

10)ショックなどアレルギーの副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　　　1　　0.5%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　　0
いいえ　　　　184　96.8%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　0
どちらでもない　1　　0.5%	少し心配で今後の接種を迷っている　　0
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　1
	計　　　　　1
11)発疹の副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　6　　3.2%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　5
いいえ　　　177　93.2%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　1
どちらでもない　3　　1.6%	少し心配で今後の接種を迷っている　0
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　0
	計　　　　　6
12)腫脹接種部位の腫脹の副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　32　16.8%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　20
いいえ　　　146　76.8%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　12
どちらでもない　8　4.2%	少し心配で今後の接種を迷っている　0
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　0
	計　　　　　32
13)発熱の副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　10　5.3%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　2
いいえ　　　174　91.6%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　6
どちらでもない　2　1.1%	少し心配で今後の接種を迷っている　1
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　1
	計　　　　　10
14)けいれんの副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　1　　0.5%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　0
いいえ　　　184　96.8%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　0
どちらでもない　1　　0.5%	少し心配で今後の接種を迷っている　1
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　0
	計　　　　　1
15)脳炎等の副反応の既往	その時の気持ちはどんなでしたか？
はい　　　　　0　　0.0%	あまり心配にはならず今後の接種は継続する　0
いいえ　　　185　97.4%	ある程度は仕方ないので今後も接種は継続する　0
どちらでもない　1　　0.5%	少し心配で今後の接種を迷っている　0
回答なし　　4　　2.1%	とても心配で今後は接種を受けるつもりはない　0
計　　　　　190　100.0%	その他　　0
	計　　　　　0

【考察】

保護者の不安や疑問は、その有効性（8.9%）よりも副作用（25.3%）に対して多かった。そして副作用の中では、脳炎やけいれんなどの神経学的副作用に対する不安が多く、アレルギー反応に対する不安に次いでいた。その一方で、実際に子どもにけいれんの既往を持つ保護者は、今後の接種に肯定的であり、必ずしもけいれんの副作用に強い不安を抱いているとはいえないかった。また、過去に経験した予防接種の副反応では、接種部位の腫脹が16.8%、発熱が5.3%と多かったが、その経験後もおおむね予防接種には肯定的であった。今回の調査では、予防接種後にけいれん発作を経験した子どもは1名のみで、その保護者は今後の接種にためらいを感じていた。

予防接種の副反応に対する保護者の理解度にはまだ改善の余地がある。今後さらに予防接種を推奨していくためには、保護者の副反応に対する不安が軽減されるように、具体的、客観的な副反応のデータやその対処方法を明確に示すことなどの工夫が必要であると考えられた。

予防接種後、発作憎悪を認めた小児の難治てんかん例の検討 —全国多施設共同調査結果から—

伊予田邦昭（広島市立広島市民病院小児科）、松石豊次郎（久留米大学小児科）
永井利三郎（大阪大学大学院生命育成看護科学）、田辺 卓也（市立枚方市民病院小児科）
栗原 まな（神奈川リハビリセンター小児科）、小西 徹（長岡療育園）
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）
栗屋 豊（聖母病院小児科）、前川 喜平（神奈川県立保健福祉大学人間総合・専門基礎科）

【 目的 】

本研究班では月単位以上の難治なけいれん発作をもつ小児に対する予防接種の前方視的調査を行い、その結果(副反応件数 21 件/229 件(9.2%);身体面:17 件/229 件(7.5%)、発作面:4 件/229 件(1.7%)を第 46 回日本小児神経学会(東京)、第 39 回日本てんかん学会(旭川)で報告してきた。

そこで今回は、少數ながら存在する発作増悪例の実態とその対策を検討し、けいれん性疾患をもつ小児に対する予防接種指針作成の基礎資料とする目的で全国の専門医に後方視的アンケート調査を行った。

【 対象と方法 】

調査対象は、月単位以上のけいれん発作(二次性全般化を含む)をもつ小児てんかん患者で、各種予防接種後 1 カ月以内に発作増悪(+50%以上)を認めた症例とした。

アンケート調査項目は、まず難治てんかんの診療状況(一次調査のみ)を伺い、次に接種後の発作増悪例について、①患児のてんかん類型、発作型、予防接種までの罹病期間、②予防接種後の症状発現日、随伴症状やけいれん重積症の有無、③当該予防接種との因果関係の判定、④発作増悪に対する対応処置、などを文書で質問した。

調査依頼は、日本小児神経学会または日本てんかん学会の理事・評議員で小児の難治てんかん診療を行っている 58 施設、64 名に、まず予防接種後の副反応対策や発作増悪例に関する一次調査(H17.4.1-6.30 の 3 カ月間、回収は 24 施設、28 名、回答率:43.8%)を行い、その結果(麻疹 4 件、DPT、インフルエンザ各 2 件、計 8 件)を踏まえ、もっとも多かった麻疹予防接種に関しては 32 施設を追加し(H18.4.1-6.30 までの 3 カ月間)、計 9 名(12 件)/60 名(15%)の発作増悪例を検討した。

【 結果 】

1) 難治てんかんの診療状況(一次調査;N=28)

1 カ月の平均外来コントロール患者数は約 160 名で、そのうち難治性けいれん発作をもつ患者比率は約 28%であった。その内訳は、症候性てんかん:潜因性てんかん=4:1、部分発作:全般発作:分類不能発作=10:7:3 である。

2) 発作増悪症例のまとめ(表1)

①予防接種別では麻疹が6件と最もおおく、ついでインフルエンザ4件、DPT2件の順で、てんかん類型別では症候性局在関連てんかんと乳児重症ミオクロニーてんかんが多く(それぞれ6例、5例)、発作頻度・程度の増強を認めたが、1例(DPTワクチン接種後の未決定てんかん乳児例)を除き新規発作の出現はなかった。

平均発作増悪日は、麻疹6.7日(1~11日)、DPT12.6日(5~24日)、インフルエンザ1.7日(1~3日)で、発熱をともなった例は麻疹4/6件、インフルエンザ1/3件でけいれん重積を合併した例はそれぞれ麻疹5件、DPT、インフルエンザ各1件に認められた。

なお、外来患者数から算出した推測発作増悪率は約0.65%で、麻疹5件、DPT、インフルエンザ各1件(計7件/12件:58.3%)で当該予防接種との間に因果関係(副反応出現時期に一致)が認められた。

②ワクチン接種年齢とてんかん罹病期間には、強い正の相関が認められ、罹病期間が長いほど、接種年齢の遅延を認めた($r=.994$, $p<.0001$ 図1A)。また、麻疹ワクチンの平均接種年齢は 2.9 ± 1.8 歳(1.9~6.5歳)と遅延する傾向がみられた(図1B)。

3) けいれん重積合併例のまとめ(N=7、表2、図2)

①けいれん重積を合併したものは7/12件(58.3%、麻疹5/6件、DPT、インフルエンザ各1件)で、発熱をともなった例は4/7件(57.1%)にみられ、乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)では5例全例が重積症を合併していた。

②予防接種別重積症発現日(図2)では、麻疹、DPT、インフルエンザ各1件で微熱あるいは無熱時にけいれん重積を生じていた。そのうち麻疹とDPTは、当該予防接種の副反応出現時期(それぞれ接種後1日目、9日目)とは異なっていたことが注目された。

4) 発作増悪に対する対応と処置

全例、外来処置後入院か即入院で対応されており、家庭または救急搬送中にジアゼパム(diazepam, DZP)坐剤が投与された後、病院でDZP静注が行われる場合が多かった(一部の施設では院内製剤のジアゼパムや抱水クロラール注腸あるいはミダゾラムの点鼻使用などが行われている)。

【 考察 】

今回の後方視的アンケート調査から、難治なけいれん発作をもつ小児における予防接種後の発作増悪率は約0.65%程度(麻疹ワクチン単独では、約0.33%)と推定された。これは、一般小児に対する麻疹ワクチン接種後のけいれん発現率が約0.25%(平成16年前期分の厚労省予防接種後健康状況調査報告; <http://www.mhlw.go.jp/2005/10/s1020-3.html>)、同じく接種後副反応報告(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/09/s0929-7.html>)では約10万件に1件(0.001%)であったことに比べ、疾患の頻度を考慮すると比較的低率と思われる(難治てんかんの頻度を約0.2%とすると約200件に1件程度となる)。

予防接種別では、とくに麻疹ワクチンが、てんかん類型別では乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)や一部の症候性局在関連てんかんがもっと多く、重要である。

また、少数ではあるが、微熱あるいは無熱で発作増悪をきたす例がみられ、当該予防接種の副反応出現時期とは異なる時期に予知し得ない非特異的要因により、発作が発現する場合もみられたことは注意を要する。

考察

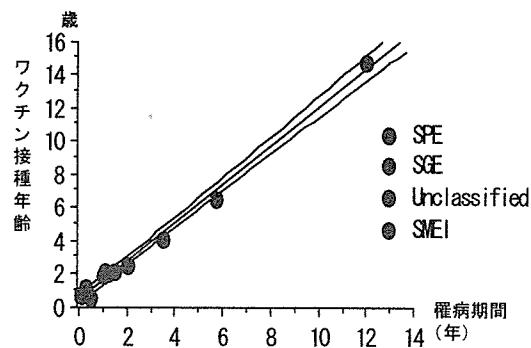
平成 15 年の予防接種ガイドライン第 2 版では、重症心身障害児も現行ワクチン全てが接種可能であり、個々の症例や体調に応じて主治医が接種すること、その際ワクチンの必要性や有効性、副反応を十分説明し、けいれんや体調の変化への対応を指導するということを示された。具体的には発達障害が明らかでも全身状態が落ち着いており接種の有用性が大であれば接種可能、予防接種法の対象年齢を過ぎても医学的には接種可能である、てんかん発作があっても安定していれば接種可能、原因疾患が特定できていない場合は経過観察と事前の十分な説明が必要であることなどが示された。このような背景の中で、重症心身障害児への接種は一段と進んできたと考えられる。

平成 17 年 4 月から BCG の接種方法と接種時期が変更され、ツベルクリン反応なしで 6 ヶ月未満児に直接 BCG 接種することになった。福岡市では 4 か月検診と同時に集団で行われる BCG はなお高い接種率を維持している。12 ヶ月以上で個別接種される麻疹および風疹ワクチンの接種率は前年度の成績（麻疹 85.4%、風疹 68.8%）より上昇した。特に西部療育センターでは麻疹と風疹のワクチンの接種率は各 100%、87.5% であった。

平成 18 年 4 月、および 6 月の改正により、麻疹・風疹混合（MR）ワクチンの 2 回接種が導入され、1 期は 12 ヶ月～24 ヶ月未満、2 期は就学前の 1 年間となった。MR ワクチンを接種した児はまだ本調査対象にならなかった。

任意接種のワクチンではインフルエンザワクチンの接種率が約半数と高く、水痘やムンプスは接種率が横ばいであり、約 20% は水痘に罹患している。比較的小集団での療育区を受けているので水痘やムンプスの自然罹患率が健常児に比べて低くなる可能性があり、ワクチンを接種しなければ感受性者のまま成人になる。今後の課題である。

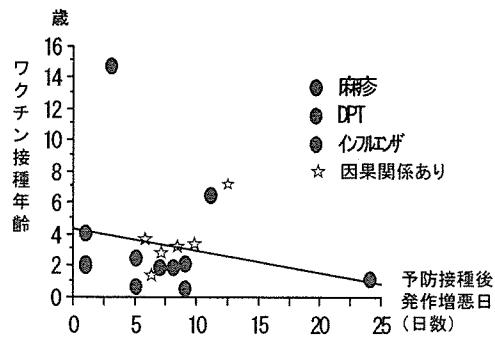
また、接種は 2 つの大学病院、こども病院、およびかかりつけの開業医で行われており、今回のような重症心身障害児が多く通う肢体不自由児通園施設での調査でも、問題になるような副反応症例は報告されなかった。



$$\text{ワクチン接種年齢} = .859 + .98 \times \text{罹病期間} \quad R=.994, P<.0001$$

SPE: 症候性部分てんかん SGE: 症候性全般てんかん
SMEI: 乳児重症ミオクロニーてんかん Unclassified: 分類不能

図1(A) 類型別てんかん罹病期間とワクチン接種年齢



$$\text{ワクチン接種年齢} = 4.386 - .14 \times \text{発作増悪日} \quad R=.051 \quad P>.1$$

DPT: ジフテリア・百日咳・破傷風3種混合ワクチン

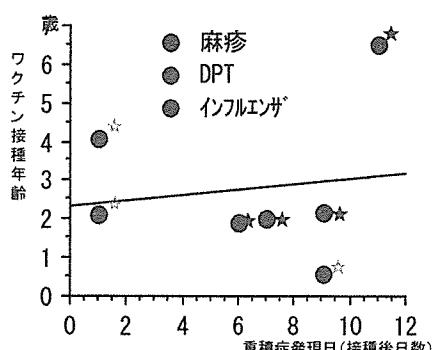
図1(B) ワクチン種別発作増悪日と接種年齢

表2/図2 けいれん重積例(N=7)の概要・ワクチン種別重積症発現日(図2)

ワクチン名 / 性	接種年齢 (Y)	類型	接種後 増悪日	発熱	治療 薬剤	因果関係
1. 麻疹 M	6.5	SGE	11	あり	DZP	(a)
2. DPT M	0.6	EPC	9	なし	THP	(b)
3. 麻疹 F	2.0	SMEI	7	あり	DZP	(a)
4. 麻疹 M	2.1	SMEI	1	なし	DZP	(b)
5. 麻疹 F	1.9	SMEI	6	あり	DZP	(a)
6. 麻疹 M	4.1	SMEI	9	あり	DZP	(a)
7. インフル M	2.2	SMEI	1	なし	DZP	(b)

SGE: 症候性全般てんかん EPC: 持続性部分発作てんかん SMEI: 乳児重症ミオクロニーてんかん DZP: diazepam supp. and/or iv. THP: うどナールiv.

★ 因果関係の判定 (a): 関連あり(副反応出現時期に一致)
(b): 関連がないとはいえない (c): 無関係



★: 有熱・因果関係あり (a)
☆: 無熱・因果関係がないとはいえない (b)

図2 ワクチン種別けいれん重積症発現日

当科における乳児期無熱性けいれんの臨床像

山本 克哉、高柳 勝（仙台市立病院小児科）

はじめに

てんかんは乳児期においても無熱性けいれんの鑑別診断上重要であるが、初期には診断が確定できない場合が幼児期以降に比べて多いものと考えられる。このことはけいれん既往児への予防接種、とくに1歳から接種可能となる麻疹ワクチンの接種を推進する上で考慮すべき事項であるが、乳児期発症無熱性けいれんの全体像は必ずしも明らかにされてはいない。けいれん既往児への安全なワクチン接種法を追究する上での基礎的資料とする目的で自験例を分析し、このような「てんかん疑い例」の割合およびその後の経過について検討した。

対象と方法

2001年1月から2005年12月までの5年間に無熱性(37.5°C以下)のけいれんを主訴に仙台市立病院小児科および同救命救急センターを受診した1ヵ月以上12ヵ月未満の乳児90例（男児37、女児53、平均発症月齢5.4）を対象とした。診療録の記載をもとに発作型、脳波、神経放射線画像他の検査所見を分析し、1歳の時点で判明していた原因疾患毎に分類した。また「てんかん疑い例」について1歳以降の経過を検討し、後日どのような診断に至ったかを調べた。

結果

90例中乳児期にてんかんと診断したのは25例で、その内訳は潜因性ウェスト症候群6、症候性局在関連てんかん3（結節性硬化症1、Menkes病1、Down症1）、その他16例（乳児重症ミオクロニーてんかん疑い1、潜因性局在関連てんかん15）であった。その他原因疾患の診断が可能であったのは23例で、器質的脳疾患によるけいれん12（頭蓋内出血7、無酸素性脳症3、急性脳症1、頭部外傷1）、

軽症胃腸炎に伴うけいれん5、薬剤誘発性けいれん6（テオフィリン関連5、リドカイン中毒1）であった。（図1）

残りの42例（全体の47%）は基礎疾患や誘因がみあたらず、発達遅滞なく画像正常で脳波上てんかん波も認められなかつたもので、てんかんの疑いが持たれるものの診断に至らなかつた例（「てんかん疑い例」）である。これら42例のうち発症から12ヵ月以上観察ができた35例についてその後の経過を検討した（図2）。その結果1歳以降に脳波上てんかん波が検出されたりまたは頻回の反復などの臨床症状よりてんかんの診断がなされたものが5例、坂内の診断基準¹⁾を満たした良性乳児けいれんが22例（症例番号を○で囲って示す）、その他が8例（発作予後は良好であるが、発作型が非けいれん性（4例、症例3、11、33、34）や焦点性（3例、症例14、31、35）であったため、または1歳以降に発達遅滞が明らかとなった（1例、症例28）ため良性乳児けいれんの診断基準からはずれたもの）であった。

考案

1994年の予防接種法改正により過去1年内のけいれんの既往児はそれまでの禁忌ではなく接種要注意者となつたのをうけ、厚生労働省・予防接種リサーチセンター「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班（前川・栗屋班）」ではけいれん性疾患における予防接種基準の作成を行ってきた²⁾。既に熱性けいれんについては接種基準の有用性が十分に検討され広く用いられるようになってきている^{3,4)}。現在てんかん及び重症心身障害児（者）における接種基準案の妥当性についての検討が進められている^{5,6)}。

麻疹ワクチンは自然麻疹に罹患した際の重篤さからてんかん患児においてもできるだけ早い接種が望まれるが、これを推し進める上で対象となるのは当然接種可能となる年齢

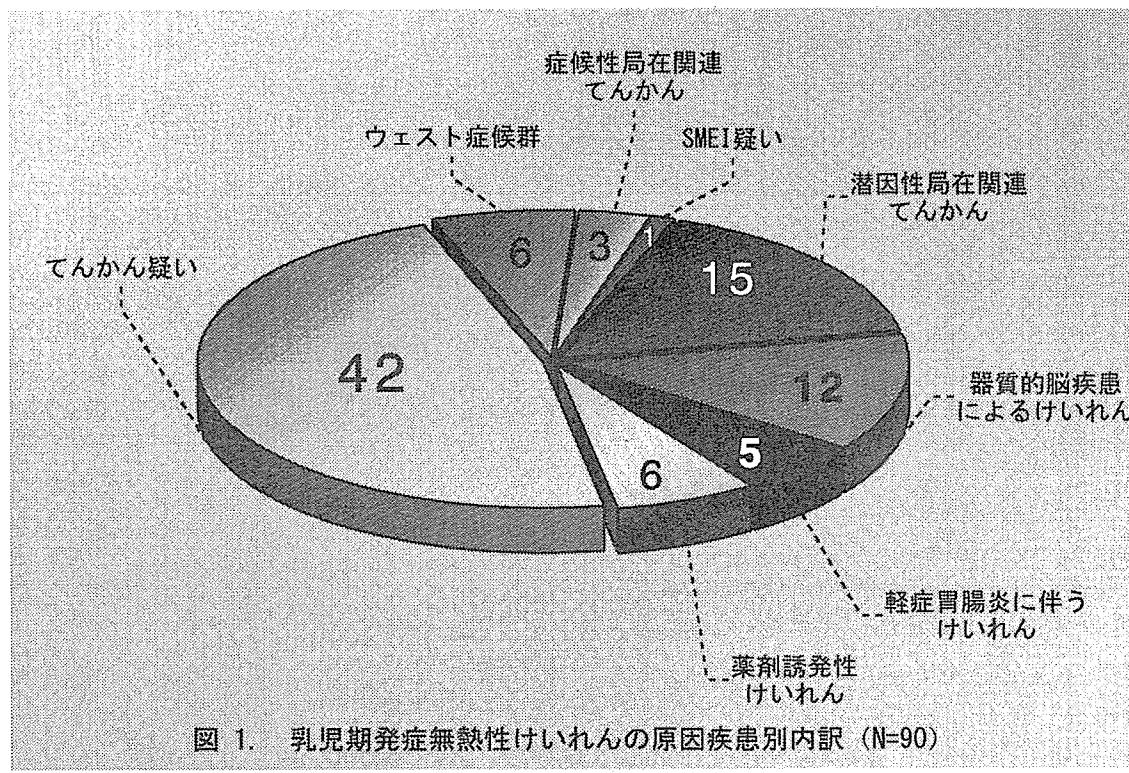


図1. 乳児期発症無熱性けいれんの原因疾患別内訳 (N=90)

(1歳) 未満、即ち乳児期の発症例である。そのなかで1歳までにてんかんとの診断が確定していない無熱性けいれん既往児を確定診断例と同様に扱ってよいかどうかについては検討の余地があるものと考えられる。

今回の自験例の分析の結果、乳児期発症無熱性けいれんではてんかんとの診断に至らず疑いに止まったまま麻疹ワクチン接種可能時期を迎える「てんかん疑い例」が全体の約半数に上ることが明らかとなった。またその過半数は良性乳児けいれんに含まれることが示された。それ以外の「てんかん疑い例」も発作予後は良好で、かなりの割合が乳児期発症の予後のよい部分てんかんである良性乳児部分てんかん⁷⁾の範疇に入っていくものと推測される。

以上から「てんかん疑い例」についても「コントロール良好なてんかんあるいは非けいれん発作に終始するてんかんの接種指針4-1-2)」(最終発作から2-3ヵ月程度経過し、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)を適用してよいと考えられる。今後この点について前方視的調査も加え検討していく予定である。

文 献

- 1) 坂内優子. 良性乳児けいれん(福山)の臨床的・脳波学的・遺伝学的研究. 東女医大誌, 1997; 67: 111-128.
- 2) 永井利三郎. けいれん性疾患の予防接種. 児臨床, 2005; 58: 1491-1499.
- 3) 粟屋 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, 2006; 47: 363-370.
- 4) 伊予田邦明. 热性けいれんを既往に有する小児に対する予防接種の前方視的研究—広島県でのアンケート調査の結果から. 日本小児科医会報, 2004; 58: 105-108.
- 5) 田辺卓也 他. 乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)症例のワクチン接種基準. 脳と発達, 2004; 58: 105-108.
- 6) 粟原まな. 重症心身障害児に対する予防接種. 特集 ワクチンのすべて, III, ハイリスク者への接種. 児診療, 2004; 67: 1971-1975.
- 7) 奥村彰久. 良性乳児部分てんかん. 臨床脳波, 2006; 48: 391-397.

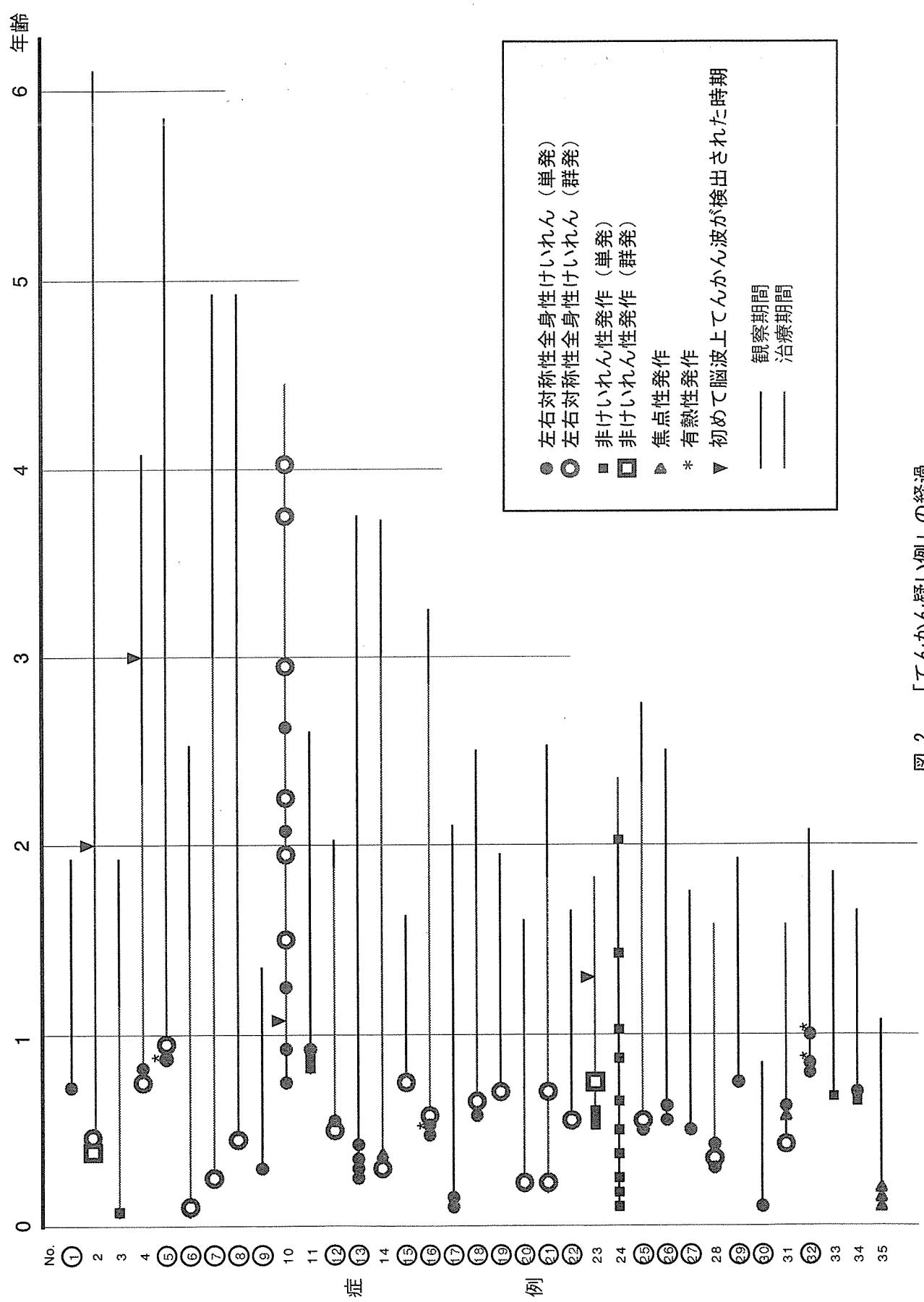


図 2. 「てんかん疑い例」の経過

小児急性けいれんの有効初期家庭治療法に関する検討 —抱水クロラール注腸キットの有用性に関する検討案—

皆川 公夫、渡邊 年秀（北海道立小児総合保健センター小児科）

1. はじめに

重症心身障害児、てんかん患児に対して予防接種を行った際の副反応としてけいれんが生じる場合がある。したがって、このような急性けいれんに対する対応として家庭における有効なけいれん治療が求められる。

今回、筆者らは日本における小児急性けいれんの初期家庭治療法に関する問題点、現状を分析し、今後の初期家庭治療法として、抱水クロラール注腸キットの有用性の検討が必要と考え、その検討案を作成した。

2. 急性けいれんに対する初期家庭治療の問題点

- 1) けいれんは 5~10 分以上遷延すると自然消失しにくくなる
- 2) けいれん持続時間が長いほど治療に対する反応が悪くなる
- 3) けいれんが 5 分以上持続するときは家庭において初期治療を開始する
- 4) 家庭での初期治療として、速効性、安全性、強力性・有効性を兼ね備えた治療法が必要である

3. 現在初期家庭治療に使用できる方法

- 1) 内服 : diazepam (DZP)、PB、CBZ (胃腸炎関連けいれんに対して)
 - 2) 坐剤 : DZP、PB、chloral hydrate(CH)、bromazepam
 - 3) 注腸 : DZP、CH、midazolam (MDL)
 - 4) 点鼻 : MDL
 - 5) 頰粘膜 : MDL
- ・内服と坐剤は安全性はあるが、速効性と強力性に劣る
 - ・注腸は坐剤より速効性に優る
 - ・商品化されたものは CH のみ、DZP と MDL は適応外投与と向精神薬のしばりがある
 - ・MDL の点鼻と頰粘膜投与は速効性、安全性、強力性を有するが、適応外投与と向精神薬のしばりがある

4. DZP 経口投与時の薬物動態¹⁾

投与量 0.5mg/kg で Cmax 590.4ng/ml、tmax 1.00hr

けいれん抑制維持濃度下域 (150-350ng/ml) 到達時間 5 分、維持時間 8 時間

熱性けいれんの再発予防に坐剤同様有効である

5. DZP 坐剤投与時の薬物動態²⁾

投与量 0.5mg/kg で Cmax 378.5ng/ml、tmax 1.54hr

けいれん抑制維持濃度下域 (150-350ng/ml) 到達時間 15 分、維持時間 8 時間

DZP 坐剤の臨床効果

- 1) 热性けいれんの再発予防に有効である
- 2) てんかん発作の頻発時や遷延時に一部有効である
- 3) 効果発現まで 15 分くらいかかるため、速効性に劣る
- 4) 0.5mg/kg の投与量では急性けいれんを頓挫させる強力性に乏しい

6. DZP 注腸時の薬物動態³⁾

投与量 0.5mg/kg で Cmax 506.0ng/ml、tmax 0.25hr

けいれん抑制維持濃度下域 (150-350ng/ml) 到達時間 5 分以内、維持時間 4 時間

けいれん抑制濃度 (400-500ng/ml 以上) 到達時間 5 分、1 mg/kg で 800ng/ml

DZP 注腸の臨床効果

- 1) 効果発現が約 5 分で、比較的速効性である
- 2) 投与量が適切であれば、急性けいれんの頓挫に有効である（強力性に優れる）
- 3) 商品化されていない
- 4) 院内製剤化が可能な施設では使用できる
- 5) 適応外使用の問題がある

7. DZP 坐剤と注腸の比較³⁾

Cmax : 坐剤 378.5ng/ml、注腸 506.0ng/ml
Tmax : 坐剤 1.54hr、注腸 0.25hr (p < 0.01)

8. MDL の臨床効果

- 1) 筋注、注腸、点鼻、頬粘膜投与とも速効性、強力性、安全性に優れる
- 2) 家庭では点鼻と頬粘膜投与が利便性に優る
- 3) 適応外使用の問題と向精神薬のしばりがある

9. Chloral hydrate (CH)

- 1) 催眠、鎮静、抗けいれん作用を有する
- 2) 1980 年 2 月 1 日 CH 坐剤発売
ゼラチンアレルギーの問題
速効性と強力性に問題あり
- 3) 2006 年 8 月 CH 注腸用キット発売
CH 500mg 含有
ゼラチン含有なし
唯一家庭で使用可能な注腸キット
速効性と強力性が期待できる
臨床治験成績がない

10. CH の薬理

- 1) CH は大脳皮質に作用し、抗けいれん作用をあらわす
- 2) CH は体内で trichloroethanol (TCE) に変化し、これが活性物質として中枢抑制作用を示すが、CH 自身にも中枢抑制作用があり、投与直後は CH、その後の作用は TCE によるとされている
- 3) けいれん抑制に対する有効血中濃度は規定されていない

11. CH 坐剤、注腸キットの薬理 (図 1)⁴⁾

12. CH・TCE 血中濃度測定法

- 1) ECD ガスクロマトグラフィーによる測定
- 2) 必要検体量：血液 1ml (CH・TCE 両者測定)
- 3) 保存方法：採血後直ちに遠心分離し、血漿を採取し、-20°C 以下で凍結保存するが、安全性は 32 日間までしか保証されない

13. CH 注腸キットの問題点

- 1) 有効性・安全性・至適投与量などに関する実際の臨床治験成績がない
- 2) 急性けいれんを頓挫させるのにどの程度有用か？
- 3) 速効性、強力性、安全性についての臨床的検討を要する

14. CH 注腸の有用性に関する検討案

- 1) 調査対象：けいれんが 5 分以上遷延するかあるいはけいれんが生じた時点でその後も遷延することが予測される急性けいれんに対してけいれんを頓挫させる目的で CH 注腸を行った症例

2) 投与方法 : エスクレ注腸用キットを使用し、1回投与量は 50mg/kg を基準とする
再発した場合に追加投与するかどうかと追加投与量は担当医の判断にゆだねる

15. 症例シート記入項目

1 患者番号（通し番号）	16 注腸前治療
2 班員名	17 初回投与量 (mg/kg)
3 記入者名	18 実際投与量 (mg)
4 記入日（西暦）	19 効果（消失、無効、その他）
5 施設名	20 消失までの時間（分）
6 患者生年月日（西暦）	21 再発の有無
7 性別	22 再発時間（注腸後）
8 年齢（月齢）	23 再発時の再投与の有無
9 体重（整数表示）	24 追加投与量 (mg/kg)
10 注腸日（西暦）	25 総投与量 (mg/kg)
11 場所（家庭、病院）	26 実際総投与量 (mg)
12 基礎疾患	27 有害事象
13 てんかん分類	28 処置内容
14 けいれん誘因	29 因果関係の有無
15 発作型	30 有用性判定

有用性の判定基準

きわめて有用：けいれん消失 + 有害事象なしまたは軽度で対処不要

有用：けいれん消失（再発ふくむ）+ 有害事象軽度で何らかの対処要

やや有用：けいれん消失 + 重篤な有害事象（呼吸停止、ショックなど）

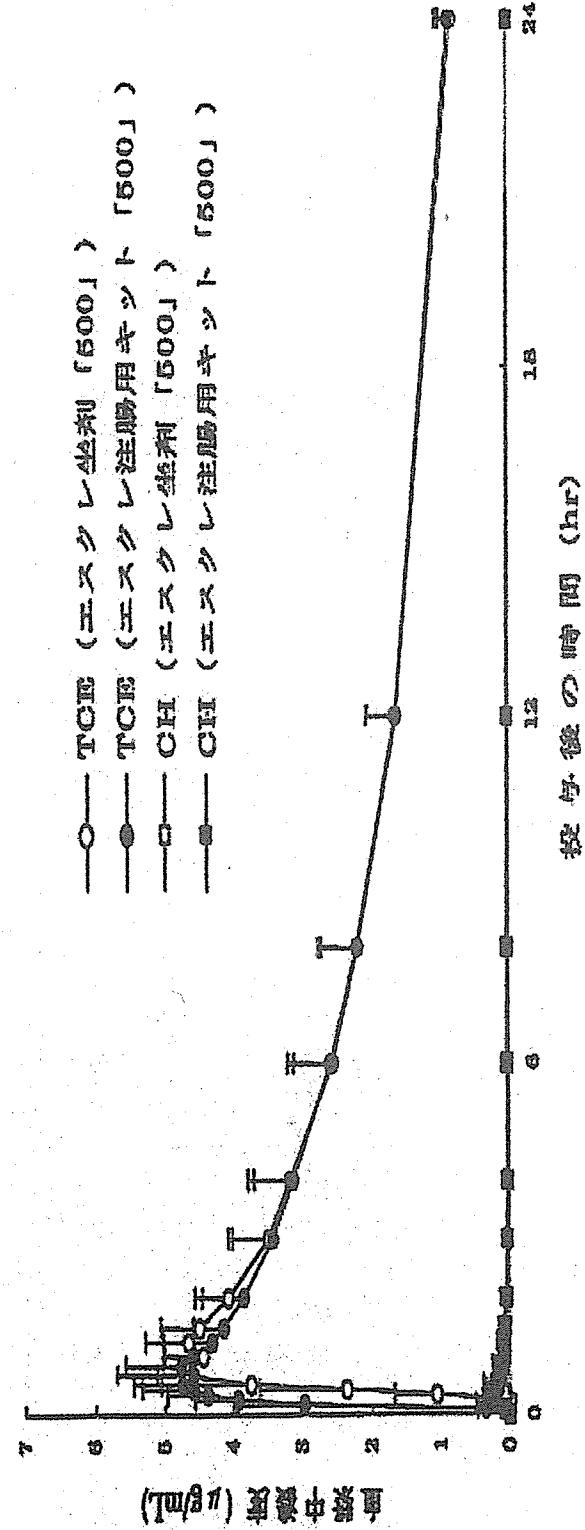
有用性なし：無効

悪化：無効 + 重篤な有害事象

判定困難：

文 献

- 1) 皆川公夫、水野 諭、白井宏幸、三浦寿男. ジアゼパムシロップ発熱時間歇投与による熱性けいれんの再発予防効果に関する薬物動態学的検討. 脳と発達 1985;17:162-167.
- 2) Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile convulsions. Brain Dev 1986;8:53-59.
- 3) 皆川公夫、三浦寿男. 乳幼児の diazepam 直腸内投与法に関する臨床薬理学的検討. 日小誌 1984;88:1469-1476.
- 4) 医薬品インタビューフォーム：エスクレ注腸用キット「500」



健常成人男子に投与時の未変化体及び
トリクロルエタノールの薬物動力学

	Cmax (μ g/ml)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μ g · hr/ml)
エスクレ注腸用 キット「500」	CH 5.07 ± 0.19	0.18 ± 0.03	—	0.60 ± 0.24
TCE	CH 5.07 ± 0.41	0.65 ± 0.23	11.8 ± 1.8	47.91 ± 9.58
エスクレ坐剤 「500」	CH 5.19 ± 0.79	0.54 ± 0.17	—	0.45 ± 0.10
TCE	CH 5.19 ± 0.79	0.96 ± 0.34	11.5 ± 1.0	46.75 ± 9.12

—: 計出できず

(平均値±標準偏差、n=6)

図1 CH坐剤、注腸キットの薬理

重症心身障害児者におけるインフルエンザワクチンの接種前後のてんかん発作および脳波変化について（第2報）

小西 徹（長岡療育園小児科）

山崎佐和子（長岡療育園小児科・新潟市民病院小児科）

山谷 美和（長岡療育園小児科・富山大学医学部小児科）

[目的]

重症心身障害児者（重症児者）におけるインフルエンザワクチン（Infl-V）前後のてんかん発作頻度および脳波変化について後方視的（H14～16年度），前方視的（H17年度）に検討してきた。その結果、①てんかん発作頻度：5.9%の症例で延べ接種回数の1.5%で発作頻度の有意な増加を認めた。②脳波突発性異常波：後方視的14.3%，前方視的13.3%で突発性異常波の増加または悪化を認めた。今回、Infl-V接種によるてんかん増悪例の臨床特徴・背景因子を調査し、非増悪例との対比を行うことで、Infl-V接種に伴う危険因子または接種に関わる注意事項について検討した。

[対象・方法]

当園の入所者140名中のてんかんを合併している85名（60.7%）を対象とした。男45名，女45名、調査時年齢は9.0～70.8歳（平均40.3歳）、大島分類1：38名，2-4：24名，5：16名，10：7名である。今回の検討は、H14～17年でのInfl-V接種後のてんかん発作増加例5名、脳波所見悪化例7名（重複例なし）について、以下の如く背景因子およびてんかん病態を調査し、非増悪例と対比した。

- 1) 背景因子：調査時年齢、性別、障害重症度（大島分類）、脳器質性疾患の種類・程度、合併症の有無・程度、その他
- 2) てんかん病態：てんかん発症年齢、てんかん症候群、年齢に伴う変容、調査時の主発作型、Infl-V接種前の発作頻度、その他

[結果]

てんかん発作増加例

- 1) 背景因子：調査時年齢は22.6～55.7歳（平均35.3）で全対象に比して若干低年齢である。性差はなし。大島分類1：3名，2：1名，10：1名で差はなし。周産期障害3名、先天代謝異常1名、原因不明1名で周産期障害がやや目立つ。合併症は非増加例と明らかに差がない。以上より、背景因子に特徴的な所見はなかった。
- 2) てんかん病態：殆どが乳幼児期発症で非増加例と同様である。症候性局在関連性てんかん4名、LGS1名で局在関連性てんかんが多く、且つ前頭葉起始の発作が3名を占めた。接種前の発作頻度は月単位以下が4名で、日単位が1名であり、発作が多いから増加するとは言えない。以上より、てんかん症候群以外で特徴的な所見はなかった。

重症心身障害児施設における麻疹ウイルス抗体価と 麻疹感染免疫に関する一考察

町田 裕一、田中 宏子、山本 順子、矢野 ヨシ、矢野 亨（希望の家療育病院）

まとめ

一重症心身障害児施設入所者（入所者120名）について、測定し得た血清麻疹中和抗体（NA）、血球凝集阻止抗体（HI）、酵素免疫法 IgG-EIA抗体（EIA）を同時にセットとして調べ、その相互の関係について検討したところ以下のようない結果を得た。

1) NA、HIいずれの抗体価もIgG-EIA抗体価と相互に正の相関関係がみられた。

2) 入所者中検査し得た110例のNA抗体価とEIA抗体価の相関図において、EIA抗体価10以上を陽性とすると、EIA陽性域にNAの感染防御抗体価4倍以上を示す84例中79例（94.0%）が含まれた。NA抗体4倍以上でEIA抗体陰性例は5例あったが、そのうち1例は8倍陽性、他の4例は4倍と低値陽性例であった。この事実は、感染防御レベルのNA抗体を保有している例の大多数は、EIA値10以上であることがわかった。一方NA抗体価4倍未満の陰性例は26例あったが、17例（65.4%）がEIA抗体陰性であった。

また当施設には明らかに麻疹罹患歴、ワクチン歴いずれもないものが3例いたが、いずれもNA、HI、EIA抗体は、それぞれ4倍未満、8倍未満、10未満であった。

3) NAが4倍、HIが8倍などの低値陽性ないしは陰性でEIAが10以上を示す例が9例存在した。これらの例には麻疹罹患歴、ワクチン接種歴の明白なものが4例含まれており、このことからEIAは麻疹罹患歴、ないしはワクチン接種歴の判定など疫学的調査に役立つと思われる。ただしNA、HI陰性EIA陽性例の麻疹感染防御能については、更なる検討が必要であろう。

4) 麻疹罹患歴のある症例では、罹患後ほぼ20年経過しても7例中6例がNA抗体価が感染防御レベル4倍以上に達していた。EIA抗体価も6例が陽性であった。

5) 麻疹罹患歴、ワクチン接種歴の不明なものが多い40歳過ぎの年長重症心身障害入所者のNA抗体価は、ほぼ80%が感染防御レベル4倍以上を保有していた。

EIA抗体もほぼ80%が陽性であった。しかしHI抗体価の陽性者は60%に満たなかった。

はじめに

麻疹は感染力が強くかつ症状も重篤であるのでその予防対策としての予防接種は重要である。麻疹ワクチンは優れたワクチンである。しかし副反応も被接種者の20%ほどに発熱がみられ、てんかんを有するものが多く（施設入所者の60-70%）重症心身障害児（者）（以下重障児（者）と略す）では慎重な対応が求められ、接種の必要性が高いものの接種率も低い¹⁾。平成14年度の日本重症児福社会加入101施設へのアンケート調査では接種対象年齢を超過した90ヶ月令から20歳未満者は

1064例おり、そのうち接種済みは49.7%にすぎなかつた²⁾。また特に40歳過ぎの入所者については、麻疹罹患歴、ワクチン接種歴が不明なものが多い。我々は平成17年度に施設入所者の抗麻疹抗体の面から免疫状態を検討した³⁾。

今回は血清麻疹中和抗体（NA）、赤血球凝集阻止反応抗体（HI）、酵素抗体法（抗麻疹IgG-EIA）（EIA）との関係を、特にNAとEIAとの関係を中心に検討した。

対象と方法

重症心身障害児施設希望の家療育病院入所中の120名を対象とした。男性59名、女性61名、平均年齢は全体で34.3歳、男性34.7歳、女性34.0歳、最年少5歳、最高年齢71歳である（平成18年10月1日現在）。

麻疹罹患歴、麻疹ワクチン罹患歴は本院のカルテ、母子手帳などで確認した。一部保護者の聞き取りによる確認もあるが、この例はその旨を記載した。

入所者は抗てんかん薬服用など薬剤常用者が多いなどの理由で年に1-3回程度の定期血液検査を施行しているので、その際の余分の血清を中心にNA、HI、EIA3種の抗体価をセットにして測定した（三菱バイオケミカル）。

結果

- 1) EIAとNA、HI抗体価との間には正の相関が見られた（図1、図2）。
- 2) 入所者中検査し得た110のNA抗体価とEIA抗体価の相関図において、NAの感染防御抗体価を4倍以上を陽性、EIA抗体価を10以上陽性と設定すると、NA抗体価4倍以上の84例中79例（94.0%）がEIA抗体陽性となった。NA抗体価4倍以上でEIA抗体価の陰性例は5例あり、そのうち1例は8倍陽性、他の4例は4倍陽性といずれも低値陽性例であった。NA抗体価4倍未満の陰性例は26例あったが、17例（65.4%）がEIA抗体陰性、9例（36.4%）は陽性であった（表1）。この事実は、EIA値10以上はほぼ感染防御レベルのNA抗体を保有していることを示している。

また当施設には明らかに麻疹罹患歴、ワクチン歴がいづれもない例が3例いたが、いづれもNA、HI、EIA抗体は、それぞれ4倍未満、8倍未満、10未満であった（表2）。

NAで陰性と判定された例の多くはEIAも低値を示したが、NA陰性例の中にEIA高値のものがみられた。一方でEIA低値でNA、HIが高値を示すものはなかった（図1、図2、表1）。

3) NA、HI抗体価が低値または陰性でEIAが高値を示す例が8例存在した。これらの中の2例は、施設内で麻疹罹患例および「家族が罹患歴あり」と証言している例の各1例である。この2例はNA、HI抗体いづれも陰性のためワクチン接種をしたがNA、HIいづれも抗体陽性化しなかつた。また2例は家族の証言で罹患歴がなく施設でワクチン接種をした例、4例は麻疹罹患歴ワクチン接種歴いづれも不明の例であった。またNA、HI高値陽性でEIA陰性例はなかった。

4) 施設内で麻疹罹患した7例は罹患後ほぼ20年の経過で7例中6例がNA抗体価が感染防御レベル4倍以上（3例は4倍と低値であったが）に達していた。EIA抗体価も6例が陽性であった（表2）。これらの症例の2例はHI抗体陰性のため

ワクチン接種をしたが、1例は接種2年1ヶ月後にNA4倍陽性、HI抗体価は8倍未満（陰性）、EIA抗体価12.4と低値ながら陽性、他の1例はワクチン接種1年1ヶ月後にNA、HI抗体価いずれも陰性でEIAのみ28.4を示した。つまりNA、HI抗体の陰性ないしは十分な上昇が見られない例でも、EIAが明瞭に上昇する傾向が見られた。

5) 麻疹罹患歴不明、ワクチン接種歴のないものが多い40歳過ぎの年長重症心身障害入所者は、ほぼ80%が感染防御レベルであるNA抗体価4倍以上を保有していた。EIA抗体もほぼ80%が陽性であった。しかしHI抗体価の陽性者は50%に満たなかった（表3）。

考察

重症心身障害児施設では、特に40歳を越えた年齢層の麻疹罹患歴は不明の例が多い。今回の調査で我々の施設で40歳過ぎの重症心身障害者のほぼ80%が、NA、EIA抗体を保有していることが示された。昭和59年の施設内流行があつたが、その際の流行は3病棟ある内の特定の1病棟以外に拡大することがなかつた事、今日40歳以上の入所者の多くは別病棟にいた事、当時の記録などからその後施設内全棟（3病棟）に麻疹の発症例はなかつた事、当時の年齢を考慮すると麻疹ワクチン株接種歴は殆どないなどを考慮すると、入所者40歳過ぎのかなりの入所者は当施設入所前に自然麻疹に罹患していた事が示唆される。

この様な状況下で、昭和59年に罹患して現在も入所している数名の症例を翻つて調べると、20年以上経過しても多くの者がNA抗体を保有していたが、NA、HIが低値陽性または陰性でEIA抗体のみ高値陽性例や、更に麻疹ワクチン接種してもNA、HIの上昇が見られずEIA抗体のみが高値を示す例などがみられた。これは麻疹ウイルスのHI、NA抗原に対するnon-or low responderの問題や麻疹抗体のavidityと関係があると思われるが^{4, 5)}、EIA抗体陽性は過去に於ける麻疹や麻疹ワクチンウイルスへの接触の証拠と考えるべきであり、EIA値は過去における麻疹ウイルスの接触歴を知るのに有力な判定手段であると考えたい。

ただしNA、HI陰性、IgG-EIA抗体陽性例の麻疹感染防御能については更なる検討が必要である。齊加らも麻疹の感染防御能は中和抗体のみではないことに言及し、EIA抗体の麻疹感染発症に関わる意義について検討が必要であると考察している⁵⁾。

今日の予防接種ガイドラインによれば、重症心身障害児への予防接種は以下の条件で接種を認めている。すなわち全身状態が安定し、てんかんの発作があつても発作の状況が安定していれば、また接種対象年齢が過ぎていても主治医または接種医が接種の有用性を大と認めれば、現行ワクチンを個別接種で行っても良い。この際事前に本人ないしは保護者への十分な informed consent がなされなくてはならない⁶⁾。しかし重障児（者）の多くはてんかんを有し、体温が不安定で異常高温、異常低温を示すもの、呼吸嚥下障害などから急性感染症を繰り返すものなど接種が躊躇される場面も少なくない。麻疹は罹患中あるいは罹患後も数ヶ月間は免疫状態の低下する事は古くから知られており、麻疹罹患1ヶ月以内の予防接種が禁止され、結核の発症率の上昇⁷⁾、陽性ツベルクリン反応の一過性の減弱ないしは陰性化が言われ

ていたが⁸⁾、岡田はそれを免疫学的に実証し⁹⁾、さらに麻疹ワクチン接種後も免疫能が低下すると報告している^{9)、10)}。麻疹ワクチン接種は積極的に接種したいが、その功罪を考慮しながら慎重に実施したい。

文献

- 1) 町田裕一、田中宏子、引間昭夫、橋本省三、井林敏枝、矢野ヨシ、矢野享：重症心身障害児施設における予防接種の現状について、厚生科学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 p 206-216
- 2) 町田裕一、田中宏子、引間昭夫、矢野ヨシ、矢野享：重症心身障害児施設における麻疹ワクチン接種状況について、厚生科学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14年度研究報告書 p 285-289
- 3) 町田裕一、引間昭夫、田中宏子、矢野ヨシ、矢野享：一重症心身障害児施設における麻疹抗体の保有状況と抗麻疹IgG-EIA抗体の意義についての一考察。
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
(財) 予防接種リサーチセンター 平成17年度研究報告書 p 16-19
- 4) 岡田晴恵：成人麻疹。総合臨床 2003; 52 (増刊) p 884-889
- 5) 斎加静子、鈴木一義、一戸貞人：麻疹ワクチン接種後抗体の推移—ゼラチン凝集（PA）抗体、血球凝集抑制（HI）抗体及びIgG—avidityの推移の比較—..
感染症学雑誌 2003; 77(10) p 809-814
- 6) 加藤達夫他：予防接種要注意者の考え方、予防接種ガイドライン（2006年3月改訂） p 50 予防接種リサーチセンター予防接種ガイドライン等検討委員会
- 7) Holt, L. Emett, Rustin MacIntosh : Tuberculosis p1331 . Pediatrics ,
Appleton-Century-Crofts Inc.
- 8) Committee on Infectious Diseases : Tuberculosis p 678 ,
Red Book 27th e d . American Academy of Pediatrics
- 9) 岡田晴恵：麻疹の病態とワクチン接種。 臨床とウイルス 2003; 31(1) 19-29
- 10) 栗原まな、中江陽一郎、小萩沢利孝、衛藤義勝、岡田晴恵、田代眞人：日本小児科学会雑誌。 2004; 108(11) p 1372-1378

図1 IgG-EIA と HI 抗体価 (全病棟)

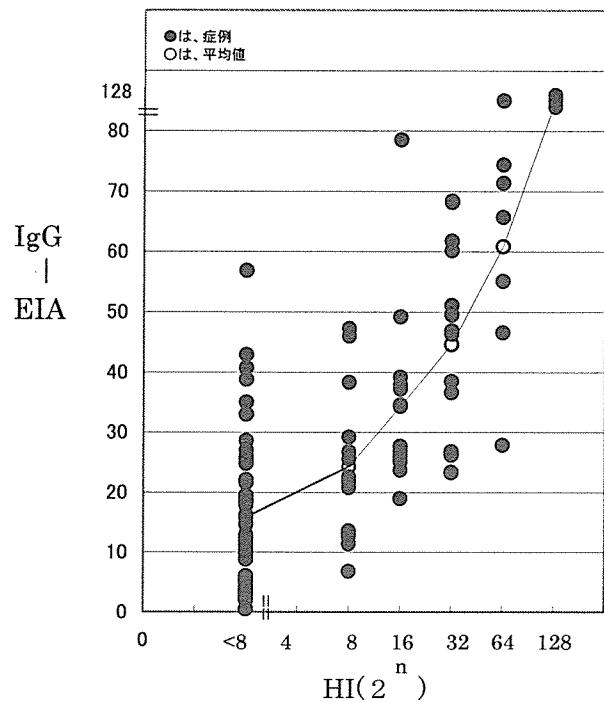
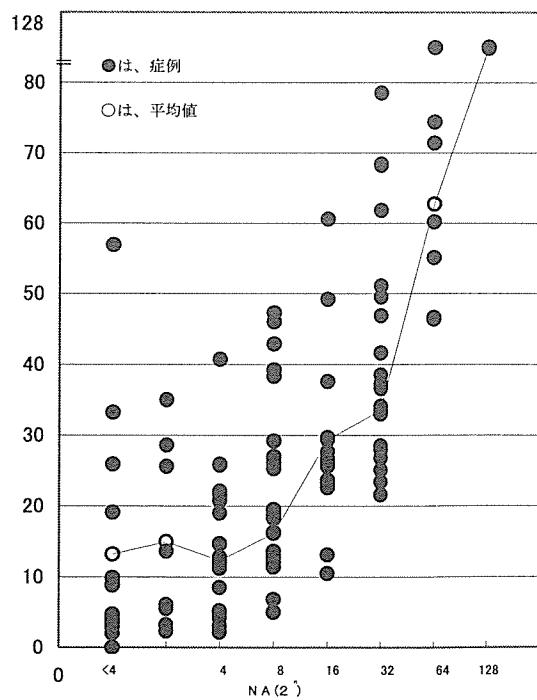


図2 IgG-EIA と NA 抗体価(全病棟)



(表1)

NA と IgG-EIA 抗体値との関係

	NA		計
	<4	4≤	
IgG-EIA <10	17	5	22
IgG-EIA 10≤	9	79	88
計	26	84	110

p<0.003 数字は症例数

(表2)

麻疹罹患、ワクチン接種歴と抗麻疹 NA.HI.EIA 抗体との関係

	例数	抗体陽性例		
		NA 陽性	HI 陽性	EIA 陽性
麻疹罹患歴あり	7	6 (85.7)	4 (57.1)	7 (100)
麻疹ワクチン歴あり	18	11 (73.7)	7 (38.9)	15 (83.3)
麻疹罹患歴なし 麻疹ワクチン罹患歴なし	3	0	0	0

()内の数字は陽性率(%)

(表3)

40才以上の入所者の NA と EIA の保有状況

	NA	IgG-EIA
陽性	33 (80.5)	32 (78.0)
陰性	8	9
計	41	41

()内の数字は陽性率(%)

欧米の熱性けいれん、てんかん、重障児に対する ワクチン接種状況と基準（最終改訂）

田中 敏博（トロント小児病院／トロント大学臨床薬理学部門）

1. はじめに

標記のテーマに関して、トロント小児病院に留学している立場で、接触可能な医療関係者からの聴取および Website での探索を主な情報源として、調査を行なってきた。ワクチンを取り巻く各国・地域の事情が様々であり、言語・文化の相違はもちろんのこと、その背景の理解がまず求められる状況であるが、収集し得た限りの情報を整理して報告する。

2. 各国の状況

- 1) アメリカ（アメリカで小児科レジデント研修中の日本人医師、アメリカ小児科学会専門医の日本人医師、アメリカで神経科のスタッフとなっている日本人医師、当部門のフェローのアメリカ人医師等より聴取）

「ワクチン接種による合併症発生のリスクが高く、慎重であるべきと考えられる」状況として議論になるのは、細胞性免疫不全の児に対する生ワクチンや、神経学的疾患が疑われる患者に対する百日咳ワクチン等である。後者の場合も、問題となるのは進行性で診断がついていない場合のみとされる。例を挙げると、軽微な精神運動発達遅滞のある乳幼児などの場合、(小児)神経内科医による評価がなされて進行性の神経学的疾患が除外されるまでは DTaP の代わりに DT を接種しておき、診断が確定するかあるいは状態が充分に落ち着いて (小児) 神経科内医から許可が出た段階で aP を含むワクチンの接種に入っていく、といった方法も一部ではとられているとのことである。

現病歴・家族歴などから明らかに熱性けいれんと判断できる症例や、発作がよくコントロールされた状態にあるてんかんの症例では、上記と同様に進行性の神経学的疾患が除外されるため、百日咳ワクチンを接種すべきとされる。

ワクチン接種に際して、通常、熱性けいれんの既往のある児が特別扱いされることはない。また脳性麻痺等の重度心身障害児では、罹患の発見が遅れやすく、呼吸機能予備力や水分保持能力も低いこと等を原因として、様々な感染症が重症化しやすいことから、より積極的にワクチン接種を勧めるべき対象とみなされる。

熱性けいれん、てんかん、重度心身障害児に対するワクチン接種のためのガイドラインは、特別には策定されていない。

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の general recommendations (2006 年 12 月 1 日更新、<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5515.pdf>) の 9 ページからの