

厚生労働科学研究費補助金研究事業  
水痘ワクチンウイルス(岡株)由来帯状疱疹の1症例

馬場宏一<sup>1)</sup> 奥野寿臣<sup>2)</sup> 高橋理明<sup>3)</sup>

1) (医)宏知会ばば小児科 2) 兵庫医科大学 3) 阪大微研会

【研究要旨】

1歳7ヶ月の健康小児に発症した帯状疱疹の1例を経験した。水疱内容からVZVが分離されPCR法によって岡株と同定された。

患児が1歳1ヶ月の時点で筆者によって水痘生ワクチンの接種を受けたこと、および発症直前のVZVに対する細胞性免疫能の低下が、本症例における帯状疱疹発症の主要因と考えられる。

【研究目的】

VZV初感染および水痘ワクチン接種後の小児帯状疱疹発症のリスクファクターを明らかにし、有効な予防対策について検討することを目的とする。

【方法】

1. 水痘生ワクチン：水痘ビケンVZ044を規定どおり使用した。
2. 抗体価の測定：IAHA法(阪大微研会)または、CF法(守口臨床)を用いた。
3. ウイルス分離：分離用の細胞には主にMRC-5を用いた。
4. 分離株の同定：岡株か否かの同定はPCR法(阪大微研会)によった。

【症例】KK (平成18年4月24日生)

平成19年6月20日 当院に於て水痘生ワクチンの接種を受けた(左上腕部皮下)。

接種時の健康状態は良好であった(37.2℃)。

11月30日 左背部に小丘疹集落の出現を認め当院を受診。

この時点では、帯状疱疹を疑うも確診できず、抗生剤軟膏のみを処方。

12月1日 皮疹の範囲がやや拡大していたため、帯状疱疹を強く疑い、水痘皮内テストを実施した。

12月2日 皮内反応の判定は陰性(0)であった(約30時間後)。抗ウイルス剤開始。

12月3日 水疱からウイルス分離を試みた。

同時に検体の一部を阪大微研会へ送付した。

12月5日 PCRの結果(岡株)が先ず報告され、次いで約10日後MRC-5細胞でのCPE(+)が確認できた。

抗体価>1:256(CF)に上昇していた。接種前抗体価<1:2(IAHA)

12月7日 皮疹はほぼ痂皮化した。

12月18日 皮内反応は陽転(9/16)していた。

その後、癬痕化した皮疹は次第に退色し、疼痛も全く訴えることはなく現在に至る。

【考察】

水痘生ワクチンが原因の帯状疱疹はきわめて稀であるが(筆者では、30年間に今回の1症例のみ)、自然水痘後の小児帯状疱疹は必ずしも稀ではない(筆者は、年間平均2例以上経験している)。

VZV初感染(または、ワクチン接種)時と、帯状疱疹発症時の年齢、免疫状態、分離ウイルスの性状等の相関性をより多くの症例について調査し、リスクファクターを解明することができれば、小児帯状疱疹の予防対策について検討することが可能になるかもしれない。

# 水痘ワクチン接種後の免疫応答に関する gp-ELISA 法など各種検査法の有用性の検討ー当院における過去 10 年間の成績ー

永井 崇雄 (永井小児科医院)

畑 美郁 (阪大微生物病研究会)

## [研究要旨]

1998 年から当院で水痘ワクチンを接種した健康小児のうち、接種前後の免疫検査に書面で同意した希望者に、水痘皮内抗原液による皮内反応テストと IAHA 法、gp-ELISA 法による血清抗体価の測定を行った。このうち接種前後のペア検査が実施できた 242 名を対象に、それぞれの免疫応答を集計して検討した。各法とも、接種前の免疫陽性者は解析の対象から除外した。

ワクチンの 1 回接種により、いずれの検査も有意に免疫反応が増強し、それぞれの陽転率は、皮内反応が 73.4%、IAHA が 77.7%、gp-ELISA が 89.6% になった。最も感度の高い gp-ELISA でも 10% 強の接種後陰性者があり、Primary vaccine failure (PVF) のリスクが少なからず残存した。

初回接種後に免疫獲得が不十分と判断された者には水痘ワクチンの再接種を勧奨した。このうち 2 回目の接種を希望し、その後の検査も実施できた 37 名の再接種前後の免疫応答も解析した。再接種の前後で、すべての検査法で免疫応答は有意に増強し、かつ 1 回接種後陰性者において皮内反応は 13 名中 11 名 (84.6%)、IAHA と gp-ELISA は全例が再接種により陽性になった。

1 回接種後の各々の検査の一致率は、IAHA と皮内テストが 66.0%、皮内テストと gp-ELISA が 69.2%、IAHA と gp-ELISA が 83.0% になった。再接種後の罹患例が初めて 1 名確認され、その初回接種後検査はすべて陰性であった (PVF)。その他の期間中に確認された接種後罹患者のすべてが 1 回接種後の血清抗体価が陽性で、皮内テストも 1 名を除き陽性であった。再接種後罹患例も再接種後は陽転していた。単純に比較はできないが、接種後罹患者と非罹患者の免疫応答に明らかな差は認めなかった。

水痘ワクチン接種後に再接種の必要例を絞り遠隔罹患を防止して流行を抑止するには、いずれの検査法でも限界がある。現状では、経済的事情が許せば全例に 2 回接種を行うのが最良と考えられた。

## [目的]

水痘ワクチン接種後の特異免疫の測定には、ELISA 法、IAHA (免疫粘着赤血球凝集反応) 法<sup>1)</sup>、FAMA 法、NT (中和) 法などが用いられてきた。最近、応用されている gp-ELISA 法<sup>2)</sup>は感度、特異度ともに非常に高いが、それゆえ cut off をどこに置き、どこからが感染防御レベルになるかの判断が難しい。また、小児の水痘ワクチン接種後の免疫獲得の検討に、gp-ELISA 法を用いた公表された成績は国内ではまだない。

水痘ワクチンの効果を検証し、再接種の必要性を判断する上での材料として gp-ELISA 法の有用性を評価するために、ワクチン 1 回接種と 2 回接種の前後の免疫応答を測定し、IAHA 法および水痘皮内テストの結果と比較して検討した。

## [対象と方法]

1998 年以降 2007 年までに当院において水痘ワクチンを接種し、接種前後の免疫検査 (抗体検査と皮内反応) の実施に書面で同意を得られた健康小児を対象とした。ワクチン接種の当日と 6~8 週間後の 2

回、水痘抗原液の接種による皮内反応と抗体検査のための血液採取を行った。すべての検査結果はそのまま保護者に通知し、1回目のワクチン接種後に二種類以上の検査で免疫応答が不十分と判断された対象者のうち希望者に再接種を行い、概ね6~8週後に再び皮内反応と抗体検査を行った。皮内テストは市販の水痘皮内抗原液を使用して当院で行った。結果は24時間後と48時間後に判定し、発赤の最大長径で5mm以上を陽性、5mm未満を陰性とした。血清は阪大微研観音寺研究所に送付し、IAHA法、gp-ELISA法にて抗体価を測定した。

計算上、IAHA法の陰性の2倍未満は1倍と、gp-ELISA法の陰性の50倍未満は10倍として幾何平均値を算定した。皮内テストおよび血清抗体の1回目の接種前陽性者は解析の対象から除外した。すべての統計学的解析は、ノンパラメトリックのWilcoxonの符号付順位和検定を用いて行った。

#### [結果]

表1に1回接種の調査の全対象者、表2にこのうちの再接種の調査対象者の内訳を示す。

1回目の接種前後での陽転者は、皮内テスト160名/218名(陽転率73.4%)、IAHA抗体価146名/188名(陽転率77.7%)、gp-ELISA抗体価で198名/221名(陽転率89.6%)であった。陽転率はgp-ELISAが最も高値になった(表3)。また、接種後の免疫応答は、皮内テスト、IAHA、gp-ELISAのいずれも接種前に比し有意に増強した(図1)。再接種時には、初回接種後陰性者のうち皮内反応陰性の13名中11名(84.6%)、IAHA陰性の12名、gp-ELISA陰性の8名全員が再接種後に陽転した(表4)。また免疫応答も、皮内テスト、IAHA、gp-ELISAのいずれも、初回接種後の免疫応答に比し再接種後は有意に増強した(図2)。

表1 初回接種の調査対象者

総数	242名 (男児132名、女児110名)				
年齢	平均1歳10ヶ月(0~13歳)				
	0歳	1歳	2~5歳	6~10歳	11歳以上
	1名	167名	66名	4名	4名
接種前後の 検査の間隔	平均101日(3.3ヶ月) (35~2659日)				

表2 再接種の調査対象者

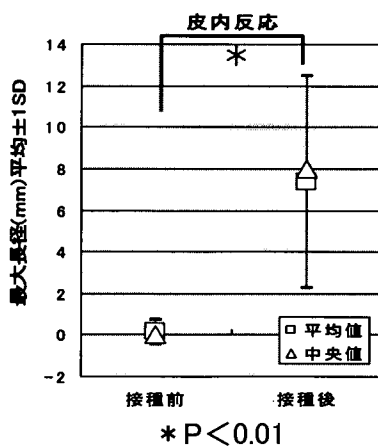
総数	37名
初回接種と 再接種の間隔	平均224日(7.5ヶ月) (133日~546日)
再接種前後の 検査の間隔	平均102日(3.4ヶ月) (54~398日)

表 3 初回接種前後の陽転率

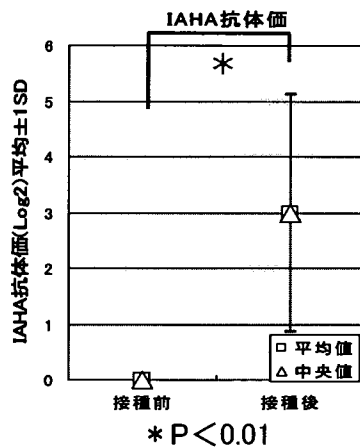
	接種前陰性者数	接種後陽性者数	陽転率
皮内反応 5mm未満=陰性	218名	160名	73.4%
IAHA法 2倍未満=陰性	188名	146名	77.7%
gp-ELISA法 50倍未満=陰性	221名	198名	89.6%

表 4 再接種前後の陽転率

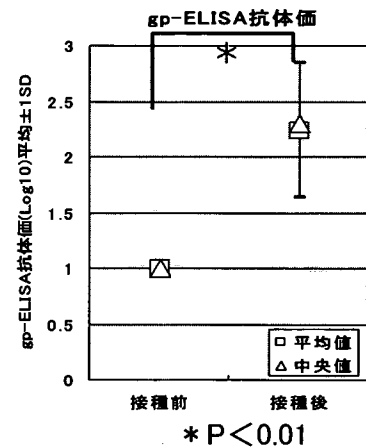
	接種前陰性者数	接種後陽性者数	陽転率
皮内反応 5mm未満=陰性	13名	11名	84.6%
IAHA法 2倍未満=陰性	12名	12名	100%
gp-ELISA法 50倍未満=陰性	8名	8名	100%



	皮内反応(最大長径mm)	
	接種前	接種後
対象者数	218	
平均	0.15	7.38
標準偏差	0.57	5.09
中央値	0	8.00
P	-	0.00000

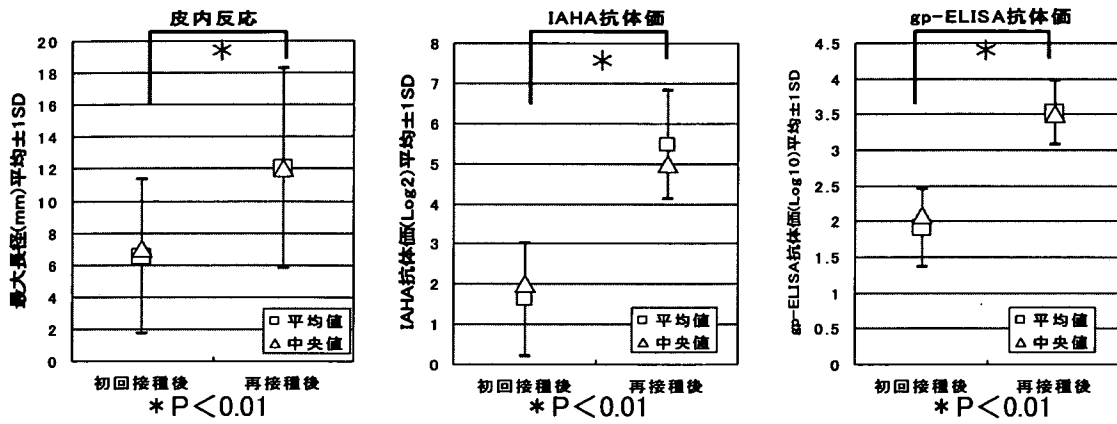


	IAHA抗体価(Log2)	
	接種前	接種後
対象者数	188	
平均	0	2.99
標準偏差	0	2.12
中央値	0	3.00
幾何平均	1.00	7.94
P	-	0.00000



	gp-ELISA抗体価(Log10)	
	接種前	接種後
対象者数	221	
平均	1.00	2.24
標準偏差	0	0.61
中央値	1.00	2.30
幾何平均	1.00	172.50
P	-	0.00000

図 1 初回接種前後の免疫応答



	皮内反応(最大長径mm)	
	初回接種後	再接種後
対象者数	37	
平均	6.51	12.00
標準偏差	4.83	6.24
中央値	7.00	12.00
P	-	0.00000

	IAHA抗体価(Log2)	
	初回接種後	再接種後
対象者数	32	
平均	1.63	5.47
標準偏差	1.41	1.34
中央値	2.00	5.00
幾何平均	3.08	44.29
P	-	0.00000

	gp-ELISA抗体価(Log10)	
	初回接種後	再接種後
対象者数	35	
平均	1.91	3.53
標準偏差	0.54	0.45
中央値	2.08	3.51
幾何平均	82.07	3406.22
P	-	0.00000

図2 再接種前後の免疫応答

表5 各測定法の一致率

皮内テスト vs IAHA		IAHA		
		陽性	陰性	合計
皮内テスト	陽性	137名	33名	170名
	陰性	44名	13名	57名
	合計	181名	46名	227名

**皮内テスト vs IAHA**  
**一致率=66.0%**  
 (137名+13名)/227名 \* 100

皮内テスト vs gp-ELISA		gp-ELISA		
		陽性	陰性	合計
皮内テスト	陽性	157名	19名	176名
	陰性	53名	5名	58名
	合計	210名	24名	234名

**皮内テスト vs gp-ELISA**  
**一致率=69.2%**  
 (157名+5名)/234名 \* 100

IAHA vs gp-ELISA		gp-ELISA		
		陽性	陰性	合計
IAHA	陽性	176名	7名	183名
	陰性	32名	14名	46名
	合計	208名	21名	229名

**IAHA vs gp-ELISA**  
**一致率=83.0%**  
 (176名+14名)/229名 \* 100

1 回目接種後の各測定法における陽性者と陰性者の一致度は、皮内テストと IAHA が 66.0%、皮内テストと gp-ELISA が 69.2%、IAHA と gp-ELISA が 83.0%であった (表 5)。

以前のアンケート調査では、免疫応答の不十分な者も含め再接種後の罹患者は皆無であった<sup>3)</sup>が、今回、再接種後罹患者を 1 名確認した。再接種後罹患例の初回接種後はすべての検査が陰性で PVF と考えられたが、その他の期間中確認された接種後罹患者 7 名と再接種後罹患例の再接種後は、すべて gp-ELISA 陽性で、IAHA も非特異反応の 1 名を除き陽性、皮内反応も実施した 7 名中 6 名が陽性であった(表 6)。また、表 7 に接種後罹患者と非罹患者の、皮内反応、IAHA、gp-ELISA の結果を対比して示した。当院では、水痘ワクチンの再接種を勧めているため接種後罹患者が少なく、その接種後罹患者を全例把握している保証もないので、罹患者と非罹患者を単純に統計学的解析で比較することはできない。そのため、あくまで参考データではあるが、接種後の罹患者と非罹患者で 1 回接種後の免疫応答に明確な差は認めなかった。

表 6 接種後罹患者

No.	性別	接種時年齢	ワクチン接種日	接種後採血日	水痘罹患日	ワクチン接種前			ワクチン接種後		
						皮内テスト (mm)	IAHA 法	gp-ELISA	皮内テスト (mm)	IAHA 法	gp-ELISA
1	M	3	H13.6.21	H13.8.29	H13.12.7	0	<2	<50	7	NS	60
2	M	2	H14.4.25	H14.7.26	H15.12.22	0	<2	<50	0	8	180
3	F	2	H14.5.16	H14.7.16	H15.12.25	0	<2	<50	15	16	270
4	F	1	H16.12.16	H17.2.25	H17.11.19	0	NS	<50	10	8	270
5	M	1	H18.8.1	H18.9.26	H19.2.16	0	<2	<50	9	32	1030
6	F	1	H18.6.22	H18.8.24	H19.12.18	0	<2	<50	ND	128	2050
7	F	1	H18.4.20	H19.6.23	H20.2.1	0	<2	<50	13	32	330
8*	M	1	H17.6.9 (初回接種)	H17.8.23	/	0	<2	<50	0	<2	<50
		2	H18.3.2 (再接種)	H18.4.25	H18.7.7	/	/	/	7	16	1000

\* 再接種後罹患者 NS: non specific ND: not done

表 7 接種後罹患者と非罹患者の比較

	皮内反応(最大長径mm)	
	罹患者	非罹患者
対象者数	7	211
平均	8.71	7.36
標準偏差	4.86	5.08
中央値	9.00	8.00

	IAHA抗体価(Log2)	
	罹患者	非罹患者
対象者数	7	184
平均	4.43	2.96
標準偏差	1.41	2.10
中央値	4.00	3.00
幾何平均	21.53	7.76

	gp-ELISA抗体価(Log10)	
	罹患者	非罹患者
対象者数	7	213
平均	2.71	2.23
標準偏差	0.40	0.60
中央値	2.52	2.30
幾何平均	511.36	172.86

[考察]

水痘ワクチン (Oka 株) は、Takahashi らにより 1974 年に我が国で開発された世界で唯一の弱毒生ワクチンである<sup>4,5)</sup>。現在でも WHO より認可された唯一のワクチン株であり、安全性、有効性に優れ、海外での評価も高い<sup>6,7)</sup>。当初、白血病など免疫不全児を対象に接種されたが、現在では広く健康小児に使用されている。水痘患者と接触後の緊急接種も有効で、閉鎖集団において 72 時間以内に行えば 100% 近く防御されるが、家族内では最初の症例がいつから発症したか、他に感染源はないかを正確に把握するのが困難な場合が多く間に合わないこともある。また、開発段階では 90% を超える免疫獲得がありその持続も良好であった<sup>8)</sup> が、市販ワクチンになり接種後数年しての遠隔罹患が 20~30% 程度報告されてい

る。緊急接種後、遠隔罹患のいずれの場合も接種後罹患 (Breakthrough varicella) は軽症であり、遠隔罹患はほとんどが Secondary vaccine failure (SVF) と理解される<sup>9)</sup>。さらに、水痘ワクチンを2回接種すれば初回接種後の免疫獲得の悪い者も、ほとんどが十分な免疫を獲得し、その後の罹患も皆無であった<sup>3,10)</sup>。

諸外国では定期接種の対象とされ、特に米国では1995年より勧奨接種となり、水痘の流行はかなりコントロールされている<sup>11)</sup>。さらに、複数回接種によるブースター効果が確認され、2007年から小児に対するMMRV(Mesles, Mumps, Rubella and Varicella) ワクチンの2回接種<sup>12,13)</sup>も導入された。残念ながら我が国では、開発した国でありながら1回の接種も任意のままである。我が国においても、1回の接種が定期接種に組み入れられ、将来、接種率が向上しても、流行そのものをコントロールないしは抑止するためには、軽症ではあっても接種後罹患をなくす必要がある。米国のように全例に2回接種が徹底されるのが理想ではあるが、現状からは望むべくもない。したがって、再接種を勧奨する対象者を選別することが現実的であるが、ワクチン接種後の免疫獲得において接種後罹患を防止するレベルが明らかでない。

水痘の液性免疫は、従来CF法、ELISA法(IgG、IgM)、FA法(IgG、IgM)、FAMA法、NT法などで血清抗体価が測定された。しかしながら、CFは感度が低く感染後数年すると陰性化し既感染の確認にも利用できない。ELISA、FAは、感度は高いが特異的かどうかの判断が難しい。FAMA、NTは、感度も特異度も高いが熟練した技術を要し一般的でない。保険適応があるのはCF、ELISAのみである。阪大微研ではIAHA法を主な測定法に選択しているが、O型血球のばらつき、単純ヘルペスウイルスとの交叉性、古い血清での非特異的反応などの問題点がある。最近、応用されているgp-ELISA法は水痘帯状疱疹ウイルスの糖蛋白を精製し抗原としているため、感度、特異度ともに非常に高いが、それゆえにCut off値をどこに置くかが問題になる。高齢者に対する水痘ワクチンの細胞性免疫の増強効果を検証するためにも用いられた<sup>14)</sup>が、国内では小児の水痘ワクチンの免疫獲得に関する公表された成績がまだなく、評価が定まっていない。また、水痘抗原の皮内テストは、外来で行える唯一の細胞性免疫の検査で、血清抗体や既往歴との一致率は90%以上である。結果が迅速に判定できるため、家族内に水痘が発症した際の既往歴の不明な者の既往の確認などにも利用できる。ワクチン接種前後の免疫獲得の確認などにも診断的価値は高いが、これのみで感染防御の可否が判定できるわけでもない。

今回の検討において、皮内反応の発赤径、およびIAHA法、gp-ELISA法の抗体価は、1回接種後にいずれも有意に上昇した。また、1回接種前後の陽転率はgp-ELISAが最も高く、一致率においても他法の陰性者がgp-ELISAでは陽性となる場合が多く、感度の高さがうかがえた。ただし、最も感度の高いgp-ELISAを指標にしても1回接種の免疫獲得は約90%であり、Primary vaccine failure (PVF)も少なからず存在する可能性が示唆された。実際、初めて確認した再接種後罹患例の初回接種はPVFであった。1回目接種後の免疫獲得の不良な者に対する再接種では、皮内反応の2名を除き接種前陰性者が全例陽転し、さらにいずれの方法でも有意な上昇を認め、再接種の有用性が再確認された。

しかしながら、接種後罹患者の検討では、再接種後罹患の初回接種後を除くと全例が1回接種後にgp-ELISA陽性(50倍以上)で、IAHAも非特異反応にて判定不能の1名を除き陽性(2倍以上)、皮内反応も測定した中では1名を除き陽性で、従来のcut offでは感染防御の指標とはならないことが明確になった。cut offの値は、gp-ELISA、IAHAともに、今後、検証される必要がある。さらに、gp-ELISAが1000倍以上の高い抗体獲得者も発症しており、また接種後罹患者と非罹患者の免疫応答に差を認めないことより、再接種の必要性を1回接種前後の免疫応答で判断するのは、非常に困難である。

結論として現状では、経済的事情が許せば流行の抑止には、全例に水痘ワクチンの2回接種を実施することが必要と考えられた

[参考文献]

- 1) Yamada A, *et al*; *Biken J.* 22: 55-60, 1979
- 2) Wasmuth EH, *et al*; *J. Med. Virol*, 32: 189-193, 1990
- 3) 永井崇雄：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 2001；195-199，厚生労働省予防接種副反応研究班，予防接種リサーチセンター，東京.
- 4) Takahashi M, *et al*; *Biken J.* 18: 25-33, 1975
- 5) Takahashi M, *et al*; *Lancet ii.*: 1288-1290, 1974
- 6) Asano Y; *J.Infect Dis* 174(suppl3), S310-313, 1996
- 7) Hector S, *et al*; *JAMA* 278, 1495-1499, 1997
- 8) Asano Y, *et al*; *Pediatrics* 75:667-671,1985
- 9) 永井崇雄：臨床とウイルス 25：271-281，1997
- 10) 永井崇雄：小児感染免疫 10：291-296，1998
- 11) Zhou F, *et al*; *JAMA* 294:797-802,2005
- 12) Shinefield H, *et al*; *Pediatr Infect Dis J* 24:665-669,2005
- 13) Shinefield H, *et al*; *Pediatr Infect Dis J* 24:670-675,2005
- 14) Takahashi M., *et al*; *Vaccine*, 21: 3845-3853, 2003



## 厚生労働科学研究費補助金

「ワクチンの有効性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究」班

### 研究報告書

## 水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)の病棟内感染予防対策改訂版の検証

森内浩幸 長崎大学医学部・歯学部附属病院・教授 (小児科)

**研究要旨** VZV 感染は小児病棟において拡大しやすく、免疫抑制患者には非常に危険である。適切な隔離や水痘ワクチン・免疫グロブリン静注・アシクロビル投与による予防介入、及びリアルタイム PCR による二次感染者の早期発見によって、その拡大防止に努めている。今回予防対策改訂版の効果を検証した。

#### A. 研究目的

VZV ワクチンが任意接種である本邦では感受性者が多い。また免疫抑制患者の多い小児病棟内では既感染者からの帯状疱疹が高頻度に発生する。私たちは病棟内で水痘または帯状疱疹の患者が発生した際の感染予防マニュアルを作成し、随時改訂しながらその有効性を検証した。

#### B. 研究方法

昨年度の報告書で示したマニュアル(図 1、図 3)を改訂した(図 2、図 4)。主な改訂点は、(1)免疫グロブリン静注とアシクロビル投与はどちらか単独で行っていたのを、両者の併用としたこと、(2)アシクロビル投与期間を 7 日間から 14 日間に延ばしたこと、(3)限局性帯状疱疹であっても原則隔離するようにし、また患部はハイドロコロイドドレッシングで被覆するようにしたこと、(4)限局性帯状疱疹の場合で、別室にいて接

触が疑われていない症例であっても、既往歴・ワクチン歴がなく、強度の免疫抑制状態にあると判断された場合には予防介入をするようにしたことである。

#### C. 研究結果

マニュアルを作成した平成 15 年度以降、一次感染例が 8 件(水痘 3 件、帯状疱疹 5 件)発生した。うち 2 件の水痘の index case から各 1 例ずつ、1 件の限局性帯状疱疹の index case から 2 例、1 件の播種性帯状疱疹の index case から 1 例の、合計 5 例の二次感染が発生した(図 5)。マニュアルを改訂した平成 19 年度には 2 件の限局性帯状疱疹が発生したが(図 5)、うち 1 件は laminar flow 付きの個室に居たにもかかわらず、そこからの伝播と思われる二次感染が 1 例生じた(図 6)。二次感染例は水痘の既往歴があったために予防介入を受けていなかったが、白血病の寛解導入療法を受けている最中に水痘を

再感染したことになる。幸いアシクロビル静注により速やかに軽快し、特に合併症も起こらなかった。

マニュアル作成後は改訂前後を問わず、三次感染例の発生はない。

#### D. 考察

今回発表した二次感染例は、状況から医療スタッフ等を介した接触感染の可能性が考えられた。発疹がこの患児が元々褥創を作っていた処に出現した為に、带状疱疹の診断が一日遅れたことが災いしたのかも知れない。免疫抑制下の患児の発疹について常に带状疱疹の可能性を考えるとともに、患児の処置前後の手洗いの励行が不可欠であることを実感させられた事例であった。

この事例は既感染例であったため、高度の免疫抑制下にはあったが、改訂版で追加した予防介入対象例には含まれなかった。今回軽症で済んだことが改訂版のポリシーを正当化することになるかどうかは、今後の検証を待つ必要がある。

マニュアル作成後これまで三次感染例の発生はない。実際 index case が見つかった後の予防介入の対象者は比較的多いのに、時にその対応が遅れてしまうことがあるので、二次感染は完全になくすることは難しいかも知れない。それに対し、二次感染例の出現はモニター下に観察されるため早期に診断され、またこの時点では既に index case 発生後の予防介入の結果、新たに予防介入すべき対象が少なく

なっている（言うなれば、病棟内に herd immunity が確立している）。根本的な問題として、水痘ワクチンが定期接種となって接種率を向上させることが、小児病棟への水痘の持ち込みを減らし、また带状疱疹の発生を防ぐことにも繋がることは、この経験からも明らかである。

#### E. 結論

VZV の伝染力の強さと病棟内の部屋割りの難しさに加え現行の介入処置（ワクチン、IVIG、ACV）の適応制限や有効性の限界から二次感染を完全に封じ込めることは困難であること、带状疱疹であっても感染源として重大な意義を有し決して油断できないことが判明した。現行の予防対策マニュアルのさらなる改善を検討すべきである。

#### F. 健康危険情報

該当無し。

#### G. 研究発表

1. 論文発表： 該当無し。
2. 学会発表： 森内浩幸：第11回日本ワクチン学会（横浜、平成19年12月8-9日）「個室管理中の患者に発生した限局性带状疱疹が感染源と疑われる水痘の再感染症例：病棟内感染予防対策に再考が必要か？」

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

図1.

本人は退院 または  
処置必要な人との隔離  
(全ての水痘の痂皮化まで)

水痘又は播種性帯  
状疱疹患者の発生

感染の既往  
接種の既往  
免疫力の評価

病棟内の全ての患者・付添の情報取得

処置不要グループ 処置必要グループ

(既往有+免疫抑制無)

(既往無+免疫抑制無)

(既往有or無+免疫抑制有)

水痘生ワクチン

(72時間以内)

水痘中和抗体高力価免疫グロブリン

400 mg/kg iv (72時間以内)

又は ACV 80 mg/kg/日分4 (8日目から7日間)

図2.

水痘又は播種性帯状疱疹患者の発生  
本人は退院 または  
処置必要な人との隔離  
(全ての水痘の痂皮化まで)

感染の既往  
接種の既往  
免疫力の評価

病棟内の全ての患者・付添の情報取得

処置不要グループ 処置必要グループ

(既往有+免疫抑制無)

(既往無+免疫抑制無)

(既往有or無+免疫抑制有)

水痘生ワクチン

(72時間以内)

水痘中和抗体高力価免疫グロブリン

400 mg/kg iv (72時間以内)

及び ACV 80 mg/kg/日分4 (8日目から14日間)

図3.

本人は患部を覆う  
 隔離は不要  
 (全ての水痘の痂皮化まで)

非播種性帯状疱疹  
 患者の発生

感染の既往  
 接種の既往  
 免疫力の評価

同室者その他接触疑い者の情報取得

処置不要グループ 処置必要グループ

(既往有+免疫抑制無)

(既往無+免疫抑制無)

(既往有or無+免疫抑制有)

水痘生ワクチン

水痘中和抗体高力価免疫グロブリン

400 mg/kg iv (72時間以内)

又は ACV 80 mg/kg/日分4 (8日目から7日間)

図4.

非播種性帯状疱疹  
患者の発生

本人は患部を覆う\*  
可能な限り隔離  
(全ての水痘の痂皮化まで)

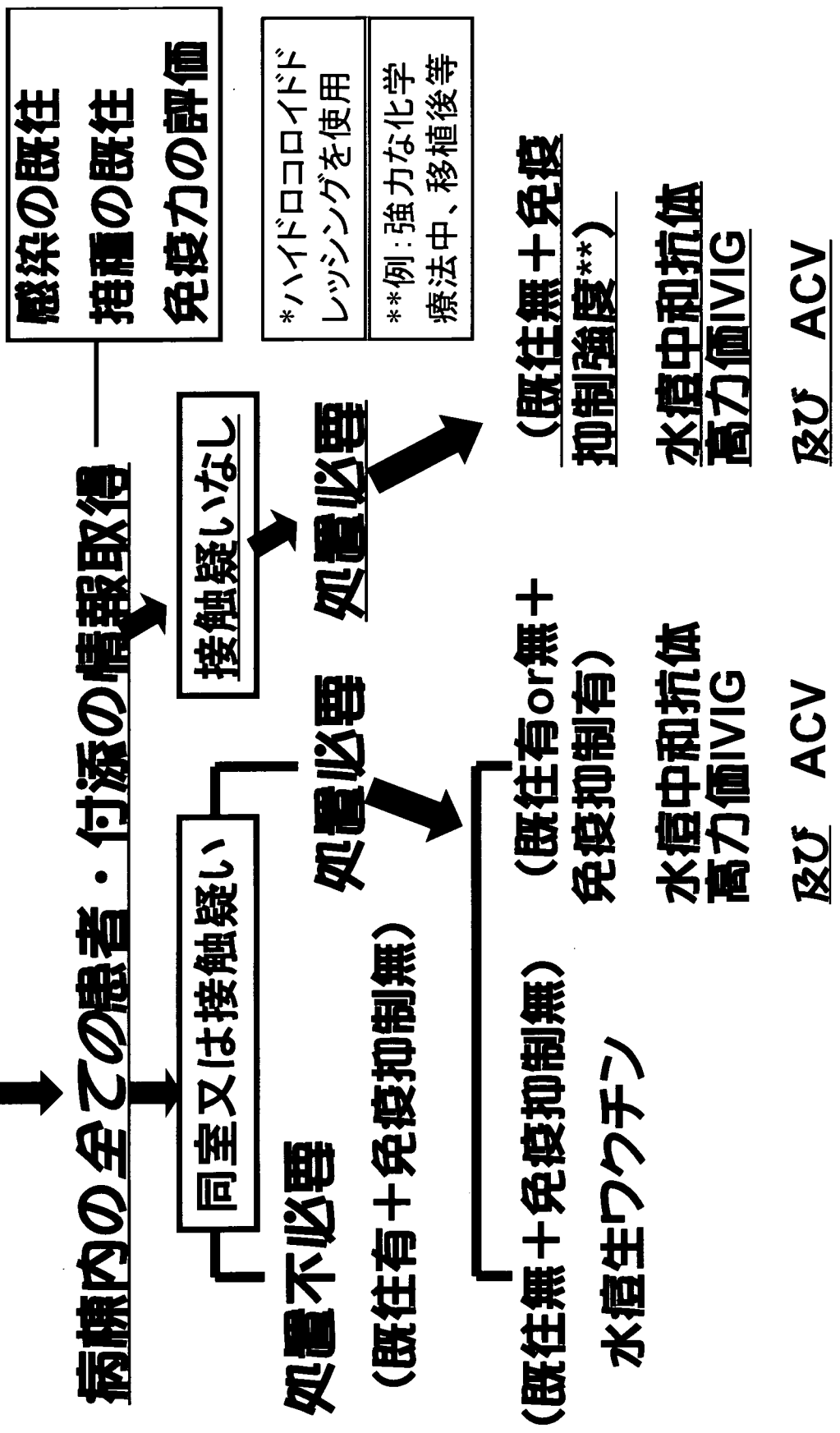
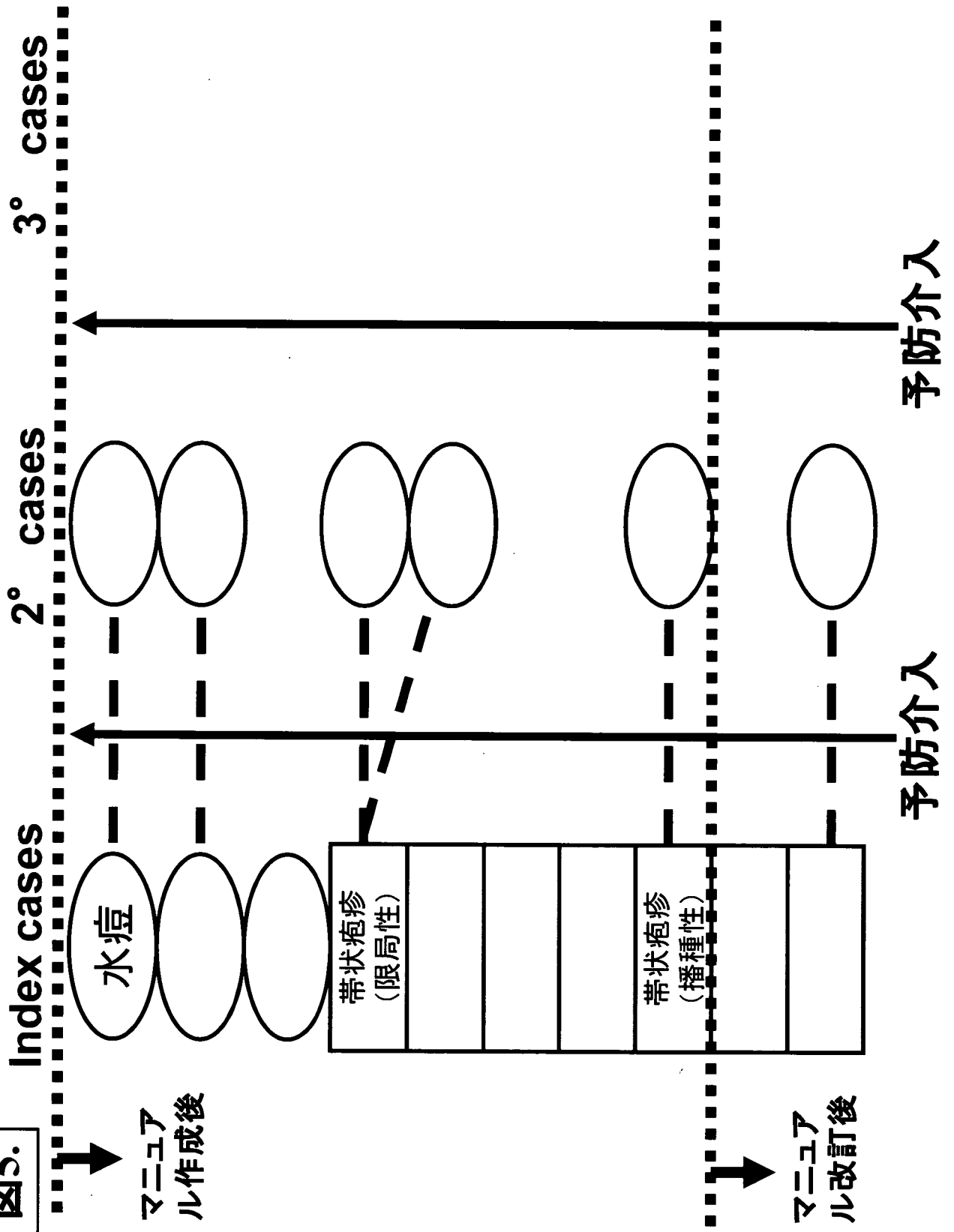
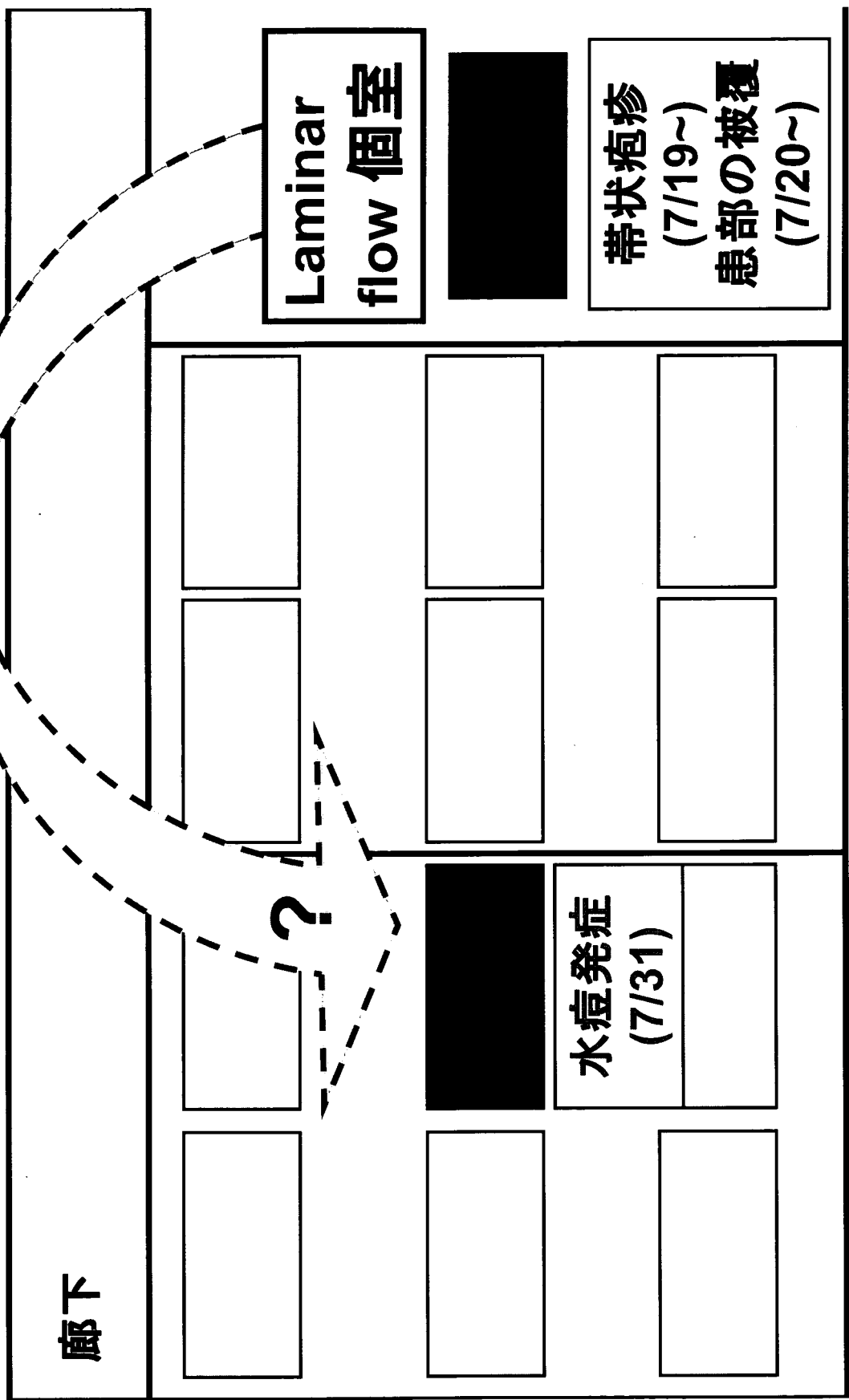


図5.



**図6. Laminar flow 完備の個室収容の限局性帯状疱疹患者から別室の患者に二次感染?**





## BCG 接種後に皮膚結核様病変を呈した 2 乳児例

愛知県厚生連昭和病院小児科

西村直子、成田 敦、鈴木道雄、安 在根、荒井直子、小山慎郎、牛田 肇、尾崎隆男

### 要旨

BCG 接種後 5~6 週で発症した皮膚結核様病変の 2 乳児例を経験した。症例 1 は腋窩リンパ節腫脹に伴う皮膚腺病様病変、症例 2 は川崎病に合併した全身性丘疹状結核疹と診断した。症例 1 の病変部から結核菌が分離でき、RFLP 法により BCG 東京株と同定された。症例 2 の皮膚部から結核菌 DNA は検出されず、BCG によるアレルギー反応が示唆された。2 例とも 3~5 ヶ月の経過で治癒した。BCG 接種後の皮膚結核様病変の報告が乳児例を中心に散見されており、副反応報告の今後の動向に注意を払う必要がある。

### A. はじめに

1925 年に志賀 潔によりわが国に導入された BCG は、現在、ツ反を行わない直接接種で 6 ヶ月未満児に接種されている。副反応として接種局所の湿潤やリンパ節腫脹等が知られているが、今回、皮膚結核様病変を呈した 2 乳児例を経験したので報告する。

### B. 症例

**【症例 1】** 7 ヶ月女児。2007 年 1 月 10 日 (4 ヶ月時)、左上腕外側に BCG 接種。2 月 10 日に左腋窩腫瘍に気づく。近医にてリンパ節腫脹としてフォローされていたが改善傾向なく、4 月 6 日に当科を受診した。左腋窩に直径約 25mm の淡紅色皮下結節を触知した(図 1)。CFDN7 日間と INH(10mg/kg/day)の内服を開始。4 月 25 日発熱が出現したため入院となった。入院時検査所見では、白血球数 (18,700/ $\mu$ l) と CRP (1.6mg/dl) の軽度上昇の他に特に異常はなかった。4 月 23 日に皮膚穿孔・排膿を生じ、BCG による皮膚腺病様病変と診断した(図 2)。膿の結核菌 DNA が陽性であり、分離できた結核菌は RFLP 法により BCG 東京株と同定された。INH を 10 週間内服し、発症後約 5 ヶ月で穿孔部が閉じ皮膚の癒痕を残すのみとなった。免疫学的に異常はなく、BCG 接種後 6 ヶ月のツ反は 23mm (二重発赤)、QFT 検査は陰性であった。

**【症例 2】** 4 ヶ月男児。2007 年 3 月 2 日 (3 ヶ月時)、左上腕外側に BCG 接種。3 月 29 日、2 日前から持続する高熱のため入院となり、全身の発疹といちご舌を認めた。3 月 30 日には結膜充血、四肢紅斑、BCG 接種部位の発赤が出現したため、川崎病と診断し、経口アスピリンと $\gamma$ グロブリンの大量

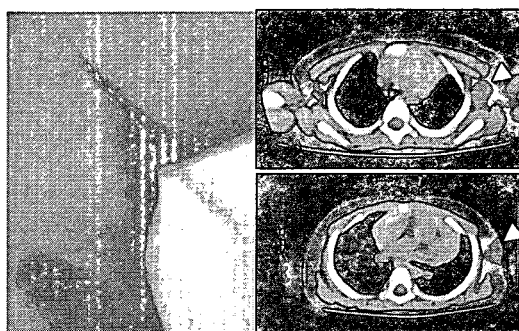


図 1 初診時の病変部および胸部 CT  
左腋窩に多数のリンパ節腫大 (最大 22mm) を認め、一部は皮膚に達している。肺野に結節影、浸潤影を認めない。

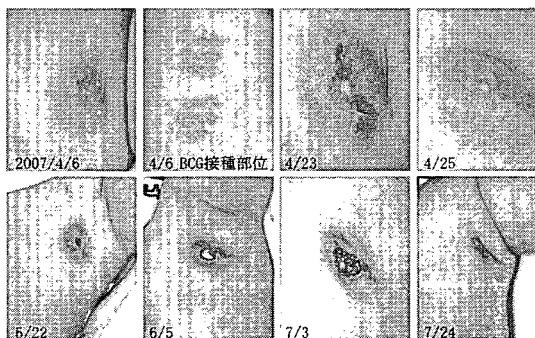


図 2 病変部の経過 (症例 1)

療法の併用で治療した。全身の発疹や BCG 接種部位の発赤など川崎病の急性期症状は速やかに消失した。しかし、その後も発熱が遷延したため、 $\gamma$ グロブリンの再投与を 4 月 4 日と 18 日に行った。胸部 X-p、心電図、心エコーに異常はなかった。

4 月 12 日頃に左頬、右腕に小丘疹が出現し、やがて米粒大の赤い丘疹となって顔全体、両腕、陰部、臀部、腹部、下肢へと全身に広がった。BCG 接種部位も再度発赤し

て膿をもち、ほぼ全身に一部中央が膿疱化した紅色丘疹が生じた(図3、4)。RFP軟膏の塗布に加え、5月22日からINHの内服を開始し、6月5日には皮疹の消退傾向を認めた。臀部の皮疹部擦過片の結核菌分離およびPCRは陰性であった。川崎病は冠動脈瘤の合併なく治癒し、発疹も3ヵ月後には癒痕や色素沈着を残さずに消退した。免疫学的に異常はなく、BCG接種後4ヵ月のツ反は25mm(二重発赤)、QFT検査は陰性であった。以上より、川崎病に合併したBCG接種後の全身性丘疹状結核疹と診断した。

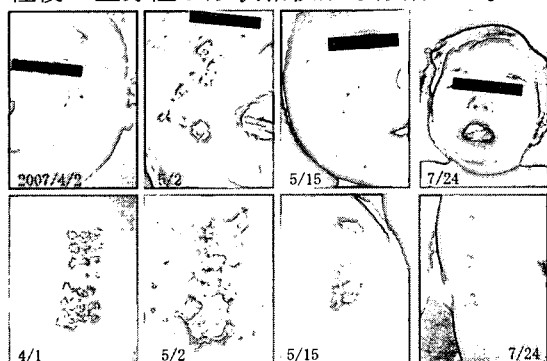


図3 皮疹の経過(症例1)  
上段:顔、下段:BCG接種部位

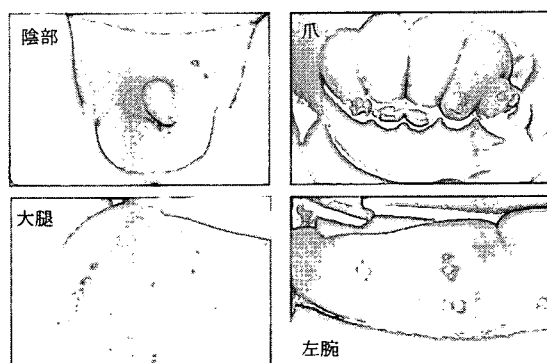


図4 その他の部位の皮疹(症例2)  
全身の発疹はBCG接種部位の皮疹に類似していた。

### C. 考察

平成6年~17年の予防接種後副反応報告を累計すると、BCG接種後の副反応報告は0歳児に多く、最も多いのは腋窩リンパ節腫脹である。皮膚結核の報告は全体の4%であった。平成16年度の副反応報告90件のうち、皮膚結核は10件を占め、比較的多い報告数であった。

皮膚結核は、真性皮膚結核と結核疹に分

けられる。前者は、結核菌が皮膚に病巣を形成するものであるのに対して、後者は体の他の部位に結核病巣が存在し、アレルギー反応として皮疹が生じるものである。真性結核には結核性下疳、尋常性狼瘡、皮膚疣状結核、皮膚腺病がある。症例1で見られた皮膚腺病とは、皮膚に近いリンパ節、骨、関節などの結核病巣から結核菌が皮膚へ直接感染して起こる病変である。症例1では結核菌が分離でき、BCG株と同定された。BCG株によりリンパ節腫脹から皮膚の穿孔排膿まで生じることは、非常にまれな副反応と思われる。

BCG接種後の結核疹は、乳児例を中心に皮膚科からの報告が散見されているが、正確な発生頻度は不明である。自然治癒するため、結核疹と診断されずに見逃されている症例も多くあると考えられる。症例2とは経過が異なるが、結核疹に川崎病類似の病像を呈し、冠動脈瘤を合併した症例も報告されている。今回、症例2に対して抗結核薬を投与したが、BCG接種後の結核疹に対して抗結核薬の投与は不要であるとする意見は多い。しかし、結核菌の存在が明らかとなった症例もあり、症例を集積して治療法を検討する必要がある。結核疹の発生要因や予後を明らかにするためには、我々小児科医が本症の存在を認識することが先決と思われる。

### D. 結論

わが国のBCG接種は、2005年4月の法改正で6ヵ月未満児への直接接種に変更となった。BCG接種後の皮膚結核様病変の報告が乳児例を中心に散見されており、副反応発生の動向には注意を払う必要がある。

### E. 研究発表

学会発表

第11回日本ワクチン学会学術集会(2007年12月、横浜)

第111回日本小児科学会学術集会(2008年4月、東京)

謝辞:結核菌の同定をして頂いた結核研究所好酸菌レファレンスセンター鹿住祐子先生に深謝いたします。

# BCGによる癍痕の長期観察

村岡 徹二 (大阪府藤井寺市医師会)

## 【研究要旨】

平成5年に6歳女兒に発生したBCGによる癍痕の経過を報告したが、最近その後の経過が判明したので報告する。

## 【患児】

増○ 知○ 女兒

生年月日 昭和61年7月23日 6歳

接種日 平成5年5月11日

被害認定日 平成10年8月4日

## 【経過】

病名 B.C.G.による癍痕、ケロイド

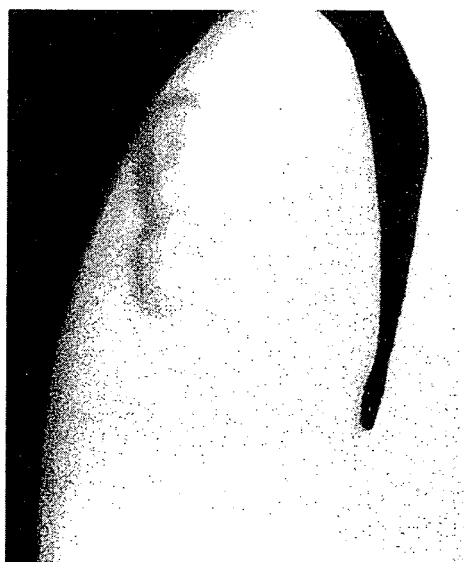
病院名は不明

経過内容

患部を小さくするため薬を塗布され

た(テープらしい)が軽快せず、約2年後患部の色素除去のためレーザーと前記のテープで治療を行っていた。年に数回受診していたが治療を続けていると軽快し、治療をやめると元に戻る。平成18年1月現在、ケロイドの大きさは長さ100mm、幅20~30mmである。

形成治療の説明を受けているが治癒するとは限らずリスクが大きくなる可能性もあるので考慮中である。



# 市町村におけるBCG接種状況～法改正後3年間の累積接種率～

久田 美子 山梨県富士・東部保健福祉事務所（富士・東部保健所）  
 横山 宏 恵信甲府病院／山梨県立中央病院

**要旨** BCG接種は平成17年4月に法改正施行により定期接種期間が「生後直後から6ヶ月まで」となりそれまでの接種期間が短縮された。それより約3年が経過したところであるが、当所では改正直後から毎年度、管内市町村BCG接種状況を把握するため累積接種率調査を実施し予防接種評価を行ってきた。

改正前から未接種者（接種漏れ者）発生等が危惧されたところであったが、当初、現場での混乱はありつつも、管内市町村の接種状況はほぼ全国の接種接種率に一致する概ね良好な接種率を維持しているという結果になった。また、調査を継続することで経年評価と地域全体の課題を把握できた。

今後こういった調査を実施することにより地域全体の各種予防接種評価が必要なことであると考えます。

## 1 はじめに

乳幼児に結核の免疫をつけるBCG接種は平成17年4月、当時の結核予防法改正施行によりツベルクリン反応検査なしの直接接種、さらにその接種対象期間がそれまで「4歳未満」であったものが、「生後直後から生後6ヶ月に達するまで」となり、ほぼ3年が経過したところである。また、これまでに結核予防法は廃止され、現在、BCG予防接種は予防接種法に組み込まれている。改正前より法的な「経過措置なし」による未接種者（接種漏れ者）発生等が危惧されたり、また、制度上出生直後に接種可能になることで、接種による重篤な副反応の発生を避けるため小児科学会からの「生後3ヶ月から6ヶ月に達するという接種期間を奨励する」意見が出されるなど実施主体である市町村現場では混乱が生じた。

当所では法改正後から3年間、管内市町村のBCG接種の状況を把握するため市町村への調査協力を依頼し、同意が得られた市町村データを集計した。その結果、接種状況等の経年的な評価が得られたので報告する。

## 2 調査方法及び対象者

対象者は、管内1市2町2村における平成17年～19年各年の上半期（1月生まれ～6月生まれ）の全出生児とした。対象者数は3年間延べ数でA市728人、B町339人、C町56人、D村70人、E村153人、合計1,193人である。各市町村の予防接種台帳から、対象者の出生日及びBCG接種日から接種満月齢を算定、累積接種率（各年度の12月末時点での接種状況）集計を行なった。

今回の対象者には6ヶ月の定期接種期間を越えても、医学的理由等のある者には、生後1年までの接種への配慮をしておき、この「法に基づかないBCG接種」に「定期」接種した者は対象者に含めている。海外からの転入者で海外接種を済ました者等、任意接種により接種を行い市町村で母子手帳から接種を把握できている場合でも対象者から外している。

## 3 結果

該当5市町村においては平成17年度からBCG個別接種体制を整えており安全な接種体制での「3ヶ月から6ヶ月未満のなるべく早期接種が望ましい」に向けて住民への周知等に取り組んでいる。

平成19年度、A市の累積接種率は、3ヶ月70% 6ヶ月93%、B町は3ヶ月74% 6ヶ月93%、C町は3ヶ月57

% 6ヶ月100%、D村3ヶ月65% 6ヶ月100%、E村3ヶ月76% 6ヶ月100%と良好な累積接種率であった。5市町村のすべてで定期内6ヶ月時点において90%を超えており、1町2村においては定期内に対象者全てが接種を完了しているという特に良好な結果が得られた。

管内5市町村平均の累積接種率は3ヶ月時点において平成17年度、18年度、19年度それぞれ60%→62%→71%、6ヶ月時点において各年度94%→96%→95%と各月齢において累積接種率の上昇が確認できた。

図1に各市町村別平成19年度BCG累積接種率グラフを示す。（図1）

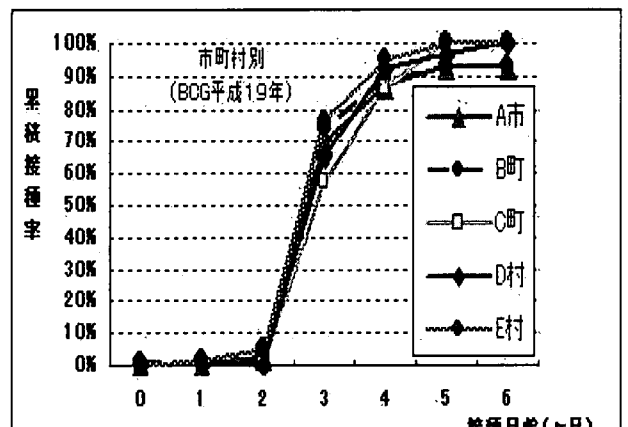


図2に各年度別累積接種率グラフ（5市町村平均）を示す。（図2）

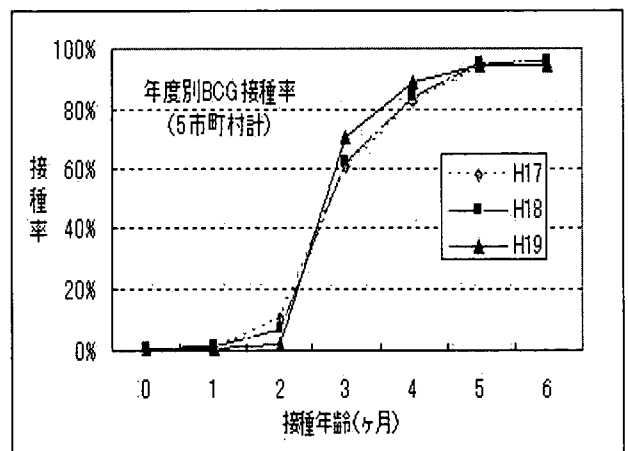


図3に年度別の各月齢接種者数（5市町村計）推移を