.9 (2.6-342) | 2 |
| 1 | 1 | | |
| 2 | 4 | 911.6 (26-5591) | 16 |
| 3 | 9 | | |
| 4 | 3 | | |
| 5 | 5 | | |
| 6 | 2 | | |

結果 2



(卵アレルギー確定例数 / 総数)

細菌結合ワクチンによる、化膿性関節炎・骨髄炎予防の可能性について

中野 貴司、坂田 佳子、天野敬史郎、鈴木 由紀、一見 良司、西山 正紀、山田 総平、
坂口 啓二、庵原 俊昭、神谷 齊（国立病院機構三重病院小児科、整形外科、臨床検査科）
大槻祥一郎、徳 涼子、大橋 浩、谷本 康夫、原田 明久

（厚生連松阪中央総合病院小児科、整形外科）

【目的】化膿性関節炎や骨髄炎は、運動機能障害などの後遺症を残すことがある。深部病巣に対する抗菌薬移行は不良であり入院治療が長期に及ぶことも多く、また特に小児においては局所症状が気付かれにくく、適切な治療開始が遅れる場合もある。起因菌は黄色ブドウ球菌の頻度が最も高いとされているが、必ずしも抗菌薬療法開始前の血液や関節液培養が採取されているとは限らず、わが国における詳細なデータは把握されていない。小児の肺炎においては、かつて頻度の高かった黄色ブドウ球菌は減少しつつあり、現在では肺炎球菌とインフルエンザ菌が2大起因菌とされる。結合型 Hib ワクチンや肺炎球菌ワクチンが認可されていないわが国においては、これらの細菌が各種の小児重症感染症の原因となっている可能性は十分に考えられる。私たちが平成 17 年度に経験した化膿性関節炎、骨髄炎症例について報告する。

【対象と方法】2005 年 2 月から 2006 年 1 月までの 1 年間に、国立病院機構三重病院小児科、厚生連松阪中央総合病院小児科において経験した小児化膿性関節炎、骨髄炎の症例について検討した。分離された Hib と肺炎球菌の薬剤感受性については、北里大学北里生命科学研究所、生方公子教授にご検討いただいた。Hib 抗体価は、BINDAZIME™ (The Binding Site Ltd., Birmingham, UK)を用いて ELISA 法により測定した。

【結果】該当 1 年間の三重病院小児科入院診療患者数は 1728 名で、4 例の小児化膿性関節炎、骨髄炎の症例があった。松阪中央病院では入院診療患者数は 698 名で、化膿性関節炎 1 例であった（表 1）。これら 5 例のうちインフルエンザ菌、肺炎球菌が原因であったものが 3 例あった（表 2）。本 3 例の臨床経過、検査結果について下記に記す。

（症例 1：N.N.） 1 歳 7 ヶ月女児、右上腕骨骨髄炎。入院の 10 日程前から咳と鼻汁があり、近医耳鼻科で CFPN など投与された。入院 1 週間前に 1 日のみ発熱があったが、咳は徐々におさまり軽度の鼻汁のみ持続していた。入院前日 AM1:00 頃発熱、朝になり近医小児科受診した。嘔吐があったので胃腸炎を疑われた。翌日も発熱持続し、右上肢を動かさないことに気付かれ、近医小児科で右肘周囲の腫脹、発赤、疼痛を指摘され当科へ紹介入院となった。WBC 13,900, CRP 17.65, MRI で高信号領域あり。入院時血液培養から Hib

が分離された。

(症例 2 : Y. H.) 1 歳 4 ヶ月 女児、左膝関節炎。入院 3 ヶ月前に保育園入院。入院 2 ヶ月前と 1 ヶ月前に中耳炎で入院治療歴（それぞれ、入院期間は 4 日間）があり、外来では各種の内服抗菌薬、入院中は PAPM で加療された。2 回の中耳炎入院時の検査は、WBC 15,400 と 12,400、CRP 0.51 と 1.65、培養は初回入院時のみ上咽頭から肺炎球菌が分離された。入院前日（前回中耳炎治療退院後 16 日目）19 時頃発熱に気づき、翌日当院小児科を受診した。診療後一旦は帰宅するも、立位ができないことに気付かれ再診し入院となった。入院後、左下肢の動きが不良で疼痛を伴う様子があり、痛みの局在部位は左膝と考えられた。左膝関節穿刺により淡灰褐色の膿様関節液を採取し、塗沫グラム染色にて双球菌を確認、培養結果は肺炎球菌であった。血液培養でも肺炎球菌が分離された。WBC 27,500、CRP 8.7、MRI で左膝関節液の貯留があった。

(症例 3 : S.U.) 1 歳 3 ヶ月 男児、右膝関節炎。入院 3 日前より咳と鼻汁があり、入院 2 日前は 37°C 台の体温。徐々に発熱し歩くことを嫌がり、オムツ交換時に泣くようになり紹介入院となった。右膝に腫脹と熱感あり。WBC 27,500、CRP 8.7、右膝関節穿刺液と血液培養から Hib を分離した。

分離された Hib、肺炎球菌は耐性菌であったが、幸い十分な量と期間の抗菌薬投与により症状軽快し、今のところ後遺症も認めていない。入院期間は長期に及び、入院に要した直接の医療費だけでも相当な額であった（表 2）。Hib が原因であった 2 症例について血清抗体価を測定したが、発病当初は低値であり経過とともに上昇した（表 3）。

【考察】

化膿性関節炎、骨髄炎という重症骨関節感染症においても、小児において Hib と肺炎球菌は相当の頻度で原因菌であることが推察された。今回報告の 3 症例とも薬剤耐性菌であった。入院は長期におよび、医療費は高額であった。3 症例とも、化膿性関節炎や骨髄炎発症前に呼吸器症状を呈しており、気道が侵入門戸と考えられた。Hib 化膿性髄膜炎同様、2 歳未満が好発年齢であった。小児における Hib や肺炎球菌感染症については、乳児早期からの結合ワクチン接種により予防が可能であることがすでに諸外国では立証されている。わが国でも早期のワクチン導入が望まれる。

表1. 入院患者数と化膿性関節炎・骨髄炎(2005年2月～2006年1月)

| | 三重病院 | 松阪中央病院 |
|---------------|------|--------|
| 小児急性疾患年間入院患者数 | 1728 | 698 |
| 化膿性関節炎・骨髄炎患者数 | 4 | 1 |

表2. 化膿性関節炎、骨髄炎の患者について

| | | |
|---------|---------------------|-------------------|
| イニシャル | N.N. | Y.H. |
| 性別 | 女 | 女 |
| 年齢 | 1歳7ヶ月 | 1歳4ヶ月 |
| 診断名 | 右上腕骨骨髄炎 | 左膝関節炎 |
| 起病菌 | Hib | 肺炎球菌 |
| 薬剤感受性 | gLow-BLNAR : pbp3変異 | PISP : pbp 2x単独変異 |
| 予後 | 治癒 | 治癒 |
| 既往歴 | 10日前上気道炎 | 中耳炎入院歴 |
| 入院期間 | 30日 | 22日 |
| 入院医療費 | 101,292点 | 79,380点 |
| T.U. | R.O. | S.U. |
| 男 | 男 | 男 |
| 7歳5ヶ月 | 2歳11ヶ月 | 1歳3ヶ月 |
| 左膝関節炎 | 左膝関節炎 | 右膝関節炎 |
| 不明 | 黄ブ菌 | Hib |
| ～ | MSSA | gBLNAR : pbp3変異 |
| 治癒 | 治癒 | 治癒 |
| 特になし | アトピー性皮膚炎 | 3日前上気道症状 |
| 30日 | 31日 | 16日 |
| 74,126点 | 100,654点 | |

表3. Hib 抗体価の推移

| 性別 | 女 | 男 |
|---------|------------|-----------|
| 年齢 | 1歳7ヶ月 | 1歳3ヶ月 |
| 診断名 | 右上腕骨骨髄炎 | 右膝関節炎 |
| Hib 抗体価 | 0.09(2病日) | 0.09(2病日) |
| | 0.31(9病日) | 3.24(7病日) |
| | 0.24(16病日) | |

ろ紙血を用いた先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症 スクリーニングの試み

山岸 義章、和田 和子、荒堀 仁美、田村 有弘、谷口 英俊、
兼清 貴久、大藪 恵一 (大阪大学大学院医学系研究科小児科学、微生物学)
宮川 広実 (大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス科)
大島 利夫 (ペルランド総合病院周産期母子センター小児科)

【初めに】欧米では、風疹ワクチンにより先天性風疹症候群はコントロールされつつある。現在、それらの国々では先天性サイトメガロウイルス感染症が胎内感染に起因する疾病のうちで最多となり、そのコントロールに対する期待は大きい。また、出生時に無症状の「無症候性」感染児は予後良好と考えられていたが、後に感音性聴力障害や精神発達遅滞が明らかになる例が少なからず存在することがわかってきた。疾病予防の手段としてのワクチン開発が待たれる。

一方で近年、予防接種プログラムの有用性を人口動態的・経済的側面でも説明することが求められつつある。将来サイトメガロウイルスワクチンが使用可能になった際の疫学的なインパクトを評価する我が国のデータは少ない。

Gold standard である尿のウイルス分離は疫学的評価に必要な多数例の検討には煩雑であった。我々は近年考案された Barbi らの方法を参考に、ろ紙血を用いた nested PCR 法によりスクリーニングを試みた。

【対象】大阪府内の 3 施設(大学病院、地域周産期センター、産科医院)で出生し、出生後院内で代謝マススクリーニングを実施した新生児を対象とした。検体の採取に当たっては保護者の同意を得、採取前に輸血が行われた患児は除外した。

【方法】代謝マススクリーニング検体採取と同時にろ紙に血液を採取した。ろ紙上の血液から DNA を抽出し、gB 領域に設定されたプライマーによる nested PCR 法で CMV ゲノムを検索し、最終的に Direct sequence で確認されたものを先天性 CMV 感染とした。

【結果】総計 1191 名を検討した結果、2 名で CMVDNA 陽性であった。

【論考】ろ紙血により無症候性先天性 CMV 感染児を同定することは可能であり、予後・疫学を検討するために有用であると考えられた。ワクチンプログラムの策定のための基礎的データを得る手段として有効であると考えられた。現在、より簡便で大規模な疫学調査に適した方法を検討中である。

この研究の一部は、大阪府・大阪再生プロジェクトとして行われた。

重症心身障害児（者）、てんかん患者のワクチン接種法と副反応に関する研究

粟屋 豊（聖母病院小児科）、前川 喜平（神奈川県立保健福祉大学）
松石豊次郎（久留米大学小児科）、宮崎 千明（福岡市立西部療育センター）
伊与田邦昭（広島市民病院小児科）、小倉 英郎（国立高知病院小児科）
武市 知己（幡多けんみん病院小児科）、永井利三郎（大阪大学保健学科）
田辺 卓也（市立枚方市民病院小児科）、小西 徹（長岡療育園）
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）
町田 裕一（希望の家療育病院小児科）、山本 克哉（仙台市立病院小児科）
皆川 公夫（北海道立小児総合保健センター小児科）
岡田 晴恵（国立感染症研究所ウイルス第3部）

1) 粟屋 豊 2) 前川喜平 3) 松石豊次郎 4) 宮崎千明 5) 伊予田邦昭 6) 小倉英郎 7) 武市知己 8) 永井利三郎 9) 田辺卓也 10) 小西徹 11) 栗原まな 12) 町田 裕一 13) 山本克哉 14) 皆川公夫 15) 研究協力者 岡田晴恵

1) 聖母病院小児科 2) 神奈川県立保健福祉大学 3) 久留米大学小児科 4) 福岡市立西部療育センター 5) 広島市民病院小児科 6) 国立高知病院小児科 7) 幡多けんみん病院小児科 8) 大阪大学保健学科 9) 市立枚方市民病院小児科 10) 長岡療育園 11) 神奈川県総合リハビリテーションセンター小児科 12) 希望の家療育病院小児科 13) 仙台市立病院小児科 14) 北海道立小児総合保健センター小児科 15) 国立感染症研究所ウイルス第3部

昨年までは「ハイリスク児・者に対する接種基準と副反応に関する研究」として、神経とアレルギー班に分れて研究をすすめてきた。

今年度は神経疾患（発育障害、けいれん、易感染性などワクチン接種上特に注意を要する重障児と、てんかん患児）に焦点を絞って、各種ワクチン接種時の副反応の有無と安全なワクチン接種法を検討した。今後関連施設で活用できるワクチンガイドブック（重障児編・けいれん性疾患児編）を作成する基礎資料にもしたいと考えている。リサーチセンター調査研究費研究班では、今回から九州地区と北海道地区の班員を追加して、全国的に研究や各地域への情報伝達がよりスムーズにできる体制がととのった。

研究内容；

1. 我々の班で作成した「てんかんをもつ小児への予防接種基準案」（「予防接種ガイドライン」にも採用されている；山本克哉論文末尾に掲載）が難治てんかん患者にも適切なものか、多施設共同前方視的アンケート調査を行った。「難治てんかん患者でも、その発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。」という基準は妥当と判断された。この「適切な時期」についても専門家の意見をとりまとめた。（伊予田ら：結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）

てんかんと診断確定に至らないまま麻疹ワクチン接種時期を迎える乳児期無熱性けいれん既往児がかなりいること、このような例にも麻疹ワクチンによる発作の誘発や明らかな脳波への影響は認められず、安全に施行しえた。本児にも、上述のてんかんの接種基準の適用は概ね妥当と考えられた。（山本ら）

2. West 症候群患者に ACTH 治療後、何か月から安全にワクチンが接種でき、しかも十分な抗体獲得が可能かを知るため、ACTH 治療後の免疫能について、前方視的な検討を行っている。CD4/8 比、CD4+Tcell が ACTH 後に有意に低下し T 細胞機能の低下を示唆し

たが、本症患者の予防接種実施状況に関するアンケート調査では、ACTH治療3ヶ月以後から多くの患者が接種を受けていたが、安全性において危険を示すような結果は得られなかった。一方十分な抗体獲得が得られるかなどはさらに検討をすすめたい（松石ら、永井ら）。

3. 武市らは高知県での大規模乳幼児健康診査時に、保護者のもつ予防接種の神経学的リスクに対する意識調査を実施し、1800例の回答を得た。自分の子どもがけいれん発作を起こしたと仮定した設問では、接種に拒否的な回答が12%、「わからない」が26%で、これらにはかかりつけ医を持たない保護者の占める割合が高かった。一方、子どもにけいれん発作の既往を持つ保護者は接種に肯定的な回答が多かったが、けいれん後に予防接種に関する説明を「受けていない」や「覚えていない」が多く、医療者側の説明不足が懸念された。適切な情報が伝えられなければ予防接種が不当に敬遠されてしまう可能性があり、保護者への情報提供がハイリスク児（者）への予防接種の推進のために重要である（武市ら）。

障害児など神経疾患患児への積極的なワクチン接種基準がガイドラインで示されたが、「必要で希望する」障害児に対して、安心して接種できる環境が実際に整っているかどうか、保護者と、医師の両面の調査を大阪で計画中である（田辺ら）。

4. 我々が作成した「熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準」が小児神経学会の推薦を受け、また予防接種ガイドラインに掲載されている。この基準の補足説明として具体的なQ&Aも作成・利用されているが、ジアゼパムの使用法などいくつかの点で加筆した改訂案を今回作成した。御意見をいただきQ&Aも更に改訂していきたい（栗屋：結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）。

5. 重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチン接種前後のてんかん発作および脳波変化について（一施設での詳細な後方視的及び前方視的調査）：臨床発作は述べ接種回数数の1.5%で増加、これらは局在関連性てんかんで高頻度で、1-2か月で戻った。脳波変化では両調査とも13-14%で突発波頻度の増加がみられ、全例が局在関連てんかんで、1-2か月間またはそれ以上持続することが示唆された（小西ら）。

6. 重症心身障害児・者の免疫能の検討では、サブセット別リンパ球数は60-70%で低値で、特に低値を示した群では、正常値を示した群に比べ、年齢が高く、身長・体重が大きく、障害が重度で、経管栄養・胃ろう施行例が多く、服用抗てんかん薬数が多かった（栗原ら）。

7. 重症心身障害児施設では、年長者特に40歳以上では、麻疹の既往歴やワクチン接種歴の不明例が多いため抗体保有状況の調査は重要である。抗麻疹NT、HI、IgG-EIAの各抗体価を同時に測定比較、陽性率は順に85%、55%、98%と差が大きかった。NT、HIとEIAとの相関及びワクチン接種対象者の選別法を検討した（町田ら：結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）。

8. 重症心身障害児に対するインフルエンザワクチン接種量を、昨年までの検討から体重20kg未満0.3ml、20-30kg 0.4ml、30kg以上 0.5mlと設定して1回接種し、H1N1、H3N2、Bの抗体価を測定、検討した。この接種量は従来法より、有意に多く、抗体価もH3N2以外有意に上昇した。H3N2は株の変更による可能性があり、その場合2回接種をするか否か今後検討したい（小倉ら：結果は予防接種リサーチセンター報告書に

ゆずる)。

9. 重症心身障害児の予防接種状況について、福岡市(宮崎ら)と北海道

(皆川)で検討された。接種率は福岡市の肢体不自由通園施設での調査では、麻疹85%、風疹69%、DPT1回目95%、日本脳炎25%など、一般児に比べ若干低いが、4年前の同様調査に比べ麻疹以外は増加していた(宮崎)。

一方北海道立小児総合保健センター小児神経外来通院中の児(てんかん合併率95%)では、麻疹93%、風疹62%、DPT1回目80%などであった。これら接種率は栗原らの在宅重障児435例の全国調査での接種率より高率であり、保護者への十分な説明により、重障児でも一般児の接種率まで引き上げる事は可能と思われた(皆川)。

以上、重症心身障害児やてんかん患児などハイリスク児での調査を主体に検討しているが、一般児のワクチン接種にも応用できる結果と考えられた(栗屋 豊)。

発表文献

1. 永井利三郎 けいれん性疾患の予防接種 小児科臨床 58; 1491-1499, 2005
2. 栗屋 豊、永井利三郎 てんかん、重症心身障害児(者)への予防接種基準 脳と発達 37: 251-256, 2005
3. 栗屋 豊 熱性けいれん患児に対する予防接種はどのようにすべきか 小児科 47: 363-370, 2006 など
4. 岡田晴恵: 麻疹ウイルス感染における免疫機能低下の評価と対策. 小児内科 37: 773-779, 2005

乳児期に無熱性けいれんの既往のある児における 麻疹ワクチン接種状況

山本 克哉（仙台市立病院小児科）

目 的

乳児期はけいれん準備性の特に高い時期であり、てんかん以外の原因による無熱性けいれんを示す頻度も幼児期以降に比べ高いものと推定される。麻疹ワクチンはけいれん既往児についても早期の接種が望まれるが、乳児期無熱性けいれん既往児が接種年齢（1歳）に達した時にてんかんと診断が確定していないことも少なくない。このような場合、「てんかんを持つ小児への予防接種基準（案）」（表）を適応してよいかどうか問題となる。

当科では乳児期無熱性けいれん既往児に対してもてんかんと診断が確定しているかどうかを問わず上記基準に則って接種を施行してきている。てんかんと確定診断のついていない症例に基準案を適応することの可否を論じる際の参考とする目的で、当科における乳児期無熱性けいれん既往児における麻疹ワクチン接種状況について検討した。

対 象 と 方 法

1993年7月から2005年6月までの12年間に仙台市立病院小児科で乳児期の無熱性けいれんの精査治療を行った60例を対象とした。診療録の記載、保護者からの聞き取り、アンケート調査により、1) 診断名、2) 発症月齢、3) 麻疹ワクチン接種の有無、(以下有りの場合) 4) 麻疹ワクチン接種の時期、5) 最終発作から麻疹ワクチン接種までの期間、6) 麻疹ワクチン接種後1ヵ月以内の発熱の有無、7) 麻疹ワクチン接種後1ヵ月以内のけいれん発作の状況、8) 麻疹ワクチン前後での脳波の変化、の各項目について調べ分析を行った。

結 果

1) 診断名

てんかんの確定診断例は29例であった。その内訳はWest症候群7(潜因性5、症候性2)、乳児重症ミオクロニーてんかん(疑い)1、Menkes病1、結節性硬化症1、頭蓋内出血後遺症2、その他(脳波上てんかん波が確認されたもの)17であった。

てんかんが疑われたが確定診断には至っていないもの(てんかん疑い例;脳波上てんかん波が確認されなかったもの、あるいは臨床経過よりてんかんよりも良性乳児けいれんの疑われているもの、など)27、ビタミンB6依存性けいれん1、軽症下痢に伴うけいれん2、テオフィリン関連けいれん1であった。

2) 発症月齢は0~11ヵ月、平均5.2ヵ月であった。

3) 麻疹ワクチン接種の有無は、「有り」56に対し「無し」4であり、接種率は93.3%であった。

- 4) 麻疹ワクチン接種時期は1歳0ヵ月から2歳10ヵ月、平均1歳4ヵ月であった。
- 5) 麻疹ワクチン接種前の最終発作から接種までの期間は0〜27ヵ月、平均9.2ヵ月であった。
- 6) 麻疹ワクチン接種後1ヵ月以内に発熱が認められたのは9例で、発熱率は14%であった。
- 7) 麻疹ワクチン接種後1ヵ月以内に発作が認められたものは60例中2例で、いずれも日単位の複雑部分発作を持つ例であり、発作頻度は麻疹ワクチン接種前後で不変であった。
- 8) 麻疹ワクチン前後で脳波が記録されていたのは41例であった。接種前の記録はワクチンの12〜1ヵ月前(平均4.4ヵ月前)、接種後の記録はワクチンの1〜16ヵ月後(平均2.1ヵ月後)であった。脳波所見がワクチン前後で不変は37例(前後とも正常30、前後とも棘波あるも不変7)、ワクチン後に悪化(ワクチン前は正常であったがワクチン後に棘波出現)3例、ワクチン後に改善(ワクチン前は棘波出現していたがワクチン後に正常化)1例であった。

考 案

今回の検討から、てんかんと診断確定に至らないまま麻疹ワクチン接種時期を迎える乳児期無熱性けいれん既往児がかなりの割合に上ることが明らかとなった。このような例についても麻疹ワクチンによる発作の誘発や明らかな脳波への影響は認められず、安全に施行しえたと考えられる。またてんかんと診断が確定している例、なかでもACTH療法との関連で特別な配慮が必要なWest症候群例についても「てんかんを持つ小児への予防接種基準(案)」に沿って施行することでとくに問題はみられていない。以上から、今回の結果をみる限り、乳児期けいれん既往児(てんかんと診断未確定例を含む)の麻疹ワクチン接種について、上記接種基準の適用は概ね妥当と考えられた。

今後前方視的調査も加え、さらに検討を重ねていきたいと考えている。

表 てんかんをもつ小児への予防接種基準（予防接種ガイドラインより：前川・粟屋班作成案）

てんかんをもつ小児はさまざまな伝染性疾患に自然罹患することにより、発熱などによるけいれん発作再燃や発作重積症などのリスクをもっている場合が多い。

また、けいれん発作などがあるために予防接種の機会を逸することが多く、患児が集団生活をおこなう上で支障をきたすことがある。

この基準（案）はてんかんをもつ小児を感染症から防御して、良好な日常生活をおくるため、安全に予防接種が受けられることを配慮したものである。

1. コントロールが良好なてんかんをもつ小児では最終発作から 2～3 ヶ月程度経過し、体調が安定していれば現行のすべてのワクチンを接種して差し支えない。
2. 1. 以外のでんかんをもつ小児においてもその発作状況がよく確認されており、病状と体調が安定していれば主治医（接種医）が適切と判断した時期にすべての予防接種をして差し支えない。
3. 発熱によってけいれん発作が誘発されやすくてんかん児（重症ミオクロニーてんかんなど）では、副反応による発熱が生じた場合の発作予防策（ジアゼパム坐剤、経口剤など）と万一発作時の対策を指導しておく。
4. ACTH 療法後の予防接種は 6 ヶ月以上あけて接種する（下記注を参照）。
5. 免疫グロブリン大量療法後（総投与量が約 1-2g/kg）の生ワクチン（風疹、麻疹、水痘、ムンプスなど）は 6 ヶ月以上、それ以下の量では 3 ヶ月以上あけて接種する。
ただし、接種効果に影響がないその他のワクチン（ポリオ、BCG、DPT、インフルエンザなど）はその限りでない。
6. なお、いずれの場合も事前に保護者への十分な説明と同意が必要である。

（注）ACTH 後の免疫抑制状態における生ワクチン接種による罹患と抗体獲得不全のリスクは ACTH 投与量、投与方法で差があるので主治医（接種医）の判断でこの期間は変更可能である。