

図4. 日本脳炎抗体(HI)の年齢別陽性率

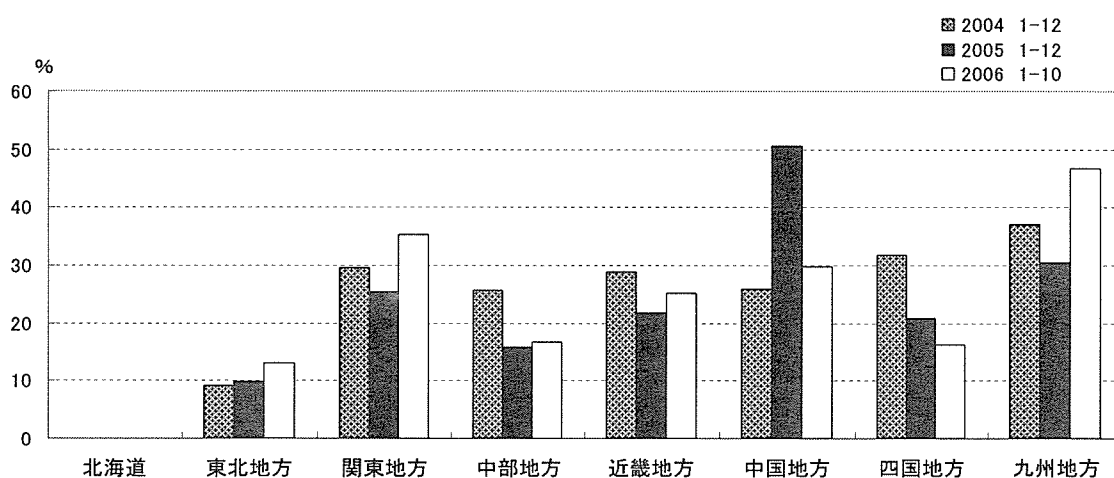


図5. 日本脳炎抗体(HI)の地域別陽性率

表.1 2006年6月～10月の日本脳炎抗体(HI)の検査結果

	陽性率%	上昇例	IgM* (2ME処理)	髄液 陽性数
2006年6月	21.7	0	0	0
7月	30.8	0	0	0
8月	35.8	0	0	0
9月	26.5	4	0	0
10月	26.5	0	0	1

* IgM抗体は2ME処理後 1/8以上低下した場合検出できたものとした

次にHI検査の地域別の陽性率について2004年、2005年、2006年(1～10月)の比較を図.5に示した。北海道は検査数が少なかったこともあるが陽性は無かった。東北地方の陽性率が低く、九州地方が高い傾向がみられた。また、各年とも同様の傾向であった。

次に2006年夏季(6月～10月)に依頼されたHI抗体検査における各月ごとの陽性率、ペア血清での2管以上の上昇例(陽転例を含む)、2ME処理によるIgM抗体陽性数、および髄液抗体陽性数について表.1に示した。尚、IgM抗体陽性は2ME処理で1/8以上に低下したものを陽性とした。8月に陽性率35.8%と高かった。IgM抗体陽性はなかった。ペア血清上昇例が4例、髄液陽性が1例あった。

最後に、エスアールエルで実施している日本脳炎ウイルスRNA(RT-PCR)について、2006年6月～10月の依頼検体においても全て陰性であったことを付け加える。

【まとめ】

- 1) 2005年5月以降においても抗体陽性率の変動はなく、上昇はみられなかった
- 2) 年齢別陽性率では10代が高く、40～50代が低い傾向がみられた
- 3) 地域別陽性率では北海道は陽性が無く、九州地方が高かった
- 4) RT-PCRによるRNA検出は受託検体において全て陰性だった
- 5) 患者報告数も増加はみられなかった

以上よりエスアールエル受託検体の調査からは、2006年夏季における日本脳炎の流行の兆候は認められなかった。

血清 creatine kinase(CK)が異常高値を呈した B型インフルエンザの1症例

井上 利男、朝比奈利明、加賀美年秀（甲府市内科医会）
横山 宏（恵信甲府病院）
山上 隆也（山梨県衛生公害研究所）

はじめに

われわれはB型インフルエンザの臨床的観察を続け、2000年には自験例の咽頭より山梨県衛生公害研究所等の協力を得て検出されたB型インフルエンザウイルスがワクチン株として広く（国内、WHO）採用されたことがあるなどの成果をあげてきたが、今回は血清クレアチニンキナーゼ（CK）が異常な高値を示したB型インフルエンザの1症例を経験したので報告する。

症例

患者：18歳 男性 学生
主訴：発熱、咽頭痛、筋肉痛
既往歴：特記事項なし
家族歴：特記事項なし
現病歴：2006年2月24日朝、急激な発熱、咽頭痛、全身筋肉痛（とくに左肩関節周辺部）を訴えて来院されが、胸部苦悶や胸痛などの訴えはなかった。

来院時現症

身長 165 cm, 体重 62 kg、意識障害はなく清明
体温 40.1°, 脈拍 90/m、整, 血圧 128/68 mmHg
眼瞼結膜 貧血なし, 胸部 理学的に異常なし、腹部 平坦・軟
リンパ節 腫脹なし, 筋 萎縮なし, 膝蓋腱反射 正常

来院時検査所見

インフルエンザ迅速診断キットでインフルエンザB型陽性
尿 黄色、蛋白(2+) 糖(-) 潜血(2+) ウロビリノーゲン(±)
アセトン体(+)
血算 WBC 7,140/ μ l (N.9.1, E.1.5, B.1.3, M.2.1, L.46.0%)
RBC 462x10⁴/ μ l, Hb 14.4 g/dl, Ht 43.9%
Plat 14.8 x10⁴/ μ l
血液生化学 TP 7.1 g/dl, TTT 0.5 単位, ZTT, 6.5 単位
TBil 1.7 mg/dl AST 488 IU/L, ALT 117 IU/L
ALP 262 mg/dl, LDH 2154 IU/L, LAP 65 IU/L
 γ -GTP 16 IU/L, AMY 95 IU/L, T-cho1 172 IU/L
TG 39/dl, BUN 27 mg/dl, UA 7.0 mg/dl
CRETN 1.23 mg/dl, Na 133.3 mEq/L, Cl 97 mEq/L
K 3.7 mEq/L, CK 43,299 IU/L (MM型 99%)
胸部X-P 異常なし、心電図 異常なし、心エコー 異常なし

表1 主要検査値の経時変化

		1 病日	4 病日	11 病日
CK	IU/L	43,299	33,562	606
ミオグロビン	ng/ml	—	430	140
CRTN	mg/dl	1.23	0.93	0.74
AST	IU/L	488	601	34
ALT	IU/L	117	223	58
LDH	IU/L	2,154	179	269

経過

第1病日 5%葡萄糖液500ml 静脈内点滴注射とリン酸オセミタミビル150mgを5日間投与する。

第2病日 解熱

筋肉痛とCK異常高値のほかミオグロビン等の高値から高度の筋炎ないしは横紋筋融解症の合併が考えられ、さらには急性腎不全、心筋障害の続発も心配されたので絶対安静とし、十分な水分補給による脱水の改善に努めた処、直ちに解熱し、その後は合併症の拡大や増悪もなく、筋肉痛も緩解し、血液異常所見も徐々に改善されて後遺症なく治癒した。

考察

本症例は急激な発熱、著明な筋肉痛、咽頭痛を以て発病し、迅速診断キットでB型のインフルエンザと診断したが、血清CK値の異常高値のほか、血清ミオグロビン、クレアチニン、LDH、AST、ALTなど筋障害に関係深い検査値の上昇が認められたことから、インフルエンザB型感染症に筋炎あるいは横紋筋融解症が合併したものと考えられた。

感染性の筋炎は臨床的には良性急性筋炎、横紋筋融解症、流行性胸膜痛症の3疾病が知られており、インフルエンザほか数種の起因ウイルスが認められているが前2者はインフルエンザ由来が多いようである。¹⁾

野間によればインフルエンザに伴う筋炎は高齢者にもあるが好発年齢は学童前後であり、型はB型インフルエンザによく合併すると記載している。^{1) 9)} Huらも2000-2001年の小児インフルエンザ197例を観察し急性筋炎はA型で5.5%、B型では33.9%にみられ、男児に多かったと報告しているという。²⁾

Dale E. Dietzmanらによれば1969年と1970年に経験した26例のインフルエンザによる筋炎のなかで24例はB型であり、2例がA型であったと報告している。⁴⁾ 小沢²⁾によれば、筋炎は筋肉に炎症をきたす疾患と定義されてから、インフルエンザ筋炎は1970年にMiddlton⁵⁾が報告して以来、163例の報告があるという。それらの内訳はA型41例(25.1%)、B型は117例(71.8%)、AB双方罹患は5例(3.1%)であり年齢は2-15歳が154例で小児例が大部分を占め、他の9例が70歳以上で、この中の7例がインフルエンザAであったと紹介している。

インフルエンザに伴う筋炎の臨床像は咳、鼻汁などの上気道の症状に引き続いて第3-8病日の回復期にみられることが多いとされているが発病初期からの報告もある。^{7) 12) 13)} 一般的には左右ほぼ対称的で腓腹筋に筋痛を訴え圧痛が認められることが多いが、本症例では全身とともに右肩関節周辺部にとくに強い筋肉痛を訴えて来院した。筋力低下はなく、諸腱反射も正常であった。本症の筋痛は一般的には平均3.2日で軽快するという。^{3) 13)}

インフルエンザ罹患ではしばしば発病初期に全身的な筋肉痛、関節痛を訴えることが多いが、殆ど一過性で血清CK値が上昇することはなく筋肉痛に血清CK値の異常高値を示した場合は、インフルエンザに急性筋炎あるいは横紋筋融解症を合併したと考えるのが妥当であろう。

安藤¹¹⁾によればインフルエンザ筋炎はB型によるものが多く、A型はミオグロビン尿症を伴ったり、重症化する可能性があるという。¹¹⁾

インフルエンザに伴う横紋筋融解症は一般に筋炎とは異なり全身状態が重態であり、全身性に横紋筋が障害されることが多く、横紋筋融解によるミオグロビン尿がみられ、時に腎不全により死亡することもあると報告されている。^{6) 8) 14)} 本症例では血清ミオグロビン値の上昇と血清クレアチニン値の軽度上昇は認められたが、明らかなミオグロビン尿はなかった。筋生検など病理組織学的検索は施行していなので確診はできないが一般状態や経過が良好であったことから横紋筋融解症とは断じ難く、本症例はインフルエンザに合併した急性筋炎と考えたい。

本症例は早期に診断して絶対安静、十分な水分補給による脱水の改善、リン酸オセミタミビルの早期服用などに努めたためか、幸いに腎不全や心筋障害の続発もなく、直ちに解熱し、筋肉痛も緩和して後遺症もなく治癒した。

なお、インフルエンザ筋炎と横紋筋融解症との相違は表2に示した。¹⁾

表2 インフルエンザ筋炎と横紋筋融解症のまとめ (1)

	筋炎	横紋筋融解症
年齢	小児, 高齢者	全年齢
発症機序	直接浸潤	直接浸潤, toxin
ウイルス	B>A	A>B
発症様式	回復期	極期, 回復期
症状	筋痛	筋力低下, 筋痛, 乏尿, 呼吸障害
罹患筋	両腓腹筋ときに両大腿筋	両腓腹筋を含む下肢, 上肢, 呼吸筋
検査所見	CK: 正常~20672 IU/L GOT, LDH, ALD 上昇あり	CK: 数千~10万 IU/L 以上 GOT, LDH, ALD, BUN, Cr 上昇あり
尿所見	正常	ミオグロビン尿あり
予後	良好	死亡や慢性腎不全例あり

結 語

18歳男子で急に高熱を発し筋肉痛、咽頭痛を訴えて来院し、迅速診断法でB型インフルエンザと診断したが、激しい筋痛と血清CK値の異常高値が認められた。病初から急性筋炎を合併したと考えられるインフルエンザB感染症の1例を経験したので報告した。

主要参考文献

- 1) 野間清司: インフルエンザ筋炎、日本臨床 64:192-1923, 2006.
- 2) 志水哲也: 小児良性急性筋炎68例の疫学的、臨床的検討—その1 疫学的検討—、小児科臨床 46:1337-1346, 1993.
- 3) 志水哲也: 同上、—その2 臨床的検討—、小児科臨床 46:1559-1568, 1993.
- 4) Dietzman D E, et al: Acute myositis associated with influenza B infection, Pediatrics 57:255-258, 1976.
- 5) Middleton P J, et al: Severe myositis during recovery from influenza, Lancet ii: 533-535, 1976.
- 6) 三沢大介 他: 横紋筋融解症11例の検討、日本内科学会雑誌 94(7):12-25, 2005.
- 7) 竹内元治: 病初から筋炎を併発したインフルエンザBの1例、小児科診療 62:375-377, 1999.
- 8) 小沢 浩 他: インフルエンザ筋炎・横紋筋融解症、日本臨床 58:2276-2281, 2000.
- 9) 山腰雅宏 他: 急性筋炎を認めた高齢者インフルエンザAの4例、感染症雑誌 69:752-756, 1997.
- 10) 久保尚美 他: インフルエンザ流行時期に心膜心筋炎に横紋筋融解症を合併した10歳女児例、小児科 47:1413-1417, 2006.
- 11) 安藤恒三郎: ウイルス性筋炎、新小児医学大系 15A PP 368, 中山書店、1986.
- 12) 山岸由佳: 発熱を伴わず発症したインフルエンザB筋炎の1例、小児科 47:129-132, 2006.
- 13) 宮本和彦 他: インフルエンザ筋炎の8例、小児科臨床 44:539-542, 1991.
- 14) 若杉宏明 他: ウイルス感染症 B型インフルエンザ感染症に伴った横紋筋融解症の1例、小児科臨床 53(5):794-798, 2000.

免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討（第3報） —免疫維持に関する検討—

近藤 直実、篠田 紳司、金子 英雄、青木美奈子、松井 永子、寺本 貴英、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

免疫不全の診断がなされている児であっても予防接種が必要となる場合があることを考慮し、我々は免疫機能低下を有する症例に対して予防接種を慎重に行い、免疫機能がどの程度まで保持されていれば安全に予防接種を行い得るのかを明らかにする検討を行い¹⁾、さらに安全性と共に有効性も検討する必要があるため、ワクチン接種による能動免疫の獲得状況を明らかにする検討も行った²⁾。今回、一旦獲得した能動免疫がどこまで維持されるか検討することを目的とした。

2. 対象および方法

平成14年度研究報告書¹⁾で対象とした、岐阜大学附属病院小児科アレルギー・免疫外来に受診中の免疫機能に問題のある小児のうち、長期フォローできている部分型 DiGeorge 症候群の2名を対象とした。これらの小児に対して、免疫機能評価関連の各種検査（血清免疫グロブリン値、T B細胞分画、リンパ球幼若化反応等）を行った後、各種ワクチン接種を行い、その結果獲得した抗体価レベルを長期的に追跡検討した。

3. 結果

（1）症例1 Y. Y. (f) 平成11年11月4日生まれ

部分型 DiGeorge 症候群の本患児（免疫能に関するデータは文献1を参照）に対して実施した、3種混合・ポリオ・麻疹・風疹・BCGの各ワクチンにより獲得した能動免疫の推移を表1に示した。

3種混合ワクチンによって得られた百日咳に対する高い抗体価は、約1年後の1期追加接種前における再検査では10分の1に低下していた。追加接種後には再上昇したと考えられるが（未検査）、追加接種から2年後以降再び低値となっている。一方、ポリオワクチンによって得られた抗体価は比較的low値であったが、約3年後もほぼ不変であった。なお、3型に対する抗体は極めて低いレベルである。麻疹ワクチン、風疹ワクチンはともに接種後十分な抗体価を示したが、経年的に低下してきており、3年後では麻疹抗体価の減弱が風疹のそれよりも大きい。また、BCG後、接種部位に遅延型の皮膚反応所見を認めたにもかかわらず、ツベルクリン反応は陰性であった。2年後にツベルクリン反応を再検し、陰性であったためBCGの再接種を行っている。

なお、表には示していないがムンプスワクチンも接種した。接種後のムンプス IgG は 1.2GI、ムンプス HI 抗体は4未満で、1年後もムンプス IgG は 1.0GI、ムンプス HI 抗体は4未満と低値であった。

（2）症例2 S. M. (m) 平成11年10月18日生まれ

部分型 DiGeorge 症候群の本患児（免疫能に関するデータは文献1を参照）に対して実施した、3種混合・ポリオ・麻疹・風疹・BCGの各ワクチンにより獲得した能動免疫の推移を表2に示した。

3種混合ワクチンによって十分な抗体価を獲得し、追加接種後には、症例1とは対照的に2年以

上にわたり高い抗体価を維持している。ポリオ抗体価は高値を示したが、症例1とは対照的に明らかな低下傾向を示している（3型に対する抗体獲得が不良なのは症例1と同様）。麻疹ワクチン、風疹ワクチンはともに接種後十分な抗体価を示したが、1年後では症例1と同様、麻疹抗体価の減弱が風疹のそれよりも大きい。また、BCG後、接種部位に遅延型の皮膚反応所見を認め、ツベルクリン反応も陽転した。

4. 考察

免疫機能が低下する疾患には種々のものが知られている³⁾が、それらの中には必要により予防接種を行い得ると考えられる疾患が存在する。今回は、部分型 DiGeorge 症候群の2症例に対して実施した、3種混合ワクチン、ポリオワクチン、麻疹ワクチン、風疹ワクチン等に関して、獲得された抗体価の変動を検討した。

重篤な副反応と考えられる症状の出現は認めず、ワクチン接種後の抗体獲得は、症例によりそのレベルにかなりの差が認められたものの、概ね充分と考えられる抗体上昇が得られていた。しかし、長期的にフォローすると、一旦産生された抗体価の大きな低下が症例によっては認められた。また、ワクチンの種類によっても、抗体価低下の程度に差が見られた。したがって、部分型 DiGeorge 症候群の症例においては、抗体レベルの長期に渡る維持は困難である可能性も示唆されたが、感染防御の面からはメモリーT細胞が存在すれば（抗体価の低下はあっても）生体防御の目的は達成できると考えられるため、ワクチン接種はできる限り実施する方向で検討することが望ましいと考えている。

5. 結語

- 1) 今回検討した免疫機能低下を有する小児においては、予防接種の有効性は短期的のみならず、長期的にも概して高いと考えられた。しかし、抗体の維持は症例間の差およびワクチン間の差が大きく、その原因を含め更なる検討が必要である。

6. 文献

- 1) 近藤直実 他：免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討. 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14年度研究報告書 188-192, 2003
- 2) 近藤直実 他：免疫機能低下を有する小児に対する予防接種の検討（第2報）. 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 329-332, 2004
- 3) Primary Immunodeficiency Diseases: Report of an IUIS Scientific Committee. Clin Exp Immunol, 118 (Suppl. 1): 1-28, 1999

表1 症例1における能動免疫の維持

免疫獲得	測定値					正常値 (基準値)	単位
	初回	1年後	2年後	3年後	4年後		
ジフテリア抗体		0.38*			0.38	0.01以上	IU/ml
破傷風抗体		0.30*			0.44	0.16以上	IU/ml
百日咳 PT抗体	20	2*		2	<1	10未満	EU/ml
FHA抗体	>100	12*		27	8	10未満	EU/ml
ポリオ1型 (NT)	16	16		64		4未満	倍
ポリオ2型 (NT)	128	128		128		4未満	倍
ポリオ3型 (NT)	<4	<4		4		4未満	倍
麻疹 (HI)	64	16	8	16		8未満	倍
麻疹-IgG	32.0	41.6	28	18.0		1.0未満	GI
風疹 (HI)	64		64	32		8未満	倍
風疹-IgG	18.9		6.5	6.4		1.0未満	GI
ツベル クリン反応	1 x 1 (接種前)	1 x 1 (接種後)	3 x 3 (再接種前)				

* :三種混合ワクチン一期追加接種前検査値

表2 症例2における能動免疫の維持

免疫獲得	測定値				正常値 (基準値)	単位
	初回	1年後	2年後	3年後		
ジフテリア抗体	>7			>3	0.01以上	IU/ml
破傷風抗体	>2.5			>7	0.16以上	IU/ml
百日咳 PT抗体	12		60	33	10未満	EU/ml
FHA抗体	42		>100	>100	10未満	EU/ml
ポリオ1型 (NT)	2048	512			4未満	倍
ポリオ2型 (NT)	64	16			4未満	倍
ポリオ3型 (NT)	<4	<4			4未満	倍
麻疹 (HI)	32	<8			8未満	倍
麻疹-IgG	5.1	1.7			1.0未満	GI
風疹 (HI)	64	32			8未満	倍
風疹-IgG	5.5	7.4			1.0未満	GI
ツベル クリン反応	0 x 0 (接種前)	21 x 22 (接種後)				

ワクチン接種後の副反応調査 1994～2006

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）

日本脳炎ワクチンは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、麻疹、風疹各単味ワクチンは 2006 年 4 月から MR 二混ワクチンの 2 回接種に移行しワクチンを取り巻く環境が変化してきている。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り、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ことから我々は 1994 年から 2005 年までの市販後調査の結果をまとめて報告した 1)。2006 年度の副反応調査を加えて 13 年間の副反応をまとめて報告する

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。2006 年度も麻疹ワクチン 10 万、風疹ワクチン 20 万、ムンプスワクチン 30 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 2006 年度の製造はなく、DPT ワクチンでゼラチン・チメロサル (-) ワクチンでは 1/297 万接種機会(0.34/100 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 20/4810 万接種機会(0.42/100 万接種)、ゼラチン (-)・チメロサル (-) では 8/481 万接種機会(1.66/100 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しないものと考えられる。

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 2006 年までの累積数を表 2 に示した。

表1 日本脳炎、インフルエンザ、DPT不活化ワクチン接種後のアレルギー性副反応
1994-2006

アレルギー反応	日本脳炎			DPT		インフルエンザ			
	P-M	P-P	G.T.(-)	Gel.(-)	G.T.(-)	P-M	P-P	Gel.(-)	G.T.(-)
アナフィラキシー	2	3	1	9	1	0	4	20	8
蕁麻疹	3	6	2	6	4	0	2	30	2
発疹	7	1	3	91	20	5	65	248	20
局所反応	3	4	3	70	14	4	95	153	26
接種機会(万)	478	322	182	968	297	58	212	4810	481

アナフィラキシーの頻度 (per one million doses)										
従来製品	0.63			0.93		1.48		0.42		
Thimerosal free	0.55			0.34						1.66

P-M; ブタゼラチン(Merck) 0.02%
P-P; ブタゼラチン(Prionex) 0.02%
Gel.(-); ゼラチン非含有 G.T.(-); ゼラチン・チメロサル非含有
約 8057 万接種機会

表2 ワクチン接種後の重篤な副反応 (1994-2006)

	麻疹	風疹	ムンプス	DPT	日脳	インフル
脳炎・脳症	2*	1	2**	1	1**	1
無菌性髄膜炎	0	0	162	0	0	1**
ADEM	1	2	1**	0	2	13
小脳失調症	0	0	1	0	0	1
Guillain Barre synd.	0	1	0	0	0	12
急性片麻痺	1	0	0	0	0	0
ITP	5*	5	1	1	0	4
アレルギー性紫斑病	0	1	1	0	0	0
Toxic shock synd.	1	0	0	0	0	0
出荷数(万本)	421	460	203	484	400	2675
0.5ml製品				297	161	481
接種機会				1265	961	5831

* : 麻疹ウイルス野生株 ** : Enterovirus感染症 約 9141 万接種機会
ムンプスワクチン接種後脳炎の1例はエンテロウイルス感染症、
他の1例は痙攣重積で脳炎が疑われたが、細胞増多を認め髄膜炎+痙攣重積

2006年度の追加副反応例は麻疹ワクチン接種後のADEMの1例、ムンプスワクチン接種後痙攣重積・脳炎疑いの1例、DPTワクチン接種後のITPの1例、インフルエンザワクチン後のITP1例、ADEM7例が新たに報告された。

ムンプスワクチン接種後の脳炎のなかの1例、ADEMの1例、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。ムンプスワクチン接種後の脳炎疑いの症例は接種18日後に発熱、痙攣、嘔吐を認め入院し痙攣が持続している。髄液細胞数は992/3、CTでは問題はなかった。

インフルエンザワクチン接種後のBell麻痺が2004年度から報告が認められ2006年までに6例の報告があった。インフルエンザワクチン接種後1, 3, 16, 30, 42日後と一定の傾向はなかった。その他、接種当日の接種側の上腕神経叢炎、末梢神経炎の報告があった。

1994年度からの累積では生ワクチン1,084万ドース、不活化ワクチンでは8,057万接種機会（合計約9,100万接種機会）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る

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2)。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117例中89例から遺伝子が検出されワクチン株64例、野生株25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60例中44例に遺伝子が検出されワクチン株38例、野生株6例が同定された。睾丸炎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	117	89	64	25
無菌性髄膜炎	60	44	38	6
睾丸炎	2	2	1	1

参考文献

- 1) Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. *Vaccine*. 25; 570-576, 2007.
- 2) Yoshida N, Fujino M, Ota Y, Notomi T, Nakayama T. Simple differentiation method of mumps Hoshino vaccine strain from wild strains by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification (RT-LAMP) *Vaccine* 25; 1281-1286, 2007.

ポリオ様麻痺を呈したエンテロウイルス 71 型感染症の一例

中野 貴司、一見 良司、中尾 心人、延時 達朗、
高橋 純哉、庵原 俊昭、神谷 齊（国立病院機構三重病院）
平井 誠一（ひらい小児科）、山内 昭則（三重県保健環境研究部）
清水 博之、西村 順裕（国立感染症研究所）

1. 目的

エンテロウイルス属感染症は、わが国で夏季を中心に流行する疾患であり、小児では手足口病・ヘルパンギーナ・無菌性髄膜炎などの臨床病型がよく知られている。エンテロウイルス 71 型 (EV71) は、1990 年代後半マレーシアや台湾において重篤な中枢神経合併症の多発により注目を集め、その後も脳炎や脊髄障害による麻痺との関連を示唆する報告がある。今回私たちは、ポリオ様麻痺を主症状とし、便から EV71 が分離された 2 歳 6 ヶ月の男児を経験した。画像診断や神経生理検査は、脊髄病変の存在を示した。血清抗体価の推移なども併せて報告する。

2. 患者の臨床経過と検査所見

症例：2 歳 6 ヶ月、男児

主訴：「立てない」、「歩けない」

家族歴：特記事項無し

既往歴：生後 5 日目に不明熱の診断で 2 週間入院したが軽快治癒。2 歳 4 ヶ月時に水痘罹患。

発達歴：頸定 3 ヶ月、独歩 12 ヶ月、言葉 11 ヶ月。精神運動発達の遅れは指摘されたこと無し。

ワクチン歴：ポリオ 2 回済（①2004.6.27, ②2004.10.12）、BCG 済、他は未接種。

現病歴：

2006 年 2/21 午後より発熱し、2 回の嘔吐あり。インフルエンザ迅速診断の結果、A&B と陽性と判定され、オセルタミビルを処方された。

2/22 39℃前後の発熱持続。両手首、両足首、両大腿前面に皮疹が出現したが、数日以内に消失した。夜になり、立たせると両膝がガクガク震えて立位不能であった。

2/23 発熱持続し、終日臥位して過ごした。水分摂取は可能で、ムセたりはしなかった。

2/24 臥位のまま過ごした。

2/25 解熱したが、元気は無く受診。膝蓋腱反射は、右消失、左減弱していた。

2/26 ハイハイ、つかまり立ちはできたが、独歩は不可能で伝い歩きで 3 歩程度歩行した。右足の動きが特に悪い印象で、転びやすかった。

手の震えはなく、スクリーキャップの開栓も可能であった。

2/27 「立てない、歩けない」の主訴にて、三重病院へ紹介入院となった。

入院時現症：意識清明。皮膚正常で発疹なし。心・肺・腹部に異常所見無し。リンパ節腫大なし。

眼球運動正常。顔面神経麻痺の所見無し。舌の動き正常。四肢筋の把握痛無し。

座位は可能であったが、ひとり立ちや独歩は不能であった。

右膝蓋腱反射、両側アキレス腱反射は低下していた。

入院後の経過：診断のための諸検査を行いながら経過観察したところ、下肢の運動機能障害は日を追って改善し、数日以内にはあまり気にならなくなった。約 2 週間後の外来受診時、下肢の麻痺や筋萎縮には気付かれず、走ることも出来て日常生活に支障はなかった。

検査所見（図 1）：髄液細胞数増多と蛋白上昇を認めた。糞便から EV71-genotype C4 を分離した。

血清抗体価の推移（図 2）：EV71 に対する中和抗体価は、当院入院時にすでに高値であった。インフルエンザ抗体価は有意な変動は認めなかった。ポリオ 2 型に対する抗体価が、急性期に比べて回復期では 2 管低下していた。

その他の検査：神経生理検査では、後脛骨神経 F 波の出現頻度が低下しており、臨床症状の著明な右側でより目だった（図 3）。5 日後には、症状の軽快に伴い改善した（図 4）。MRI 造影検査で、脊髄下部馬尾神経前根に広範な造影効果を認めた（図 5）。

3. 考察

本症例では、EV71 感染によって引き起こされた脊髄障害がポリオ様麻痺の原因であったと考える。糞便から分離された EV71-genotype C4 は、当初中国本土で同定され、日本や台湾でも 2003 年以降に手足口病症例から頻繁に分離されている遺伝子型である。本症例の麻痺は幸い軽症で、明らかな筋萎縮や後遺症は残さなかった。

長門らは、手足口病罹患の 6 日後に右下腿痛より始まり弛緩性麻痺が出現し、ガンマグロブリン大量療法とステロイドパルス療法を行なったが、後遺症を残し独歩不能となった 2 歳女児例を報告した (日児誌 110 巻 3 号, p434, 2006)。長門らの症例でウイルスは分離されなかったが、周囲で EV71 の流行があった。髄液細胞数増多、脊髄 MRI で膨大部腫大、T2 内部高信号、前根と後根と髄膜の造影効果、F 波の消失があり、本症例の検査所見と類似しており、同様の病態による重症例であったと推察される。

地球上からの根絶計画進展により野生株ポリオウイルスフリーの地域が増えたことは、緻密なサーベイランスとワクチン普及がもたらした恩恵である。ポリオ流行が制御されてきたことに伴い、数百万投与に一回発生するポリオ生ワクチンによる麻痺という副反応 (Vaccine Associated Paralytic Poliomyelitis, VAPP) もしばしば話題となる。EV71 による中枢神経障害合併例において、髄液からウイルスが分離培養された例は極めて少ない。また本症例からもわかるように、血清抗体価の推移からは、確実な病因診断が困難な場合もある。ポリオ様麻痺の病因診断、エンテロウイルス属感染症の診断については、分子生物学や遺伝子診断が進歩した現在においても、糞便からのウイルス分離が基本であると考え、本症例を報告した。

図2. ペア血清による抗体価の推移

ウイルス抗体価	2/27	3/13
Enterovirus 71 (NT)	256倍	256倍
Poliovirus (NT)	1 2 3	128倍 512倍 4倍
Influenza (HI)	A(H1N1) A(H3N2) B	10未満 10未満 10未満

図3. 後脛骨神経 F波 (3月3日)

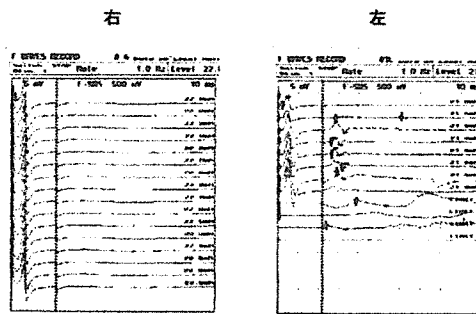


図4. 後脛骨神経 F波 (3月8日)

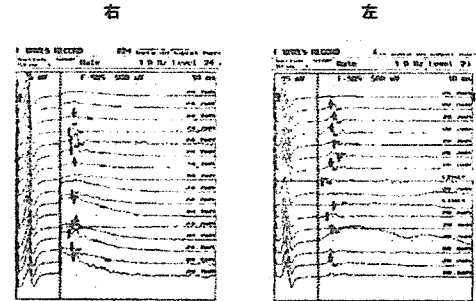


図5. 脊髄MRI検査矢状断

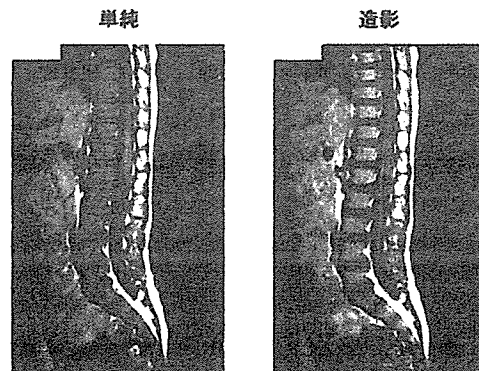


図1. 検査所見

CBC: WBC 6400	RBC 519万	Hb 13.0	Hi 39.8	Plt 32.3万
TP 6.6	CRP 0.04	細菌培養		
Aib 4.33	IgA 54	CSF: neg.		
GOT 29	IgG 713	便: Klebsiella oxytoca		
GPT 10	IgM 89	Enterococcus raffinosus		
LDH 249	髄液			
CPK 81	髄液 MBP 基準値以下			
gGTP 12	銅藍量 78/3	Oligoclonal band (-)		
BUN 10.1	NL 276			
Crea 0.2	prot. 53	尿尿: 正常		
UA 3.2	glu. 47			
Na 138	Cl 124	後便: 潜血++		
K 4.4	ウイルス分離			
Cl 102	糞便よりエンテロウイルス71型を分離した			
Ca 9.6	髄液からのウイルス分離は陰性			
Glu. 60				

ポリオワクチン関連性麻痺の疑い例

梶本まどか、松原 知代、末永 尚子、
友近喜代子、市山 高志、古川 漸（山口大学大学院医学系研究科小児科学分野）

ポリオはワクチン接種によってポリウイルスの感染を予防する事が最も重要であり、本邦では経口生ポリオワクチン(Oral polio vaccine:OPV)が使用され、1981年以後、野生株によるポリオ患者の発生はいない。しかし、ワクチン株によるポリオ様の麻痺(ワクチン関連麻痺:Vaccine associated paralytic polio:VAPP)患者の報告がある(1)。その頻度はOPV約440万回投与に1例と報告されている。研究者らは4年前にVAPPの8ヵ月男児例を報告した(2)。今年度も急性期に診断がつけられなかったVAPPの疑い例を経験した。山口県は人口約150万人で0歳代は11,241人(平成18年10月)であり、VAPPは報告されている頻度より高い可能性がある。

<症例>8ヵ月男児

主 訴:左下肢急性弛緩性麻痺

家族歴:第2子、神経筋疾患や血行障害なし、易感染者なし

既往歴:在胎36週1日3340g正常分娩、正常発達、3ヵ月頃陰嚢水腫

現病歴:平成18年10月25日(4ヵ月時)ポリオワクチン(lot.46 初回)を接種した。18日後(11月12日)に微熱、不機嫌出現、その頃から左下肢を全く動かさなくなった。24日後(11月18日)、28日後(11月22日)、30日後(11月24日)に計3カ所の県内整形外科と小児外科を受診し、原因不明といわれた。その後徐々に左下肢を動かすようになってきたが、左下肢に力がいらず、ぶらぶらした状態が続くため、平成19年1月15日(7ヵ月)時に、鼓ヶ浦こども医療福祉センター整形外科受診し、1月25日同院小児科に紹介受診、精査目的で2月14日当科紹介入院した。

経過中、筋注の既往、外傷、痙攣なし、

BCGとDPT I期3回のワクチン接種施行し通常経過

入院時現症:身長 71.1 cm(+ 0.3 SD) 体重 8.76 kg(+ 0.2 SD) 頭囲 44.5 cm(- 0.15 SD) 胸囲 46.4 cm(+ 0.67 SD) 左下肢弛緩性麻痺あり 左下肢冷感あり 下腿周囲径 16 cm/ 17 cm 大腿周囲径 22 cm/ 22 cm 上肢周囲系 15 cm/ 15 cm 関節可動域:AD 20° /20° PA 120° /100° HF 120° /100° 深部腱反射:膝蓋(-~±, +) アキレス腱(-~±, ±) 両上肢拳上可 病的反射: Babinski・Chaddock(-/-) MMT 上肢 5 下肢 左 3 右 5 坐位可 仮性肥大なし 触覚・痛覚異常なし 顔面神経麻痺なし 脊椎変形なし 漏斗胸 斜頸なし 股関節脱臼なし ptosis なし 高口蓋なし・皮膚正常 心肺腹部異常雑音なし 振戦なし 線維性攣縮なし 膀胱直腸障害なし

遠城時式スケール:DQ=100 (移動運動:7~8ヵ月程度 手の運動:8~9ヵ月程度 社会性・言語に遅れなし)

入院時検査所見:

- 1) 血液検査(表 1):一般血液検査、尿検査、髄液検査に異常なし、末梢血リンパ球サブセットはほぼ正常だが、PHA, ConA, PWM に対するリンパ球幼若化反応の低下がみられた。血中ポリオ抗体価は上昇し、髄液中は上昇がみられない。ウイルス分離は測定中である。
- 2) 筋肉 CT(図 1):左大腿及び下腿は右側に比較して筋萎縮が認められる。上肢、背部、殿部は明らかな左右差なし
- 3) RI・MRA:頭部、腰髄明らかな異常信号域なし

- 4) 末梢神経伝導速度(図2):左正中神経 MCV 32.3 m/sec(肘-手首)F波 30.8 m/sec F比 1.3
電位 6 mV SCV 49.3 m/sec
左後脛骨神経 MCV 34.4 m/sec(足首-膝)F波 26.6 m/sec F比 2.5 電位 2 mV SCV 50.8 m/sec
右後脛骨神経 MCV 34.7 m/sec(足首-膝)F波 23.5 m/sec F比 2.83 電位 3 mV SCV 43.5 m/sec
左後脛骨神経の MCV で電位が右に比べ約 70%に低下しており、軸索の障害が疑われた。

眼科受診:眼底に明らかな異常なし

<考察>

本症例は、急性期に計3ヵ所の整形外科と小児外科を受診して診断がつかずに発症4ヵ月後に当科を受診した。急性期がすぎて確定診断は困難であるが、経過および検査所見からVAPPが最も疑われる。DPT3回接種後に百日咳抗体の上昇はみられなかったが血中ポリオウイルス抗体価は上昇しており、特異抗体産生能はある程度保持されている。Tリンパ球数正常だが、リンパ球幼若化反応の低下がみられ、何らかの先天性免疫不全症の存在が疑われる。患児の免疫不全状態がVAPPの発症に関与した可能性がある。今後、免疫状態について経過観察および精査を継続する予定である。

前述したごとく、VAPPの頻度は低いと考えられているが、本症例のように急性期に診断しえずに見逃されている症例が存在している可能性がある。OPV接種後の神経症状の発現についてより注意深い観察と保護者への指導が必要である。また、本邦の野生株によるポリオの発症は1981年からなく、WHO西太平洋地域事務局が同地域におけるポリオ根絶宣言を2000年10月にしたことを考えあわせると、VAPP発症のリスクのあるOPVではなく、米国で使用されているように不活化ポリオワクチン(Inactivated polio vaccine:IPV)の本邦での実用化が必要である。さらに、免疫不全患者がポリオウイルスワクチン株持続感染者となり、長期間ウイルスを排泄し、そのウイルスが変異の蓄積により病原性を再獲得する可能性があり(3)、野生株ポリオ根絶後にワクチン接種率が低下した場合、このウイルス株によるポリオの再流行の可能性もあると報告されている(4)。以前からOPVの問題点については論議(5)されており早急な対策が必要と考えられた。

<文献>

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センター:
<http://idsc.nih.go.jp/disease/polio/index.html>
- 2) 市山高志ほか:ポリオ生ワクチン接種後に発症したポリオ様麻痺の1例. 厚生科学研究医薬安全総合研究事業—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 2004
- 3) Halsey NA et al: Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. Bull World Health Organ 82:3-8, 2004
- 4) 清水博之ほか:ポリオワクチン. 小児科診療 67:1843-1850, 2004
- 5) 平山宗宏:これからのわが国のポリオ対策. 厚生科学研究医薬安全総合研究事業—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13年度研究報告書 pp149-150, 2002

表1 検査所見

WBC 9040/ μ l	IgG 389 mg/dl	
Neutrophil 14.0 %	IgA 43.0 mg/dl	
Eosinophil 4.5	IgM 93.0 mg/dl	
Lymphocytes 74.5	IgD 1.0 mg/dl	
Monocyte 5.5	IgE 6 IU/dl	
Hb 12.8 g/dl	抗核抗体 陰性 4.6	
Plt 45.4 \times 10 ³ / μ l	抗カルジオリイピン β 2GPI抗体 陰性	
CRP 0.13 mg/dl	<リンパ球サブセット>	
電解質異常なし	CD3+T cells 53.5 %	
AST 55 IU/l	CD4+T cell 44.1 %	
ALT 33 IU/l	CD8+ T cell 18.1 %	
LDH 295 IU/l	CD16+NK cells 4.94 %	
CK 219 IU/l	CD20+B cells 35.8 %	
CK-MB 0.13 IU/l	<リンパ球幼若化反応>	
アンモニア 31 μ mol/l	PHA 2,860CPM	
乳酸 2.51 mmol/l	ConA 10,000CPM	
ビリルビン酸 73 μ mol/l	PWM 4,160CPM	
<静脈血ガス分析>	Control 175CPM	
pH 7.39	<髄液検査>	
pCO ₂ 36 mmHg	細胞数 1/ μ l	ビリルビン酸 72 μ mol/l
pO ₂ 44 mmHg	蛋白 54 mg/dl	ミクロナグミン 313 mg/l
HCO ₃ ⁻ 21.2 mmol/l	糖 51 mg/dl	IgG 1.7 mg/dl
BE -2.8 mmol/l	乳酸 1.51 mmol/l	IgG index 0.63

表2 ウイルス学的検索

血中抗体価

ポリオウイルス

1型 (NT)	32X
2型 (NT)	128X
3型 (NT)	128X

エンテロウイルスすべて <4X

70型 (NT)	71型 (NT)
----------	----------

エコーウイルス すべて <4X

1型 (NT)	11型 (HI)
2型 (NT)	13型 (NT)

コクサッキーウイルス すべて <4X

A7型 (NT)	3型 (NT)	4型 (NT)	14型 (NT)
A9型 (CF)	4型 (NT)	6型 (NT)	16型 (NT)
B2型 (NT)	B5型 (NT)	7型 (NT)	18型 (NT)
		9型 (NT)	30型 (NT)

百日咳

東浜株・山口株 <10X

髄液中ポリオウイルス抗体価

1型 (NT)	<1X
2型 (NT)	<1X
3型 (NT)	<1X

便ウイルス分離

SRL・山口県環境保健研究センター提出中

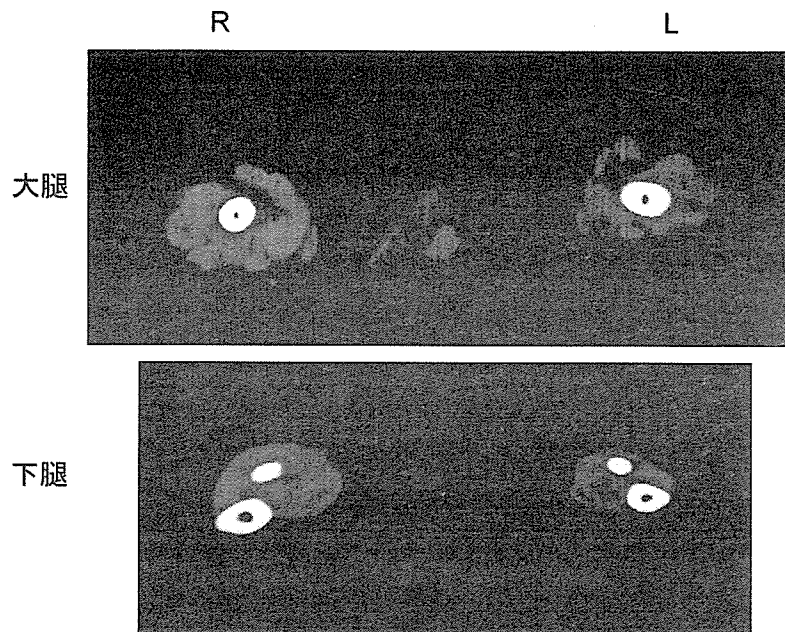


図1 筋肉CT
左大腿、下腿の萎縮がみられる

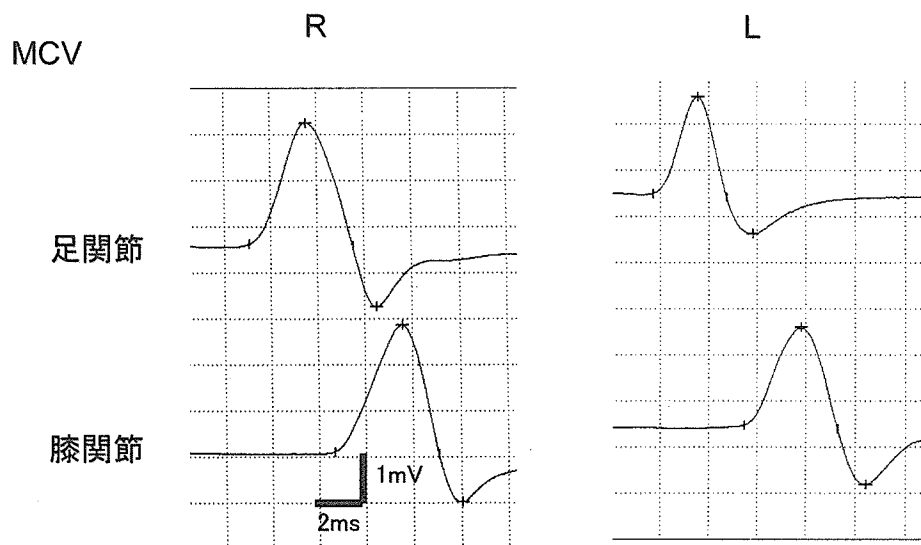


図2 末梢神経伝導速度 (後脛骨神経)

末梢神経伝導速度では左後脛骨神経のMCV で電位が右に比べ約70% に低下しており、軸索の障害が疑われた。F波、SCV は問題なかった。

FCV:F wave conduction velocity, SCV : sensory nerve conduction velocity

同日 午後7時半～

民生部岩村部長、後藤課長、原山、高槻市医師会栗山副会長、保田浩医師で、被接種児宅を訪問。保護者に謝罪するとともに、被接種児の健康状態の確認、有効期限切れ MR ワクチン接種の影響、今後の対応等について説明する。

被接種児は、いずれも、接種部位の腫れや疼痛等もなく、健康状態に著変なし。

高槻市医師会栗山副会長より、ワクチンの変性等による健康被害の発生はないと思われること、また、ワクチンの有効性についても、ほぼ問題ないと思われることを説明する。

⇒ワクチンの有効性の検証については、後日、MRワクチン抗体価を検査すれば、確認が可能であること、また、その上で保護者が希望し、同意すれば、再度、予防接種法に基づく定期の予防接種が可能であることも併せて説明する。

また、本件については、今後、再発防止策等を含め町及び高槻市医師会で協議し、誠意をもって対応していく事を説明し、了解を得た。

確認の結果、被接種児の健康状態は著変なく、現時点で健康被害の発生はないが、今回の予防接種事故の対応について、早急に会議の開催が必要であると判断したため、「島本町予防接種健康被害調査委員会」もしくは「島本町予防接種運営委員会」を開催し、再発防止策等を含め今後の対応について協議・検討していく。

⇒平成19年1月20日もしくは21日の開催に向けて調整を図ったが、出席可能委員が少数であったため、来週早々に開催する方向で調整中。

平成19年1月24日
朝刊

産経

期限切れワクチン接種

島本 開業医、幼児ら3人に

島本町は21日、予防接種を怠った高槻市などのワクチンを接種して、医師10人が幼児3人に接種した。

町 期限切れワクチン接種
島本町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

混合ワクチン
期限切れ接種

島本町の3人
島本町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。

読売

町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。
町は21日、町商
会に依頼して、高槻市
のワクチンを接種して
、幼児3人に接種した。