

千葉県における小児インフルエンザ菌髄膜炎の罹患率 (2003-2004) とワクチン導入に向けての課題

上原すゝ子 (千葉大学 埼玉医科大学小児科)

石和田稔彦 (千葉大学院医学研究院小児病態学)

【はじめに】インフルエンザ菌 b 型 (Hi b) は、小児の細菌性髄膜炎の原因菌として過半数を占めており、Hib conjugate vaccine の導入されている米国などでは Hib 髄膜炎は導入前の 1/100 以下に激減した。われわれは 20 年来本ワクチンの導入を提唱し、Hi (b) 感染症の実態調査を実施してきたが、いまだに未導入である。例外的なわが国の実態を千葉県の疫学調査を通して把握し、導入に向けての課題を提示したい。

【調査方法】血液、髄液など無菌部位から Hi が検出された小児 Hi 髄膜炎を含む Hi 全身感染症症例について、千葉県下で上記疾患の診断および治療の可能な小児科入院施設 35 に調査票を送付した。調査内容は Hi 全身感染症患者の年齢・性別、病型・基礎疾患・合併症、Hi の検出部位・血清型別・薬剤感受性・ β -lactamase 産生能、投与抗菌薬、予後などである。今回の調査期間は 2003 年 1 月から 2004 年 12 月までの 2 年間である。

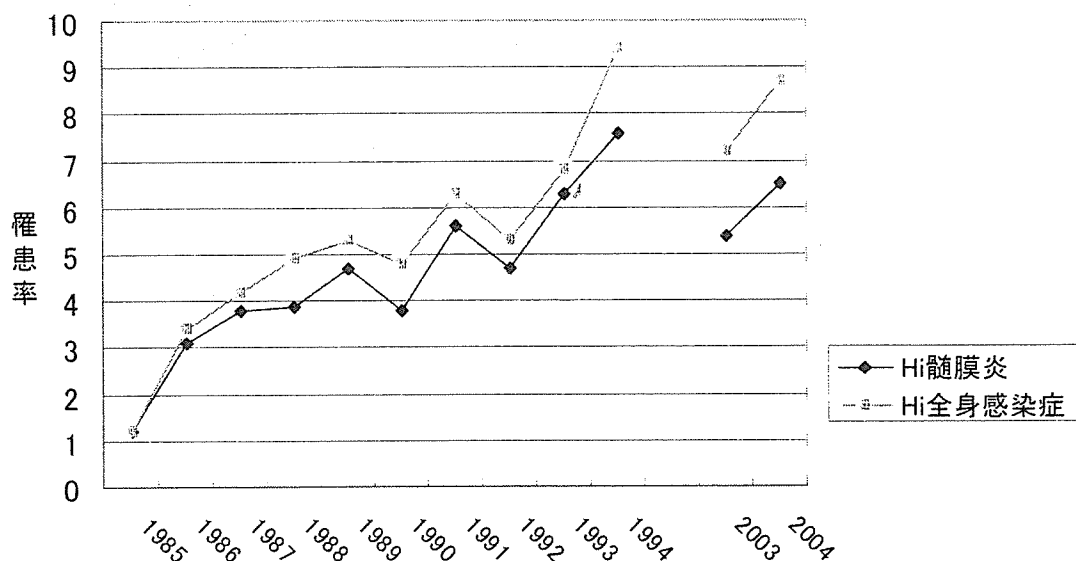
【調査結果】上記の調査票を送付した千葉県下の小児入院施設 35 のうち現在までに 31 施設 (回収率 88.6%) から回答が得られた。2003 年には Hi 髄膜炎は 16 例、血液など無菌部位から Hi が検出された肺炎 2 例、喉頭蓋炎 2 例、蜂窩織炎 1 例を含む Hi 全身感染症は計 20 例、2004 年には Hi 髄膜炎 18 例、肺炎 1 例、喉頭蓋炎 1 例、敗血症 2 例、蜂窩織炎 2 例を含む全身感染症は計 24 例であった。髄膜炎 1 例以外は全例 5 歳未満であった。

Hi 髄膜炎ならびに Hi 全身感染症の罹患率：5 歳未満の人口 (2003 年 278,280、2004 年 276,108) 10 万当りの罹患率は、Hi 髄膜炎では 2003 年、2004 年に 5.4、6.5、Hi 全身感染症全体ではそれぞれ 7.2、8.7 であり、1993 年、1994 年の罹患率と大差はない(図 1)。

検出された Hi の血清型別では、b 型が 34 例中 10 (30%) に過ぎず、他は未検または未記載であった。 β -lactamase 産生 Hi4 株では MIC>16 μ g/mL であったが CTRX の選択で治癒していた。死亡例はなく、四肢麻痺、痙攣、硬膜下貯留以外に問題はなかった。

【考察】Hi の多剤耐性化が進んでいるが、2003 年、2004 年の千葉県 Hi 髄膜炎罹患率 (5 歳未満) は 10 年前に比して増加傾向ははない。Hi の血清型別は 30% 程度しか実施されていなかった。千葉県では以前に髄膜炎では b 型が 97% (中村ら)、あるいは 100% (黒木ら) であり、一般に 95% 以上が b 型とされてきた。ワクチン導入後に vaccine failure か否かの判定に b 型かどうかは必須であることを認識せねばならない。この調査と同時に実施中の Hi 全身感染症疫学の全国調査 (小児科専門医研修施設対象) でも血清型別の実施率向上が痛感されている。

今回の千葉県の調査では Hi 全身感染症に死亡例はなかった。幸い電撃型がなく、ABPC 耐性菌 (BLPAR, BLNAR, BLPACR 株) に対する抗菌薬選択も適切であった。CTRX の MIC



千葉県小児インフルエンザ菌(Hi)髄膜炎・全身感染症罹患率 (5歳未満人口10万対)

1985-1994の罹患率は上原：日児誌 100：1693,1996

は2000年来上昇傾向にあるが、今回の症例にCTRX耐性菌はなかった。

しかし千葉県では、過去に裁判例に至った髄膜炎死亡例などで、初診時に診断の困難な例、抗菌薬の間に合わない電撃型髄膜炎死亡例、喉頭蓋炎での死亡例も経験されている。したがって、Hib ワクチンの緊急の導入が切望される。Hib 髄膜炎は至適抗菌薬なしには全例死亡することを1901年以來の症例で痛感してきた。最近のHi高度耐性化から、ワクチン導入の声がようやく高まって来た。Hib ワクチンの導入はWHOの勧めで全世界にわたり、定期接種への勧めがなされているが、未導入国はアジアでも例外的である。わが国ではHib conjugate vaccineの第Ⅲ相臨床治験(代表 富樫武弘)が2002年に終了し、高い免疫原性と特記すべき全身反応のないことが報告された。海外でも本ワクチンに因果関係のあるアナフィラキシーなどの重篤な全身反応は認められていない。現在審査中であるが、何故認可が遅れているか究明すべきであろう。国際会議でもわが国にHib ワクチンの未導入の理由について問われ、とても考えられないことだといわれてきた。その間に死亡例、心身障害を遺す症例が生じている。1日も早い導入が切望される。

【結語】2003年、2004年の千葉県におけるHi髄膜炎・全身感染症の5歳未満人口10万対の罹患率は、10年前と大差はない。米国などHib ワクチン導入国ではHib 髄膜炎が稀な疾患に激減している中で、わが国ではワクチンの恩恵に浴せなかった予後不良児は後を絶たない。本ワクチンの緊急の導入と定期接種を望むとともに、慎重な評価のために、即刻ワクチン導入前からのHib 全身感染症(少なくとも髄膜炎)の全症例報告、Hiの血清型別を義務付ける必要がある。定点観測では無意味である。さもないければ症例がvaccine failureか否か判断出来ず、ワクチンの評価に不安を残すことになるであろう。

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 PAMP 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 時頃発熱に気付き、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℃ 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
起因菌	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)	

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

前川 喜平（神奈川県立保健福祉大学）

栗屋 豊（聖母病院小児科）

松石豊次郎（久留米大学小児科）

伊予田邦昭（広島市民病院小児科）

小倉 英郎、武市 知己（国立病院機構高知病院小児科）

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）

宮津 光伸（名鉄病院予防接種センター）

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）

ハイリスク児へのワクチン接種に関する研究は、数年来、神経とアレルギーの2班に分かれて研究をすすめてきた。

アレルギー班

横田俊平・横浜市大小児科を中心に、国立病院機構福岡病院・岡田賢司、同高知病院・小倉英郎、東京大学・岩田力の協力のもと実施。

今年度は昨年の横浜市に続き、神奈川県藤沢市における、「アレルギー児への予防接種状況調査」を実施、次章に掲載する。

さらに「卵白特異的 IgE RAST スコアによる麻疹、インフルエンザワクチン皮膚テスト反応の検討」を行ったが、予防接種リサーチセンター報告書にゆずる。

神経班は、神経系のハイリスク児として患者数も多い、てんかん、重症心身障害児・者への安全な接種基準、方法策定のための各種検討を行った。

てんかんグループでは、

1. 免疫抑制剤使用後いつから安全なワクチン接種が可能か、前方視的検討を開始した。具体的には West 症候群で ACTH 療法後の免疫学的評価（CD4/CD8 比他）を実施。従来治療後 6 ヶ月後に開始といわれているが、乳児期発症

の疾患の場合、できるだけ早期にワクチンを接種したい。抗体獲得の問題と、生ワクチンなどをあまり早期に接種するとその疾患を発症させないかなどの問題がある。この問題の解明のために前方視的検討を実施、CD4/CD8比はACTH療法後一定期間低下を認めた（永井・松石・山本他）。

2. てんかんの接種基準を作成する際、最も注意を要する乳児重症ミオクロニーてんかんに関する検討は「脳と発達」などに報告した通り、ワクチン接種により自然罹患を防ぐ方が安全であった。さらに接種の際のけいれん対策のためのアンケート調査を実施した（田辺）。結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる。
3. 平成15年秋作成の「予防接種ガイドライン」で推奨されている我々の班作成の「てんかんに対する接種基準」の妥当性検討のため「難治てんかんをもつ小児に対する予防接種実施状況に関する前方視的多施設アンケート調査」を実施、積極的に接種するという我々の基準案は妥当かつ適切と判断された（伊予田）。
4. 「保護者の予防接種への認識に関する質問紙調査」のプレテストを高知県で実施、けいれん発作と予防接種の必要性などを検討した（武市）。結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる。

重症児グループ

1 「一重症心身障害児施設における麻疹 HI 抗体価の保有状況と麻疹ワクチン接種に対する抗体反応について一麻疹の免疫状態判定に於ける HI 抗体価の意義について一」では、HI 抗体陽性率は半数で、しかもワクチン接種後も HI 抗体上昇不良例がみられたが、それらも IgG-EIA 抗体では陽性であった（町田）。

2 「重症心身障害児・者における麻疹予防接種の検討」自然罹患例 12%、ワクチン接種例は 69% で重篤副反応はなかった。麻疹 EIA 抗体価陰性例（12%）などにワクチンを接種し、その前後のサブセット別リンパ球数と麻疹抗体価を測定。抗体価上昇は良好、一方リンパ球数は接種前でも半数例で基準値以下であり、一ヶ月後も半数の患者で回復されていなかったが、著しく減少したケースは無かった。1 例易感染がみられた以外安全に接種できた。（栗原）結果は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる。

3 「重症心身障害病棟におけるインフルエンザワクチン接種方法の検討」

で、インフルエンザの病棟内侵入がない状況下では、1回接種法では接種後抗体価が経年的に低下する可能性が考えられた（小倉）。

他に「麻疹ワクチンの接種率と質の向上をめざして」では、卵アレルギーや熱性けいれん児の接種も愛知県の小児科医は各、86%、97%と高率に接種している実態が報告された（宮津）。

平成16年7月の日本小児神経学会総会の夜間シンポジウムで、「てんかん、重症心身障害児・者への予防接種基準」が取り上げられ、「予防接種ガイドライン」で推奨されている基準について検討された。今後さらにこの基準の全国規模での前方視的検討により、小児神経学会として推薦いただけるような、データをだしていくと共に、重症心身障害児施設に常備し参考になるような、ワクチン接種Q&Aなどを作成予定である。（聖母病院小児科 栗屋 豊）

発表文献

- 1 田辺卓也、栗屋 豊 他 乳児重症ミオクロニーてんかん症例のワクチン接種状況調査 脳と発達 36 ; 318-323, 2004
- 2 伊予田邦昭、岡崎富男他 熱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 脳と発達 35 ; 532-534, 2003
- 3 栗原 まな 重症心身障害児に対する予防接種 小児科診療 67 ; 1971-1975, 2004
- 4 栗原 まな 重症心身障害児（者）における麻疹予防接種の検討 日本小児科学会誌 108 ; 1372-1378, 2004
- 5 栗屋 豊、永井利三郎 夜間シンポジウム報告 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 (3) 掲載予定, 2005
アレルギー班
- 1 菅井和子、志賀綾子他 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 ; 103-114, 2003

てんかん接種基準案による前方視的アンケート調査

－難治てんかんに対する予防接種実施に関する多施設共同調査－

「厚生労働省・予防接種リサーチセンターハイリスク児・者に対する予防接種基準と副反応に関する研究班」(てんかん研究グループ)

伊予田邦昭 (広島市民病院小児科)

永井利三郎 (大阪大学大学院保健学専攻、生命育成看護学講座)

田辺 卓也 (市立枚方市民病院小児科)

山本 克哉 (仙台市立病院小児科)

松石豊次郎 (久留米大学医学部小児科)

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)

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保健福祉学部)

【 はじめに 】

厚生労働省、予防接種リサーチセンター「ワクチンの接種対象と接種方法のあり方に関する研究班：神谷班」の「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)」で作成した「てんかんをもつ小児に対する予防接種基準(最終案)」の妥当性を検証するため、とくに発作後の観察期間の策定が困難な難治てんかんを対象として全国多施設共同による前方視的アンケート調査を行った。

【 対象と方法 】

日本小児神経学会会員(評議員・理事を含む)の所属する全国 42 施設に難治のけいれん発作(月単位以上)をもつ小児に対しての予防接種実施状況の前方視的アンケート調査を郵送により依頼した。

まず、主治医(接種医)に予防接種実施に対しての考え方を伺うため、接種に“適切”と判断する経過観察期間を発作頻度別(日・週・月単位)、ワクチンの種別とけいれん重積症の既往の有無などに分けて質問した。

つぎに患者調査表では発作型、発作頻度区分(日・週・月単位)、てんかん持続期間や重積症の既往の有無を問い、最後に本予防接種実施基準案に基づき、前方視的に施行されたワクチン種別、接種後 1 ヶ月以内に生じた副反応の有無を身体的状況と発作状況に分けて調査した。

調査表が回収できた 21 施設(26 名 of 主治医、回答率 50.0%)、92 名分(総接種件数 199 件、男児 50 名、女児 42 名、平均調査時年齢 7.8 ± 5.5 歳)を対象として解析した。

ワクチン種別内訳は、ポリオ 5 件、BCG 6 件、DPT 29 件、麻疹 33 件、風疹 15 件、日脳 26 件、ムンプス 13 件、水痘 5 件、インフルエンザ 67 件であった。

【 結果 】

1) 主治医(接種医)の接種指針に関するアンケート調査

予防接種実施までの発作観察期間では、日・週単位のもの1～2ヶ月、月単位のものでは2～3ヶ月、重積症後ではそれぞれ2～3ヶ月、3～6ヶ月程度経過を観察するという意見が多かった。また、新規の診断例についてはワクチン接種までに3～6ヶ月程度経過を見るものが多く、約3/4の主治医(接種医)がワクチンの種別により接種期間の変更を行っていた。

2) 対象となったてんかん児の臨床所見(表1)

調査時年齢は日単位群で年長の傾向があったが、逆にてんかん発症年齢は若年発病が多く、てんかん罹病期間も3群のうちでもっとも長かった。また、重積症の既往は日・週単位群で約半数以上と高率で罹病期間も長い傾向があり、月単位群と有意差を認めた。

3) ワクチン接種後の副反応と自然罹患状況(表2)

まず、各ワクチンの平均接種年齢はDPT 5.4歳、麻疹 5.6歳、日脳 7.2歳などと高く、いずれも標準推奨接種年齢を過ぎており、接種年齢とてんかん罹病期間には正の相関が認められた(すべてのワクチンで相関係数 $r = 0.76 \sim 0.98$ 、 $p < .01 \sim .0001$)。つぎに予防接種実施後1ヶ月以内に記載のあった副反応は、身体的副反応14件、発作増悪例3件、計17件/199件(8.5%)に認められた。うち、ワクチンの種別では麻疹11/33件(33.3%)がもっとも多く、次いでDPT2/29件(6.9%)、インフルエンザ4/67件(6.0%)などであったが、身体的副反応は局所反応の3例(DPT2例、インフルエンザ1例)を除き、すべて発熱であった。また発作増悪した3例もインフルエンザワクチン後の1例以外(すべて麻疹ワクチン)は発熱に伴う発作の一時的増悪で外来対応が可能であった。

一方、自然罹患率は水痘、ムンプス、インフルエンザ、麻疹の順に高かったが、そのうち入院を余儀なくされたものは麻疹5/7例(71.4%)、インフルエンザ7/10例(70.0%)、百日咳1例のみで、麻疹5例中2例、インフルエンザ7例中3例がけいれん重積を伴っていたことが注目された。

【 考察 】

厚労省・予防接種リサーチセンター「ハイリスク児・者に対する予防接種基準と副反応に関する研究班(前川・粟屋班)」のてんかん研究グループでは「てんかんをもつ小児への予防接種基準(最終案)」¹⁾を作成し、その妥当性を様々な視点から検討している。

本研究はその一環として、てんかんをもつ小児のうちでもとくにけいれん発作が月単位以上の難治てんかんを対象とした全国多施設共同の前方視的アンケート調査である。

なお、発作が頻回な難治てんかんでは発作後ワクチン接種までの明確な期間策定が困難であるため、主治医(接種医)が実際に個別接種に“適切”と判断する患児の発作状況の把握の仕方や経過観察期間のコンセンサスを得ることも検討に加えた。

まず、主治医(接種医)の予防接種実施指針のアンケート結果では日・週単位群で1～2ヶ月、月単位群で2～3ヶ月、重積症後でもそれぞれ2～3ヶ月、3～6ヶ月程度経過を観察すれば接種可能であるという意見が大半であった。また、新規診断例でも3～6ヶ月程度経過観察すれば接種可能であり、約2/3の担当接種医がワクチン種別による接種期間の変更を行っていた。すなわち、小児神経を専門とする主治医(接種医)が個別に患児の発作状況・全身状態を判断し、細や

かな配慮のもとに接種を施行されていることがうかがわれた(場合によっては接種間隔のみならず接種順序も主治医の判断で変更されていた)。

つぎにワクチン接種後の副反応と自然罹患状況であるが、各種ワクチン接種後 1 ヶ月以内に生じた副反応は計 17 件/199 件(8.5%)で、うち身体的副反応は 14 件/199 件(7.0%)、発作増悪例は 3 件/199 件(1.5%)であった。身体的副反応は局所反応の 3 例を除き、すべて発熱のうち麻疹がもっとも高率(9/14 件、64.3%)であったが、入院を要するものはみられなかった。また、発作増悪例はインフルエンザの 1 例以外は発熱に伴った発作の一時的増加で、外来対応が十分可能であった。これらの成績は従来の後方視的な一般てんかん児に対する発作増悪率の検討、すなわち松田ら(14/131 件、10.7%)²⁾、三牧(12/1,008 件、1.2%)³⁾および寺田ら(6/195 件、3.1%)⁴⁾の報告と比較してもやや高率ぐらいにすぎなかった。その要因として難治てんかんに対する維持療法の改善や接種後の有熱時におけるてんかん発作対処法の進歩(とくに乳児重症ミオクロニーてんかんに対する予防接種実施に関する研究⁵⁾など)あるいはワクチンそのものの改良などが考えられる。

一方、自然罹患率は水痘、ムンプス、インフルエンザ、麻疹の順であったが、入院を余儀なくされた例は麻疹(5 例/7 例、71.4%)、インフルエンザ(7 例/10 例、70.0%)、百日咳 1 例のみで、とくに入院加療を受けた麻疹(2/5 例、40%)、インフルエンザ(3/7 例、43%)ではけいれん重積症を合併していたことが注目された。

なお、全体的に各ワクチン平均接種年齢はいずれも高く(日脳、インフルエンザでは日単位群で月単位群と比べ、より接種年齢が遅延する傾向がみられた)、発作頻度型に関わらず、てんかん罹病期間との正の相関が認められた($r = 0.76 \sim .98$)。したがって、発作が日・週単位の患児においても発作状況を適切な期間観察したのち、時期を逸せずにはワクチン接種の励行が求められる。

以上より、難治てんかんをもつ小児に対しても各種ワクチンは安全に施行できており、本接種基準案は妥当かつ適切と考えられた。向後は自然罹患の際に重症化しやすい麻疹やインフルエンザなどの予防接種を早期かつ適切な年齢と発作後のタイミングで勧奨する必要がある。

【 文献 】

- 1) 厚生省・予防接種リサーチセンター編. 予防接種ガイドライン P36-P37, 2003 年 11 月.
- 2) 松田都、河野親彦、荻野竜也ら. 小児てんかんと予防接種に関する検討
脳と発達 1986; 18 : 119-27.
- 3) 三牧孝至. 小児けいれん性疾患と予防接種 脳と発達 1986; 18 : 114-118.
- 4) 寺田春郎、多屋馨子、宮川広美ら. けいれん性疾患児への予防接種
小児科臨床 2003; 56 : 1015-1022.
- 5) 田辺卓也、粟屋豊、松石豊次郎ら. 乳児重症ミオクロニーてんかん(SMEI)症例のワクチン
接種状況調査 脳と発達 2004; 36 : 318-323.

なお、本研究は「厚生省・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」の一環として実施した。

表1 てんかん児の臨床所見と発作頻度別てんかん持続期間

項目 発作頻度	調査時 年齢(歳)	EP発症 年齢(歳)	S.E.の 既往あり (人,%)	EP持続 期間(年)
日単位 n=37 M:F=21:16	9.3 ±6.0	1.4 ±1.7	20/37 (54.1%)	7.9 ±6.2
週単位 n=26 M:F=14:12	7.6 ±5.7	2.0 ±2.4	17/26 (65.4%)	5.6 ±5.4
月単位 n=29 M:F=15:14	6.0 ±3.4	2.8 ±2.1	8/29 (27.6%)	3.3 ±2.3

EP: てんかん S.E.: けいれん重積症 ☆P<0.05 ☆☆P<0.01

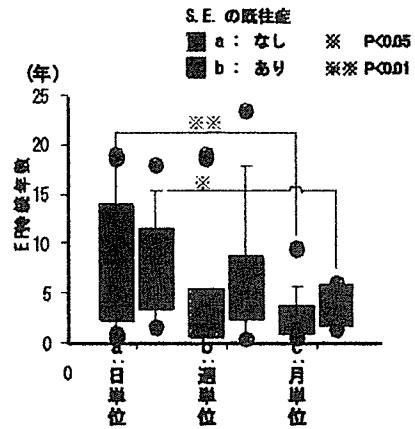


表2 ワクチン接種後の副反応と自然罹患状況

ワクチン種別 項目	ポリオ n=5	BCG n=6	DPT n=29	麻疹 n=33	風疹 n=15	日脳 n=26	ムブス n=13	水痘 n=5	インフルエンザ n=67
平均接種年齢 (歳, SD)	1.8 ±1.7	4.9 ±5.2	5.4 ±4.3	5.6 ±5.2	4.8 ±2.5	7.2 ±3.1	6.7 ±4.1	3.6 ±1.1	8.4 ±5.4
副反応件数(%)	0	0	2(6.9%)	1(3.3%)	0	0	0	0	6(6.0%)
身体面*(件)	-	-	2*	9*(27.3%)	-	-	-	-	3*
発作面†(件)	-	-	0	2†(6.0%)	-	-	-	-	1†
自然罹患例数(人)	0	0	1	7	3	0	11	20	10
入院加療者数*(件)	-	-	1*(100%)	5*(71.4%)	0	-	0	0	7*(70.0%)

* 身体的副反応 14件、発作増悪例 3件、計 17件/199件(8.5%) ☆日 3例、週7例、月単位 4例:1例(局所反応)を除き全て発熱

† 日単位 2例、週単位 1例:すべて発熱に伴う発作増悪で全例重積症の既往あり * 全例合併症併発のため、入院加療されている

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)、伊予田邦昭 (広島市民病院小児科)
小倉 英郎 (国立病院機構高知病院小児科)
武市 知己 (高知県立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)、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)
田中 敏博 (トロント小児病院/トロント大学臨床薬理学)
岡田 晴恵 (国立感染症研究所ウイルス第3部)

昨年に引き続き、ワクチンの安全性と有効性について、神経領域のハイリスク患者として、てんかん患者、重症心身障害児・者を中心に検討した。さらに今年度は、研究協力者としてトロント小児病院/トロント大学 臨床薬理学部門に留学中の田中敏博 DR. の参加を得て、欧米のこれらの患者に対するワクチン接種基準の有無や考え方につき調査いただいた。

研究内容

1. 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、前方視的な検討を続けている。松石・大矢らは CD4/8 比は、ACTH 終了後から3カ月にかけて最低値まで低下し、その後回復する傾向にあること、CD4 陽性 T 細胞の機能評価としての PHA の検討を開始したが、更に症例数を増やす予定とのことである。永井はこの領域の文献検討を行った (詳細は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる)。

2. 保護者の予防接種に対する不安や疑問については、その有効性よりも副反応に対して多く、アレルギー反応について、神経学的副反応への不安が強か

った。一方けいれん既往を持つ保護者は、今後の接種に肯定的であった。保護者の副反応に対する理解度にはまだ改善の余地があり、具体的、客観的な副反応のデータやその対処法を明確に示す必要が提起された（高知県・武市）

大阪の小児科医会を通じての神経疾患をもつ児の保護者への予防接種アンケート調査によると、けいれん性疾患の保護者で、接種に際し不安が強く、実際の接種率も低い傾向にあり、かつ予防接種ガイドライン改定（てんかん・重症心身障害児・者なども積極的にワクチン接種可能）後の平成16年以降も医療機関で断られることもやや多く、接種率向上のための対策がまだまだ必要とのことであった。（田辺ら・詳細は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）

3. 一方通園施設に通う重症心身障害児の予防接種率は、上記ガイドライン改定後上昇していると思われるが、福岡市の結果も同様で、平成18年度は麻疹・風疹でさらに上昇したという。（宮崎ら・詳細は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）このデータは昨年報告した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の接種率が高率であったこととあいまって、接種意義をきちっと説明できているところでは、ハイリスク児であっても接種率は向上する証左と考えられた¹⁾。

4. 難治てんかんの全国多施設共同調査で、今年度は予防接種後発作増悪を認めた例の検討を実施した。月単位以上の難治なけいれん発作をもつ小児における接種後の発作増悪率は約0.6%と低率も、乳児重症ミオクロニーてんかんなどで麻疹後などに重積症のみられた例があった。これらの児では、接種後稀ながら、予知しえない非特異要因により発作増悪を来す例があり、事前の十分な対策・指導が必要である（伊予田ら）。

5. けいれん性疾患をもつ児に対する、麻疹・風疹混合（MR）ワクチン接種後の健康状況調査（広島県小児科医会調査・第1報）を実施した。発熱率及び接種後のけいれん再発率は、麻疹ないし風疹単抗原ワクチンのそれより、共に低率である可能性が示唆された（伊予田・詳細は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）。

6. 熱性けいれんとてんかんに対するワクチン接種基準は整備利用されてきているが、確定診断のつかない「乳児期発症無熱性けいれん」への接種基準作りは麻疹早期接種の上でも重要である。仙台の山本らによると、コントロール良好なてんかん疑い例としての我々の班の作成基準：「最終発作から2-3カ月程度経過し、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」を適用して良いと考えられた。

7. 重症心身障害児、てんかん児に対して予防接種を行った際にけいれんが生じる場合があり、家庭における有効なけいれん治療が求められている。現在我が国で一般に利用可能な薬剤は、ジアゼパム坐剤くらいであるが、その効果発現までには時間がかかる。2006年に保険で使用可能になった抱水クロラール注腸キット（久光製薬）がけいれん初期の家庭での治療法として有用か否か、検討に入った（皆川）

8. 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（第2報）：臨床発作への影響：5.9%の症例のべ接種回数の1.5%で増加も、インフルエンザに罹患した場合の3.2%より低値。再現性はなく重積症はなかった。脳波変化では発作難治例を中心に、13-14%で突発波頻度の増加がみられるも、発作頻度の増加はなかった。これらの変化は局在関連てんかん、特に前頭葉てんかんで多かった（小西ら）。

9. 在宅重症心身障害児・者のワクチン関連実態調査（第2報）：全国40医療機関での3-20歳（平均9歳）計781例の聞き取り調査では、感染症自然罹患歴は水痘40%、おたふくかぜ10%、麻疹8%、風疹6%、百日咳2%。予防接種施行状況では、麻疹80%他、一般児の接種率に比べ低率で、接種時期が「対象年齢」超過例が30-50%であったという（栗原ら・詳細は予防接種リサーチセンター報告書にゆずる）。この調査は2003-4年に施行されており、上述予防接種ガイドライン改定版の普及前の調査なので、最新の接種率はこれより改善が期待される。

10. 重症心身障害児施設では、麻疹の既往歴やワクチン接種歴の不明な年長者が多いため、抗体保有状況の調査は重要である。しかしその検査法については未だ議論がある。町田らは麻疹NA、HI、IgG-EIAの抗体価を110例で同時に測定比較。3者は相互に正の相関がみられ、EIA値10以上が感染防御レベルのNA抗体を保有していたという。

11. 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、体重20kg未満0.3ml、20-30kg 0.4ml、30kg以上0.5mlとする試案を既に提起し、実施している。2005/06も同様方針で接種、A型については比較的良好な抗体上昇が、B型は不良も例年並であった。1病棟でインフルエンザの中規模流行があり、その原因も検討した（小倉ら・詳細はリサーチセンター報告書にゆずる）。

12. 神経疾患のハイリスク児への接種基準の外国文献が少ないため、カナダに留学中の小児科の田中敏博 DR. に研究協力者として、カナダ、アメリカを中心に欧米のワクチン接種状況や基準の有無につき調査いただいた。その結果は特別なガイドラインはなく、また接種にあたって特別視する考え方はなさそうである。むしろ積極的に接種する事で守るべき対象と捉えているようである。

13. けいれん性疾患と重症心身障害児・者に対して、適切な時期に安全にワクチン接種を可能にするための接種基準や、背景説明を Q&A 形式にした資料集（ガイドライン）を作成中でその目次を掲載した。（伊予田、栗原・リサーチセンター報告書にゆずる）今後小児神経学会の理事、評議員に郵送し、意見を求め、更にその後一般会員へ回覧し、加筆修正の上、一般の小児科医、内科医なども利用可能な公開方法を検討中である。

（聖母病院小児科 栗屋 豊）

発表文献

- 1) 皆川公夫 道立小児総合保健センター神経外来における重症心身障害児の予防接種状況 小児科診療 2007 ; 70 : 509-512

「けいれん性疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドライン(初版)」の関連情報

厚労省ワクチン研究・予防接種リサーチセンター調査研究費研究班(前川・粟屋班)

H19.2

広島市立広島市民病院小児科 伊予田邦昭

1994年(平成6年)7月の予防接種法の改正以後、「かかりつけ医」で、「予診」をつくして「個別に」の基本精神のもと、リスクをもつ小児に対しても予防接種が積極的に施行されるようになった。一方、近年のめまぐるしい予防接種法の修改正¹⁾やワクチン製法の改良および副反応の病態が明らかになるにつれて、従前の「接種要注意者」に対する予防接種の取り扱いと接種指針が変化してきている現況である。

そこでわれわれの研究班(前川・粟屋班)では、数年来の調査・研究をもとに高頻度にみられる小児のけいれん性疾患に対する簡明な予防接種ガイドラインを作成した。

本指針は、より多くのけいれん性疾患をもつ小児が安全に、接種時期を逸さずワクチンを受けられるように主治医(接種医)の判断に柔軟性をもたせ、「かかりつけ医」で小児科や小児神経を必ずしも専門としない実地臨床医にも実施できるように接種基準はできる限り簡略化した。

【 本ガイドラインの構成・特徴 】

本ガイドラインは現在までの知見を包括した、最大公約数的なガイドラインである。

各項の内容は、基本的に以下の形式に沿って記述されており、よくあるQ and Aと関連する領域の文献を掲載してある。急ぎ、通覧したい方は疾患概説と予防接種指針の項だけを見ていただき(付表として、熱性けいれん・てんかんの接種基準は1ページにまとめた早見表がある)、時間的余裕がある場合とか詳しく知りたい方はQ and Aや関連する文献および利用できる情報サイト(巻末資料)なども活用できるように工夫してある。

- 当該の疾患・病態解説、
- 当該疾患の予防接種指針
 - ① 対象、接種年齢
 - ② 接種基準
 - ③ 接種に際しての注意事項
 - ④ 発熱、けいれんなどが生じた場合の対応策
- よくあるQ and A
- 関連文献

【 目次と新しく追加された項目 】

予防接種リサーチセンター発行の予防接種ガイドライン(2006年3月改訂版):接種要注意者の項目に新たに「難治てんかんをもつ小児」や「乳幼児の無熱けいれん」を加え、特殊状況下での予防接種指針に「新生児・早産児の各種治療後の予防接種」、保護者・接種医双方への実態アンケート調査(高知県下)結果も記述した(◎新規追加項目)。また全体的に各項目のQ and Aで補足説明をおこない、利用できる予防接種関連ウェブサイトも掲載した。

また特別寄稿としてトロント小児病院クリニカルフェローの田中敏博先生「欧米の予防接種状況とガイドライン」を第7章に掲載する。

けいれん性疾患をもつ小児に対する予防接種ガイドライン：目次

1. はじめに
 - 1-1 本ガイドライン作成までの経緯
 - 1-2 本ガイドラインの目的
 - 1-3 本ガイドラインの構成
2. 予防接種実施に関する一般的注意事項
 - 2-1 予防接種の必要性・意義と保護者への説明・同意
 - 2-2 事前の予診(問診)と診察
 - 2-3 実施上の注意点
 - 2-4 予防接種の種類と副反応
- ◎ 2-5 文献ならびに予防接種情報ウェブサイト(主に国内)
3. 熱性けいれん
 - 3-1 熱性けいれんとは一疾患概要と分類
 - 3-2 熱性けいれんをもつ小児に対する予防接種指針
 - 3-3 よくある Q and A
 - 3-4 文献
4. てんかん・てんかん症候群ならびに関連疾患
 - 4-1 てんかんをもつ小児に対する予防接種の基本姿勢
 - 4-2 コントロール良好なてんかん～非けいれん発作に終始するてんかん
- ◎ 4-3 難治なけいれん発作をもつてんかん、あるいはてんかん症候群
- 4-4 発熱などによりけいれん重積を伴いやすいてんかん・てんかん症候群(とくに乳児重症ミオクロニーてんかんならびにその辺縁群)
- ◎ 4-5 乳幼児の無熱性けいれんとその周辺疾患
- 4-6 よくある Q and A(各項目別に記載:4-2～4-5)
- 4-7 文献(各項目別に記載:4-1～4-6)
5. 特異な状況下での予防接種
 - 5-1 ACTH療法後の予防接種
 - 5-2 大量ガンマグロブリン療法後の予防接種
- ◎ 5-3 新生児・早産児の交換輸血既往、ステロイドホルモン内服あるいはパリピズマブ(シナジス®)投与中の予防接種
- 5-4 よくある Q and A(各項目別に記載:5-1～5-3)
- 5-5 文献(各項目別に記載:5-1～5-4)
6. ◎ 保護者・実務担当医への予防接種実施状況アンケート調査(高知県下での実態調査から)
7. ◎ 欧米の予防接種状況とガイドライン(特別寄稿:トロント小児病院、田中敏博)
8. ◎ 付表1, 2 (熱性けいれん、てんかんをもつ小児)
9. ◎ 資料(海外の主な予防接種ウェブサイト)

重症心身障害児への予防接種ガイドライン(初版07.2)・簡易版
厚労省ワクチン研究班・予防接種リサーチセンター調査研究費研究班

1. はじめに

1-1 本ガイドライン作成までの経緯

1-2 本ガイドラインの目的

より多くの「重症心身障害児」が安全かつ接種時期を逸さずに各種予防接種を受けられるため、接種基準は比較的簡略化した。そのかわりに実地臨床で問題となり易い点を「Q and A」で解説し、補足を行った。

1-3 本ガイドラインの構成

本ガイドラインは現在までの知見を包括した、最大公約数的なガイドラインである。

2. 予防接種実施に関する一般的注意事項

2-1 予防接種の意義、必要性・有用性と保護者への説明・同意

2-2 事前の予診(問診)と診察

2-3 実施上の注意点

2-4 予防接種の種類と副反応

3. 重症心身障害児

3-1 重症心身障害児とは：疾患の解説と病態

3-1-2) 関連する病態

- ①障害程度および脳器質病変に対する影響
- ②てんかんの合併
- ③免疫能の未熟性や障害の合併
- ④身体発育障害の合併
- ⑤接種年齢や時期の問題

3-2 重症心身障害児への予防接種指針

1994年の予防接種法で、重症心身障害児は「接種不相当者」から「接種要注意者」に変更され、その後重症心身障害児に対する予防接種が積極的になされるようになってきている。重症心身障害児に対する予防接種指針は、基本的には一般の小児に対する予防接種指針と同様である。しかし重症心身障害児では、発育障害、全身状態の不良、接種対象年齢の超過、てんかん発作、原疾患との関連などのため、予防接種を差し控えることがあるのも事実である。

3-2-1) 対象

対象は、一般の小児と同様である。しかし、次に示すいくつかの理由により、接種にあたっては、保護者への十分な説明と明示の同意が必要である。

3-2-2) 接種年齢

接種年齢は、一般の小児と同様である。

接種対象年齢を過ぎていても、接種の有用性が大きければ、接種して差し支えない。

しかし、一般の小児に比べると予防接種率は低い。

年齢超過で接種する場合には、接種の有用性、副反応の可能性などについて、主治医(接種医)は保護者に十分な説明と明示の同意が必要である。

3-2-3) 注意事項と対策

ほとんどの予防接種は、一般の小児と同様に行えると思われるが、重症心身障害児では主治医(接種医)によって接種の判断を求められることになる。

記載項目: i) 発育障害、ii) てんかん、iii) 免疫不全が疑われる例、□) 過緊張を示す例、□) 低体温を示す例、□) 呼吸状態が不良な例、□ ii) 原疾患が特定されていない例

3-3 よくある Q and A

- ①発熱について、②低体温について、③低体重について、④過緊張について
- ⑤年齢超過の問題、⑥血清抗体価とワクチン接種の是非について

4. 予防接種実施状況(実態調査)

2003年6月-2004年5月の期間に行った全国40医療機関における、主治医から保護者への直接聞き取り調査による、感染症罹患状況と予防接種状況を調査した。対象は、調査時年齢3-20歳(平均9.2歳)の全国の重症心身障害例781例である。

4-1 感染症罹患歴

水痘、ムンプス、麻疹などの順に罹患が多かった。

4-2 予防接種歴

定期接種では、DPT I期、ポリオ、麻疹、BCGは60-80%であるが、DPT追加、風疹は約40%、日本脳炎は約20%で、一般児の接種率と比べるといずれも低率であった。

任意接種では、ムンプス、水痘の接種率は約30%であった。

接種時の年齢をみると、ポリオは予防接種ガイドラインの標準接種年齢内が約90%を占めていたが、DPT、麻疹、風疹、日本脳炎では標準接種年齢内が半数で、それを過ぎた「対象年齢」とされている時期に接種する例が30-50%であった。

4-3 副反応

発熱、発疹、けいれん、局所の腫脹などが認められたが、重篤なものはなかった。

5. 感染症に罹患しやすい重症心身障害児

5-1 概説、病態と分類

5-1-2) 病態と分類

- ①呼吸器感染症、②ウイルス性肝炎、③MRSA感染症、④H.pylori菌感染症

5-2 注意事項

5-3 感染症への対策

- ①病原体対策: 病原体によって使用に適した消毒薬がある。
- ②感染経路対策: 標準的な感染予防の原則は手洗いである。また必要と事情に応じて隔離をする。
- ③感受性者対策: 最も効果的で特異的な対策は予防接種である。
- ④暴露後感染: 暴露を受けた後に対策が可能なウイルス性疾患もあり、ワクチンやガンマ