

炎例

症例は9歳6カ月男児(表2の症例7)。主訴は発熱、嘔吐。家族歴に特記事項なし。3年前に難聴を指摘されたが日常生活に支障はなかった。2008年3月31日夜間に発熱と嘔吐を認め、紹介医を受診した。白血球数 33,800/mm³、CRP 17.9 mg/dl、多核細胞優位の髄液細胞増多を認め、化膿性髄膜炎を疑われ高知大学医学部附属病院に紹介され入院した。体温 38.8℃、意識はJCS I-2(せん妄)で、麻痺はなく、末梢冷感を認めた。項部硬直、Kernig 徴候ともに陽性であった。髄液検査で細胞数 7,742/3 mm³、多核 80.5%、単核 19.5%、蛋白 129 mg/dl、糖 34 mg/dl、髄液から *Streptococcus pneumoniae* (PSSP、血清型 6A) と *Haemophilus influenzae* (Hib、生物型 1、βラクタマーゼ非産生)、血液から *Streptococcus pneumoniae* が検出され、肺炎球菌と Hib による髄膜炎と診断した。PAPM、CTX で治療開始し、臨床症状、髄液所見は改善したが、薬疹が出現し、7日間で治療を休止した。

この間に、左鼓膜混濁を認め、高分解能の中耳CTで、内耳前庭窓(アブミ骨底)の批薄化を伴う蝸牛の形成不全と、左乳突腔の液体貯留を認め(図5左)、Mondini 内耳奇形に伴う髄液漏と診断した。

薬疹の消褪を待つて第11病日に髄液漏閉鎖術/内耳充填術(根治手術)を行い(図5)、手術直前から ABPC 投与を7日間追加投与して加療した。髄膜炎は後遺症なく回復し、発症9ヵ月を経過したが、髄膜炎の再発は認めていない。

6. 症例報告2: *Haemophilus (H.) parainfluenzae* による1歳髄膜炎例

症例は1歳10ヵ月男児(表2の症例12)。気管支炎に罹患し、クラリスロマイシンを2週間内服した。治癒の判断を受けた翌日に髄膜炎を発症し、高知県立幡多けんみん病院に入院した。髄液

を用いた Hib 抗原(バイオメリュー社)陽性であった。髄液、血液、鼻咽腔から *H. parainfluenzae* が検出された。CTRX+ABPC その後セフトジジムに変更し、後遺症なく完治した。分離細菌から抽出された菌体抗原と抗 Hib-latex (バイオメリュー社)との反応は確認されなかった。

【D 考察】

髄膜炎と侵襲性細菌感染症の罹患率

今回の調査では、化膿性髄膜炎および敗血症など侵襲性細菌感染症の罹患率を正確に知ることを第一の目的とした。全数把握を徹底するため、高知県下の全ての入院可能病院の各担当医師と1-3ヵ月毎に会合を持ち、患者報告を徹底してもらうように促した。集計の結果、表1のとおり、髄膜炎は病院規模に相応の報告患者数があり、もれなく全数報告がなされていることがうかがえた。一方、敗血症に関しては、報告がなされない大規模病院も多く、全数が把握できていない可能性がある。その理由として、血液培養検査オーダーの基準や検出感度(技術、24時間対応がなされているかなど)が不均一であることが推測された。

2007年から2008年にかけての2ヵ年の発症を全数把握し得たという仮定にもとづいて、高知県の人口動態調査結果を用いて罹患率を算出した。総人口789,669人(2007年12月31日現在)、15歳未満102,342人(2006年3月31日)、5歳未満31,898人(2005年10月1日)、出生数6,015人(2006年)をそれぞれ用いて、罹患率を算出した。5歳未満人口10万人に対する、インフルエンザ菌性髄膜炎が7.8人、肺炎球菌性髄膜炎が6.3人、インフルエンザ菌性敗血症が1.6人、肺炎球菌性敗血症が12.5人であった。全例、主たる後遺症を遺すことなく治癒していた。神谷は1996年~1998年の前方視的検討でインフルエンザ菌性髄膜炎の発症は、5歳未満児人口10万

人当たり 8.8 人と報告¹⁾しており、高知県のデータは同等の結果であった。

肺炎球菌性敗血症症例は肺炎、副鼻腔炎、中耳炎などの呼吸器感染症を合併する頻度が高く、保育園通園を開始する時期と一致して発症が増加しており、保育施設での感染機会の増大が関与していると推測され、予防接種を済ませてから通園を開始することが推奨される。

起炎菌の解析

細菌分析の結果、インフルエンザ菌は全て Hib であり、薬剤感受性は 1 例が BLNAR (14%)、2 例が low BLNAR (29%) で、 β ラクタマーゼ産生株は認められなかった。Hib は生物型 2 が優勢であった点で、他県での解析結果と異なっていた。1 型は 10 歳敗血症、9 歳髄膜炎例といずれも年長児から検出された点は興味深い。

肺炎球菌は PRSP や PISP などの耐性菌の占める割合が大きく (77%)、血清型は 6B が 6 株、6A、19F、14 がそれぞれ 2 株、18C が 1 株であり、6A を除く菌株 (85%) は PCV-7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) でカバーできる血清型の肺炎球菌であった。

Mondini 内耳奇形に伴う髄膜炎例

Mondini 内耳奇形は、先天性皮膚洞とならんで、化膿性髄膜炎を合併しやすい解剖学的異常として重要である。本症では内耳-中耳交通による髄液漏を合併しやすく、反復性髄膜炎の原因となり難治となりやすい。髄液瘻を外界に開放することにより難治性にするので、鼓膜切開術は禁忌である点も忘れてはならない。自験例では病前に一側性難聴を指摘されていたこと、鼓膜の混濁を認めたことが、内耳奇形発見の端緒となり、髄膜炎の鎮静後に根治手術を行ったため、再発を免れ治癒した。化膿性髄膜炎例では、常に本症の存在を念頭において、疑わしければ躊躇せず高分解

能中耳 CT を施行し鑑別を行う。とりわけ難聴例が髄膜炎に罹患した際には、Mondini 内耳奇形を疑う。髄液から同時に 2 菌種が検出された例の報告は自験例以外に見当たらず、示唆的な症例であった。解剖学的異常によって細菌侵入を起こす点で共通部分の多い先天性皮膚洞では、混合感染の頻度が高い。髄液漏が中耳から髄腔内への侵入門戸なので、中耳腔で増殖する肺炎球菌と Hib が重複感染を起こしたことは不思議ではない。Mondini 内耳奇形では髄膜炎合併は 7 割に昇るため、髄膜炎の治療に加えて外科治療として髄液漏閉鎖術/内耳充填術が必須である。

H. parainfluenzae 髄膜炎例

H. parainfluenzae の侵襲性細菌感染症に関して、著者らは、右左シャント血流を有するファロー四徴症で脳膿瘍を来した 18 歳女性例を経験している (未発表データ) が、我が国で髄膜炎例の報告は検索した限りでは見当たらない。

海外では *H. parainfluenzae* 髄膜炎は 1993 年までに新生児、乳幼児、成人例合わせて 30 例が報告されている²⁾。また、侵襲性感染症については、1988 年までに英語論文で 55 例が報告されており、髄膜炎と心内膜炎が最多で、脳膿瘍、皮膚・関節・肝臓の膿瘍がこれに続く³⁾。1975 年のカナダからの報告⁴⁾によると、ヘモフィルス種の髄膜炎 56 例中 3 例 (5.4%) が *H. parainfluenzae* が起炎菌であった。この報告のなかで、左頬部蜂窩織炎から 2 日後に髄膜炎を発症した 9 ヶ月男児例、中耳炎・扁桃炎から 2 日後に髄膜炎を発症した 2 歳女児例、脳性麻痺の 4 歳女児例が記載されており、他病巣の感染症が先行する例が多いとするそれまでの報告⁵⁾を追認している。

今回の報告例でも気管支炎が先行した点で既報の指摘と一致しており興味深い。Hib ワクチンの導入によって、理論的に予防できない起炎菌であるので、ワクチンが汎用されると、患者増加が

危惧される。しかし、1987年からHibワクチンが、2000年から結合型肺炎球菌ワクチンが、世界に先んじて導入された米国における、最新の髄膜炎の起炎菌動向についての報告⁹⁾によれば、肺炎球菌33.3%、*Neisseria meningitidis* 29%、GBS 18.2%、大腸菌7.4%、nontypeable *H. influenzae* 4.3%、その他のグラム陰性桿菌3%、*Listeria monocytogenes* 2.2%、A群溶血性レンサ球菌2.2%、*Moraxella catarrhalis* 0.4%となっており、*H. parainfluenzae* は1例も含まれていない。

また、報告例で髄液Hib抗原が弱い反応ながら陽性となった点が注目される。分離菌株を熱処理してビオメリュウ社のキットで反応性を調べたが交叉反応性は陰性であった。少量のHibが重複感染を起こしていた可能性などが考えられるが詳細は不明であり、今後の検討課題である。

【E 結論】

高知県の2カ年全数調査の結果、肺炎球菌およびインフルエンザ菌(Hib)による髄膜炎、侵襲性感染症の発症は、10年前と比べて同等であった。今回の調査では全例が後遺症なく回復していたが、とりわけ広い医療過疎エリアを抱えた本県においては、一歩間違えば診断治療が遅れる可能性も危惧され、現実に過去には予後不良例を経験している。早急な定期接種でのワクチン導入が望まれる。

【文献】

- 1) 神谷 齊: ワクチンによる肺炎球菌およびインフルエンザ桿菌感染症の予防. 小児科臨床 59: 2293-2300, 2006
- 2) Poupard MC, Dabbaghi F, Chanal C, Sirot D, Lorient Y, Sirot J: *Haemophilus parainfluenzae meningitis* in an 8-year-old boy. *Presse Med* 22:815-6, 1993

- 3) Black CT, Kupferschmid JP, West KW, Grosfeld JL: *Haemophilus parainfluenzae* infections in children, with the report of a unique case. *Rev Infect Dis* 10:342-6, 1988
- 4) Wort AJ: *Hemophilus parainfluenzae meningitis*. *Can Med Assoc J* 112:606-7, 1975
- 5) Hable KA, Logan GB, Washington JA: Three *Hemophilus* species. Pathogenic activity. *Am J Dis Child* 121: 35-7, 1971
- 6) Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R: Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics.: Children with bacterial meningitis during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 15:522-8, 2008

【F 健康危険情報】

【G 研究発表】

1. 著書, 論文発表
Uchiyama J, Rashel M, Maeda Y, Takemura I, Sigihara S, Akechi K, Wakiguchi H, Matsuzaki S: Isolation and characterization of a novel *Enterococcus faecalis* bacteriophage ϕ EF24C as a therapeutic candidate. *Feder Eur Microbiol Sci* 278:200-206, 2008
Fujieda M, Ishihara M, Morita T, Hayashi Y, Ohta T, Sakano T, Wakiguchi H: Effect of oral mizoribine pulse therapy for frequently relapsing steroid-dependent nephritic syndrome. *Clin Nephrol* 69:179-184, 2008
脇口宏: こどもの感染症が成人で流行している—麻疹、百日咳— 小児科臨床 61:1079-1084, 2008
脇口宏: 成人の百日咳. こどもの感染症の診かた

11:23-24, 2008

脇口宏：第39回日本小児感染症学会 ミートザエキスパート。感染症診断のピットホール—EBウイルス感染症から学んだこと—小児感染症免疫 20:213-218, 2008

高杉尚志、矢野哲也、白井大介、細川卓利、堂野純孝、新井淳一、藤枝幹也、脇口宏：高炭酸ガス血症に対して陽陰圧たいがいしき人工呼吸器を試みた慢性呼吸不全の1例。小児科臨床 61:431-436, 2008

Oishi T, Fujieda M, Shiraishi T, Ono M, Inoue K, Takahashi A, Ogura H, Wakiguchi H: Infliximab treatment for refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysm—A 1-month-old girl—Circulation J 72:850-852, 2008

高杉尚志、寺内芳彦、矢野哲也、采元純、細川卓利、前田明彦、藤枝幹也、白石泰資、脇口宏：Haemophilus influenzae type bによる化膿性心外膜炎の2例 日児誌 111:1172-6, 2007

前田明彦、藤枝幹也、佐藤哲也、石浦嘉人、堂野純孝、石原正行、久川浩章、脇口宏：症例に学ぶ—診断に苦慮する長引く発熱疾患「EBウイルス感染症」小児内科 39:1996-2002 2007

Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nozawa N, Inoue N, Nomura Y, Kurata T: Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. Microbes Infect, 9:183-191, 2007

前田明彦、脇口宏：単純ヘルペスウイルス感染症。小児感染症学(岡部信彦編)、診断と治療社、2007

佐藤哲也、前田明彦、脇口宏：VII. 感染症。7.ヘルペス群ウイルスに対する抗ウイルス薬の処方根拠は？EBM 小児疾患の治療 2007-2008。(五十嵐隆、石井正浩、滝田順子、平石幹男、水口雅、横田俊平、横谷進、渡辺とよ子編)：318-521,

中外医薬社、2007

藤枝幹也、前田明彦、脇口宏：2 感染症 EBウイルス感染症。小児科診療ガイドライン。最新の治療指針。(五十嵐隆編)、41-43, 総合医学社、2007

前田明彦、脇口宏：2 感染症 単純ヘルペスウイルス感染症。小児科診療ガイドライン。最新の治療指針。(五十嵐隆編)、50-53, 総合医学社、2007

Morisawa Y, Maeda A, Sato T, Hisakawa H, Fujieda, Wakiguchi H: Cytomegalovirus infection and wheezing in infants. Pediatr Intern (in press)

Matsumoto K, Maeda A, Bochner BS, Wakiguchi H, Saito H: Induction of apoptosis in human basophils by anti-Fas antibody treatment in vitro. International Archives of Allergy and Immunology, 2008

Sato T, Fujieda M, Maeda A, Tanaka E, Miyamura, Chikamoto H, Hisano M, Akioka Y, Ishiura Y, Dohno S, Hattori M, Wakiguchi H: Monitoring of Epstein-Barr virus load and killer T cells in renal transplant recipients. Clin Nephrol 70:393-403, 2008

国富泰二、前田明彦、藤枝幹也：循環器症候群(第2版) III-その他の循環器疾患を含めて-VIII. 心筋疾患 リウマチ性心炎。日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.6 271-274, 2008

高杉尚志、寺内芳彦、矢野哲也、細川卓利、前田明彦、藤枝幹也、白石泰資、脇口宏：Haemophilus influenzae type bによる化膿性心外膜炎。小児内科 40 496-8, 2008

玉城涉、前田明彦、木原一樹、高杉尚志、堂野純孝、藤枝幹也、脇口宏、山遠剛 小倉英郎：妊婦の梅毒検査は2回必要。ISAR 29:243-245, 2008

2. 学会発表

前田 明彦, 藤枝 幹也, 古賀 眞紀子, 脇口 宏:
遷延性発熱を呈した Parvovirus B19 感染症の1例.

高知県ウイルス感染症研究会, 2008年3月高知
佐藤哲也, 倉繁 欸子, 白井大介, 高杉尚志, 矢野
哲也, 森田 拓, 堂野純孝, 新井淳一, 細川卓利,
前田明彦, 久川浩章, 藤枝幹也, 脇口 宏: ノロウ
イルス感染が証明された腸重積症の3例. 第39回
日本小児感染症学会 2007年11月横浜

前田 明彦, 阿部 孝典, 齋藤 潤, 西小森 隆太,
佐藤 哲也, 藤枝 幹也, 中畑 龍俊, 脇口 宏:
運動で誘発される発熱を呈し, ヘテロの MEFV変異
を認めた家族性地中海熱の1例. 第39回日本小児
感染症学会 2007年11月横浜

佐藤哲也, 藤枝幹也, 前田明彦, 石浦嘉人, 堂野
純孝, 脇口 宏, 田中絵里子, 宮村正和, 久野正貴,
近本裕子, 秋岡佑子, 服部元史: 小児腎移植にお
けるEBウイルス(EBV)モニタリング -EBV負荷量お
よび killer T 細胞の推移-. 第18回 EBウイルス感
染症研究会 2008, 3月, 東京

原 拓磨, 宗景匡哉, 前田明彦, 島崎洋成, 堂野純
孝, 白井大介, 細川卓利, 広瀬かほり, 濱田昌史,
藤枝幹也, 脇口 宏: Mondini 内耳奇形に合併した
化膿性髄膜炎の1例. 第40回日本小児感染症学会,
2008年11月, 名古屋

Sato T, Fujieda M, Maeda A, Tanaka E,
Miyamura, Chikamoto H, Hisano M, Akioka Y,
Ishiura Y, Dohno S, Hattori M, Wakiguchi H:
Monitoring of Epstein-Barr virus load and killer T
cells in renal transplant recipients. The 13th Biennial
Conference of the International Association for
Research on Epstein-Barr Virus and Associated
Diseases, 2008, 11, 広州, 中華人民共和国.

【H 知的財産権の出願・登録状況】

1. 免許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 調査の対象とした高知県下の入院可能な病院

協力病院	所在地	担当医師	小児科 医師数 (人)	髄膜炎 (例)	敗血症 (例)
1 高知赤十字病院	高知市	阿部 孝典	3	2	0
2 国立病院機構高知病院	高知市	小倉 英郎	5	0	1
3 緑水病院	高知市	新井 淳一	3	0	0
4 田野病院	安芸郡	島崎 洋成	1	0	2
5 藤立種多けんみん病院	窪川市	武市 知己	5	1	0
6 高知医療センター	高知市	西内 律雄	12	5	0
7 JA高知病院	南国市	本澤 謙士	2	0	0
8 高知大学医学部	南国市	前田 明彦	16	1	6
9 県立安芸病院	安芸市	前田 賢人	3	2	0
10 早瀬通病院	土佐郡	古賀 真紀子	1	0	1
11 清瀬病院	土佐清水市	浜崎 正司	1	0	0
12 三豊総合病院	香川県 三豊市	島内 泰宏	4	1	0
			合計	12	10

表2 髄膜炎(高知県, 2007年1月~2008年12月)

施設	性別	年齢	病原体	入院日	退院日	治療法	検査結果	
1	男性	1y6m	F	髄膜炎	Hb	07080	07082	MEPM +CTX Low-BLNAE
2	女性	5y6m	M	髄膜炎	GHS	07107	07108	PAPM 血清型1b
3	男性	3y6m	F	髄膜炎	Hb	07020	07118	MEPM High Antibody +CTX
4	女性	1y3m	F	髄膜炎	PSMP	07121	07121	MEPM 血清型6B +CTX
5	女性	2y10m	M	髄膜炎	Hb	08030	08030	MEPM 血清型2 +CTX Low-BLNAE
6	医療センター	1y5m	F	髄膜炎	PSMP	08030	08030	PAPM 血清型14 +CTX
7	高知大学	3y6m	M	髄膜炎	PSMP	08040	08040	PAPM 血清型6A +CTX 生物型1
8	医療センター	3y6m	F	髄膜炎	Hb	08030	08030	PAPM 生物型2 +CTX
9	医療センター	5y6m	F	髄膜炎	Hb	08012	08018	PAPM 生物型2
10*	医療センター	1y6m	M	髄膜炎	PRSP	08072	08072	MEPM 血清型6B
11*	医療センター	2y6m	M	髄膜炎	PRSP	08112	08118	CTX 血清型6B
12	種多けんみん	1y10m	M	髄膜炎	N. meningitidis	08124	08124	ASPC +CTX BLNAE

表3 敗血症(高知県, 2007年1月~2008年12月)

施設	年齢	性別	病原体	入院日	入院日	治療法	検査結果	
1	高知大学	5y6m	F	敗血症	PSMP	07060	07065	CTX 血清型18C
2	国立	2y7m	M	敗血症	Hb	07105	07118	CTX 生物型2 BLNAE
3	高知大学	1y0m	M	敗血症	PSMP	08030	08030	SBT/ABPC 血清型14
4	野野	2y	F	敗血症	PSMP	08040	08048	CPR 血清型19F
5	高知大学	2y5m	M	敗血症	PRSP	08021	08024	MEPM 血清型6A
6	早瀬通	1y9m	M	敗血症	PSMP	08023	08030	CTX 血清型6B
7	野野	1y7m	M	敗血症	PSMP	08029	08016	CPR 血清型19F
8*	高知大学	1y2m	M	敗血症	PSMP	08029	08026	CTX 血清型6B
9*	高知大学	1y3m	M	敗血症	PSMP	08072	08073	CTX 血清型6B
10	高知大学	10y2m	F	敗血症	Hb	08107	08100	PSPC 生物型1 +CTX BLNAE



図1 調査の対象とした高知県下の入院可能な病院

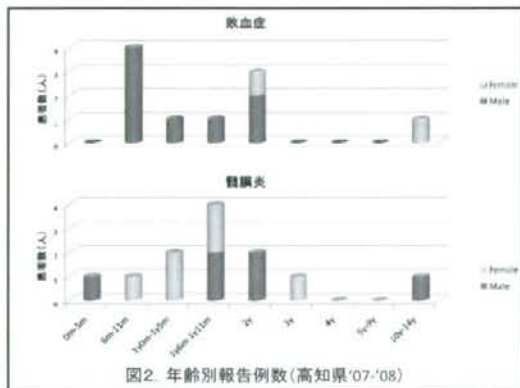


図2 年齢別報告例数(高知県'07-'08)

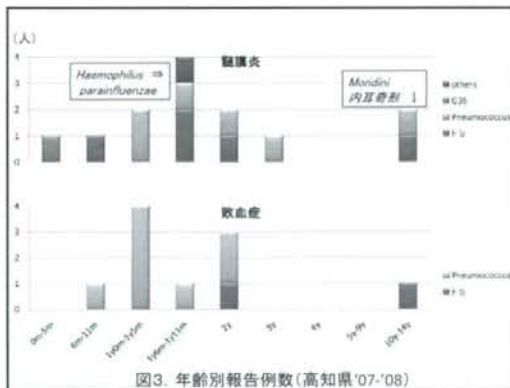
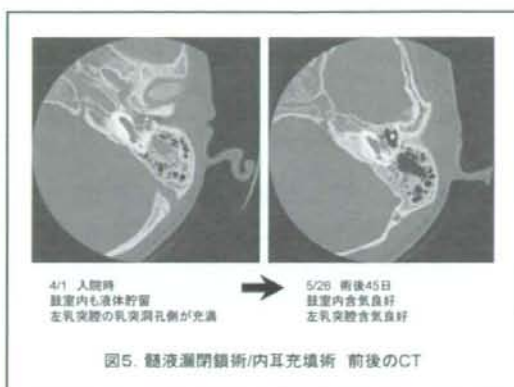
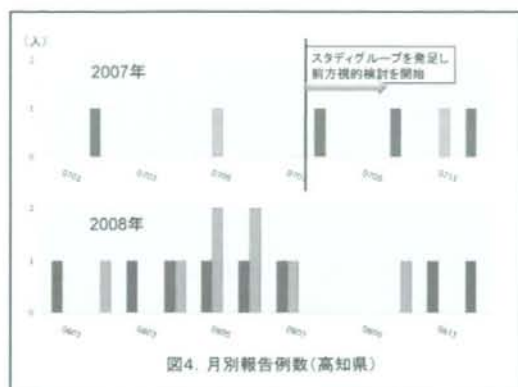


図3 年齢別報告例数(高知県'07-'08)



小児市中肺炎および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の罹患率調査

千葉大学医学部附属病院小児科 荻田純子 石和田稔彦 菱木はるか 河野陽一
千葉市立海浜病院小児科 黒崎知道

研究要旨

A. 研究目的

日本では肺炎球菌性肺炎を含めた小児市中肺炎の発症頻度が不明な点が多い。今回、肺炎球菌結合型ワクチンを本邦へ導入した場合の効果をはかる目的で、人口に基づく小児市中肺炎および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の発症頻度について調査を行い、さらに、肺炎症例の喀痰培養から有意に分離された肺炎球菌の血清型別を実施した。

B. 研究方法

1) 千葉市内の患者が入院する可能性のある千葉市内小児科入院施設 10 施設 11 科、および千葉周辺の小児科入院施設 9 施設 9 科に、2005 年 1 月 1 日～12 月 31 日までに入院した小児市中肺炎の患者数および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の患者数についてアンケートを用いて後方視的に検討した。

2) 千葉市内の 5 施設で、2008 年 1 月 1 日以降入院した肺炎症例のうち、喀痰培養から有意に分離された肺炎球菌の血清型別を型別様血清(Statens Serum Institute, Copenhagen)を用いて荚膜膨化試験により実施した。

C. 研究結果

1) アンケート回収率は 100%であった。2005 年の千葉市在住小児市中肺炎入院例は 984 名で、このうち 5 歳未満は 854 名、5 歳未満小児人口 1000 名あたりの発症率は 19.7 人/年であった。血液培養陽性の肺炎球菌性肺炎は 5 例あり、このうち 4 例が 5 歳未満であり、発症率は 5 歳未満人口 10 万人あたり 9.2 人/年であった。

2) 肺炎症例の喀痰から優位に分離された肺炎球菌 26 株の血清型は、23F 型 7 株、6B 型 6 株、6A 型 2 株、14 型 2 株、19F 型 2 株、3 型 1 株、9V 型 1 株、19A 型 1 株、その他 4 株であった。

D. 考察

1) 先進国から出された小児市中肺炎の発症率に関するいくつかの最近の報告と比較して、今回の結果は高いものであった。ただし、各国より出されたいずれの報告も症例診断基準や集計方法が一定ではなく、結果の比較には注意を要する。より正確に他国のデータと比較するためには同一の画像診断基準を用いて集計することが必要と考えられた。

2) 肺炎症例の喀痰から優位に分離された肺炎球菌うち、69% (6A型を含めると77%) が肺炎球菌7価ワクチンでカバーされる血清型であった。

E. 結論

本邦における小児市中肺炎の罹患率は、他国に比較し低いものではなく、また、肺炎症例の喀痰から分離された肺炎球菌のうち、69% (77%) が肺炎球菌7価結合型ワクチンに含まれる血清型であることから、肺炎球菌結合型ワクチンが導入された場合に、小児市中肺炎に対する予防効果が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 荻田純子, 石和田稔彦, 黒崎知道 他: 小児市中肺炎および血液培養陽性肺炎球菌性肺炎の罹患率調査 感染症誌 82; 624-7, 2008

2. Ishiwada N, Kurosaki T, Terashima I et al.: The incidence of pediatric invasive pneumococcal disease in Chiba prefecture, Japan (2003-2005). J Infect. 57; 455-8, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

出生数が増加に転じた竹田市における新たな小児医療の試み：水痘、おたふくかぜワクチン無料化の効果

泉 達郎¹、高野智幸^{1,2}、秋吉健介^{1,2}、是松聖悟¹、拝郷敦彦^{1,3}

大分大学医学部小児科、竹田市医師会病院小児科、公立おがた総合病院小児科

はじめに

小児医療は教育とともに社会における最も基本的 infrastructures であり、少子高齢化の進む街においても大切である。少子高齢過疎化、大都市集中化の進む日本の縮図として大分県竹田市における小児医療活動が小児医療の評価法を考える一助となる事を示す。

少子高齢過疎地への時間外小児科救急を含む小児医療の提供、5歳児健診、任意予防接種の無料化を行い、予防接種率の向上とその成果について報告する。

A. 研究目的

大分県竹田直入医療圏には、平成2年より小児科不在の状態が続き、大分県10医療圏のなかでも最も少子高齢過疎化が進行した。この状態に対し、大分県、竹田市、大分県医師会、大分大学医学部小児科の協議の下、平成15年10月から大分大学医学部小児科より竹田市医師会病院に小児科医を派遣した。平成16年4月より常勤医体制とし外来、入院診療の開始、近隣2病院との休日、時間外診療輪番体制の確立、小児科医による乳児健診、ポリオ集団予防接種を開始した。平成19年4月より「竹田っ子元気に育て」スローガンの下、5歳児健診を導入し、注意欠陥多動障害や広汎性発達障害、軽度の知的障害を持つ幼児の適切な診断と地元の幼稚園、普通小学校入学のための就学支援を行うと同時に、小学校入学前予防接種歴の確認、接種率の改善強化を行った。定期接種ワクチンだけでなく、任意接種である水痘、おたふくかぜワクチンを無料化しその効果を検討した。

B. 研究方法と結果

1. 水痘、おたふくかぜワクチン無料化による接種率、罹患患者数の推移と、その効果

水痘、おたふくかぜワクチン無料化対象者は、竹田市在住で、水痘とおたふくかぜの罹患歴のない人、生後12か月以上、36か月未

満を対象とした。水痘とおたふくかぜワクチンの36か月未満児の予防接種率はそれぞれ、平成20年度は、63.9、60.1%で、平成19年度の35.9、52.1%と比して上昇していた。麻疹/風疹ワクチン摂取率は36か月未満児は平成19、20年度は86/86、82/82%（平成21年2月4日現在）であった。平成20年度は2月までの11か月間のデータではあるが、15歳児までの麻疹、風疹ワクチンの接種率は2005年以降、90-100%を示している。水痘やおたふくかぜ、麻疹、風疹患者数の推移は表1のようになり、平成20年度（2008年）、平成21年2月までの11か月間、15歳以下の子供の麻疹や風疹の発症は全く「零」になりつつある。

一方、水痘とおたふくかぜの発症数もともに、従来の10%程度に急速減少を示していた。

表1

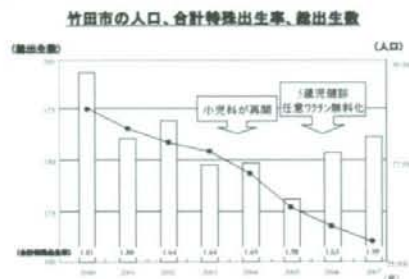
15歳以下の小児における疾患の罹患数(名)の推移

疾患	2004	2005	2006	2007	2008
水痘	118	110	192	57	21
おたふくかぜ	10	40	74	13	9
麻疹	0	0	0	7	0
風疹	no data	0	0	0	0

2. 竹田市の総人口と合計特殊出生率、出生数の推移

平成12年(2000年)以降の推移を図1に示する

図1



竹田市における合計特殊出生率と出生数は平成17、18、19年はそれぞれ、131人/1.58、154人/1.63、162人/1.94と平成17年以降、合計特殊出生率だけでなく、出生数も、ともに、2年連続増加を示した。

3. 医療費への影響

国民健康保険加入者は市民の約4分の1と少数であり、限定した対象者のみの評価となり、その判定に注意が必要であるが、正確な年次推移の評価が可能であったため、国民健康保険証での入院と外来、調剤薬局への医療費を検討した。表2のように平成19年は、平成14、18年の平均と比して、増加はなく、減少していた。図3は、竹田市医師会病院小児科や市内診療所での診察が増加している事を示していた。外来診療で、早期に治療を開始しているためか、重症となり入院治療を必要とする患者が減少し、平14年度以来医療費の増額がなく、市外の病院へ受診する患者の医療費は市外が90.1%より59.1%と著明に減少している事は、小児医療を受けるに際しての交通費や時間などが節約され市内に住む若い御両親、家族への経済効果をもたらしている事を示唆した。

C. 考察、結論

竹田市よりの全面的公的補助による水痘・おたふくかぜワクチン接種の導入にて、その接種

率が向上し、疾病の予防効果を高めた。麻疹や風疹だけでなく、水痘、おたふくかぜも数年以内に小児罹患数の「零」が期待できる状態にきている。

麻疹、風疹は、平成21年2月の時点でともに発症は「零」で、任意接種である水痘やおたふくかぜに対する両ワクチンの無料化、5歳児健診時等による予防接種の呼びかけ等が竹田市内の子供の予防接種率向上、罹患数減少の方向に働いていた。

小児救急や5歳児健診、予防接種を含む小児科医療・保健の安定的継続的供給は、社会における基本的なinfrastructuresとなり、住みやすく、子供を産み育てやすい街として少子高齢過疎化の本質的対策になっている事を示唆している。

地域小児医療の評価表として従来の乳児死亡率ではなく予防接種率の向上、罹患数の低下、出生率や出生数増加がよりよい指標と考えられた。

D. 文献

泉 達郎、古城昌展、秋吉健介他、
小児科医のいない街：少子、高齢、過疎化と小児医療、小児保健研究、2005;64:441-446

E. その他

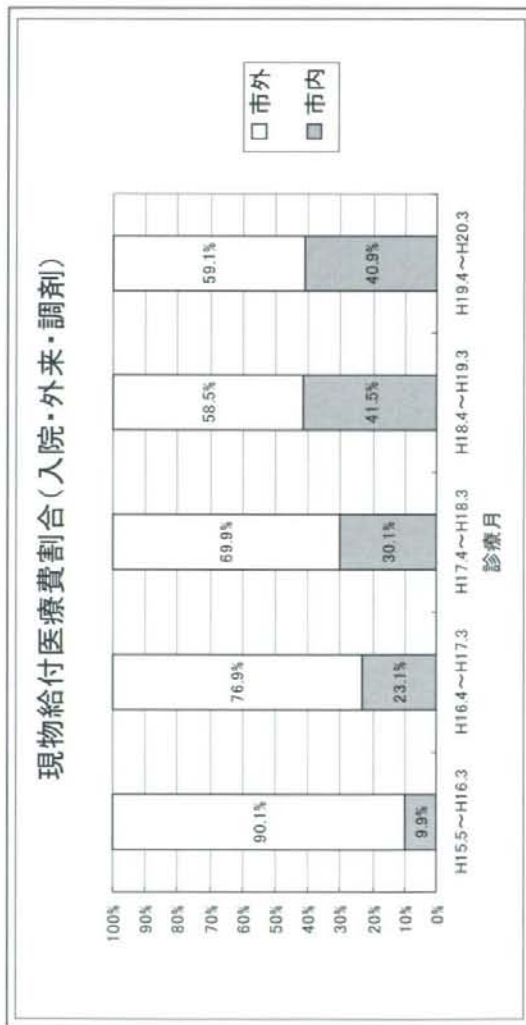
別紙資料

表-2. 年齢層別費用額の年次推移(竹田市国保)

4. 入院・入院外・調剤の計

年度	0～4歳					5～9歳					10～14歳				
	費用額	件数	日数	被保険者数	1人当たり費用額	費用額	件数	日数	被保険者数	1人当たり費用額	費用額	件数	日数	被保険者数	1人当たり費用額
	H14年度	25,754,490	2,409		178	144,688	15,951,740	1,549		242	65,916	15,415,240	1,488		301
H15年度	24,067,410	2,639		184	130,801	11,380,720	1,578		238	47,818	15,760,660	1,539		285	55,301
H16年度	40,027,560	3,181		196	204,222	14,344,700	1,519		217	66,105	25,075,680	1,617		285	87,985
H17年度	33,266,550	3,045		175	190,095	13,509,830	1,826		218	61,972	32,223,690	1,724		280	115,085
H18年度	33,401,470	3,111		173	193,072	12,609,730	1,733		207	60,917	25,845,370	1,821		279	92,636
H19年度	28,084,560	3,378		161	174,438	11,435,210	1,631		192	59,558	16,846,250	1,462		247	68,203
H20年度															

図3. 入院・外来・調剤費の市内市外割合



町田裕一、田中宏子、橋本省三、久保田雅紀、矢野ヨシ、矢野 亨
(希望の家療育病院)

1. 要旨

120名定員の重症心身障害児施設において、ムンプス(流行性耳下腺炎)の抗体保有状況を中和抗体(NA)、赤血球凝集阻止抗体(HI)、補体結合抗体(CF)、酵素免疫測定法によるIgG抗体(IgG-EIA)の4種類の抗体を同一血清について調べ、昨年報告した。今回は、NAとIgG-EIAの例数を増やし、NA:117例、HI:79例、CF:113例、IgG-EIA:117例について報告をした。NA、HI、CFは4倍(2²)未満を陰性、4倍以上を陽性とする、NA、HI、CF抗体陽性率はそれぞれ32.5%、32.9%、15.9%であった。IgG-EIAは2未満を陰性、2以上4未満を擬陽性、4以上を陽性と判定すると、4倍以上の陽性率は60.0%、2倍以上の擬陽性を含めると、72.6%が陽性であった。NA、HI、CFいずれもが抗体陽性例でIgG-EIA陰性例は1例も無かった。NA4倍でIgG-EIA擬陽性が2例(抗体価はそれぞれ2.1および3.9)、CF抗体4倍でIgG-EIA擬陽性(2.8)が1例に見られた。

NA、HI、CFの抗体保有率、特にCFの保有率は低値であったが、IgG-EIAの保有率は擬陽性を陽性とするれば72.6%となり、70%以上の入所者はすでにムンプスウイルスの野生株あるいはワクチン株に接触している可能性ありと推測できるが、それでもなおほぼ30%はムンプスウイルスに未接触で免疫を持たないと推測された。

抗体保有率と被検者の年齢との関係を見ると、前報同様50-60歳代の年齢層の抗体保有率はNA、HI、CF、IgG-EIAいずれも高い傾向を示した。

NA、HI、CFの平均抗体価は、それぞれ $2^{2.5 \pm 0.68}$ 、 $2^{3.2 \pm 1.2}$ 、 $2^{2.3 \pm 0.42}$ であった。IgG-EIA抗体価は、4以上(陽性)例は 11.0 ± 7.5 、2以上4未満(擬陽性)例は 9.5 ± 7.5 であった。

今回の調査は、個人防衛、施設内の集団防衛、それに関係するムンプスワクチン接種の可否をムンプスの抗体保有状況で知ることを目的に中和抗体陰性の19例、陽性最低値(4倍)の2例の計21例について、ワクチン接種を実施し、3週間にわたってムンプスウイルスに対するIgG-EIA抗体価の変動を観察した。その結果、IgG-EIA抗体は鋭敏に反応し、免疫状態の把握への有用性が示めされた。接種前2以下の陰性例にも接種後1-2週の抗体の変動からsecondary immune responseの関与が示唆される症例が多くみられ、過去に野生株あるいはワクチン株のムンプスウイルスへの接触を疑わせる症例がかなり含まれる可能性が示唆された。しかし年長児や成人の多い当施設においては、接種の可否について、接種前2以下の陰性症例には積極的にワクチン接種をする、2以上4未満の擬陽性症例には接種を前向きに捉え機会があれば接種をする、4以上の陽性例には接種をしないを当面の目安とすることにした。

2. はじめに

ムンプス(流行性耳下腺炎)は小児に好発する感染症であるが、伝染力が強く、また本症の50%以上に脳脊髄液の細胞増加をきたし、10%近い症例が中枢神経症状を呈するという。また小児に比べ成人が罹患すると合併症の発症が多く、重篤化しやすい。¹⁾

上記の様な疾患の特徴から、多くがてんかんを有し（約70%）、80%が成人で占められる当施設において、ムンプス流行のリスクを把握し、適切な感染予防対策が必要だが、ワクチン接種もその一つである。今回入所者抗ムンプスウイルスに対する中和抗体（NA）、血球凝集阻止抗体（HI）、補体結合抗体（CF）、酵素免疫測定法によるIgG-抗体（IgG-EIA）（以下NA、HI、CF、IgG-EIAと略す）などの保有状況を昨年に続き例数を増やして報告し、併せてムンプスワクチン接種前後の抗体の動きを測定して接種の適否の判断に役立てようと試みたのでその結果を報告する。

3. 対象と方法

対象となったのは当施設（定員120名）入所者で、今回調査し得たのはそのうちの117名（男性57名、女性59名）であった。これら入所者のムンプスに対するNA、HI、CF、IgG-EIAなどを測定した。測定は昨年と同様検査会社（三菱化学メデイエンスK.K）を通じて実施した。各検査法は同一の検体についてセットで実施したが、結果の出なかった例、HIについては検査漏れがあったりして、各抗体検査実施例数は同数ではない。

NA、HI、CFは、判定基準によりいずれも4倍未満陰性、4倍以上が陽性である。IgG-EIAは、2未満が陰性、2以上4未満が擬陽性、4以上が陽性である。抗体陽性率は、抗体陽性例を検体総数で除したものを%で表示、平均抗体価は抗体陽性例のみを集計し、NA、HI、CFは 2^n で表示し、その幾何平均を示した。EIAは数値の算術平均値で示した。

また、施設内でNA抗体陰性例19例、4倍陽性の2例、計21例に保護者の許可を得てムンプスワクチン（Lot No G203 武田薬品）を接種し、そのうち接種後の抗体測定のできた例についてNA、HI、IgG-EIAの抗体変動を調べた。

4. 結果

今回報告の対象となった症例全体のNA、HI、CF、IgG-EIAによる抗体陽性率は、それぞれ32.5%、32.9%、15.9%、60.0%（擬陽性を陽性とすれば72.6%）であった。CFが低く、EIA抗体の陽性率は高い傾向を示した（表1）。また抗体陽性率、抗体価を年齢別にみたものは昨年の報告同様NA、HI、CF、IgG-EIAいずれの測定法でも、陽性率は50才代が高く、20才未満が低値であった（表2-1、2、3、4）。

HI、CFいずれも抗体陽性でIgG-EIA陰性例は1例も無かった。NA4倍でIgG-EIA擬陽性が2例（抗体価はそれぞれ2.1および3.9）、CF抗体4倍でIgG-EIA擬陽性（2.8）が1例に見られた。平均抗体価は、NA、HI、CFはそれぞれ $2^{2.5 \pm 0.68}$ 、 $2^{3.2 \pm 1.2}$ 、 $2^{2.3 \pm 0.42}$ であった。またIgG-EIA抗体価は、4以上（陽性）例は 11.0 ± 7.5 、2以上4未満（擬陽性）例は 9.5 ± 7.5 であった。

また、ウイルス感染防御を抗体から見ればNAが基本であると考えられるが、上記の結果からムンプスに於いてはNAの感度が低く、IgG-EIAは鋭敏に反応していることから、NA陰性19例、4倍陽性2例の21例についてムンプスワクチンを接種した。その後抗体を調べた例についてNA、HI、IgG-EIA抗体価変動は表3-1、表3-2、表3-3に示した。NA、HIの3週後の抗体陽転率は低く、NAは接種前陰性19例中7例が陽性化、HI陰性16例中3例が陽性化したに過ぎなかった。一方でIgG-EIAについては接種前の抗体価は多様であるが、3週後には接種前陰性9例は全例陽性あるいは擬陽性となった。

ワクチン接種した21例を接種前のIgG-EIAの抗体価別（陰性、擬陽性、陽性）に

分けて症例毎にその後の抗体価の変動を見たものが表4である。接種前抗体価2未満の陰性9例中1週後に抗体測定し得た7例のうち4例は陰性に留まったが、3例は擬陽性となり、2週後には抗体測定し得た6例全員が陽性ないし擬陽性となった。接種前に擬陽性(抗体価2以上4未満)は8例であったが、1週後には2例が陽性(抗体価4以上)となり、2週後には、測定し得た5例中3例が抗体陽性となった。3週後には8例中6例が抗体陽性となった。抗体陽性の4例は3週後にも全例陽性値をしめした。

5. 考察

今回調査対象とした重症心身障害児施設内のムンプス抗体の保有率は、NA、HI では30%強、CF では16%弱であった。一方IgG-EIA抗体も擬陽性を含めても73%弱と低値であった(表1)。施設内での集団発生は、当施設では昭和53年の開設以来なく、散发例については確認できる範囲では昭和60年以来みられないので、IgG-EIA抗体よりほぼ70%の入所者は、どこかで不顕性感染を受けたか、入所以前にムンプスを発症していることが推測された。このことは前報でも述べた。しかしムンプスの重症心身障害児・者施設における施設内集団発生は避けたいが、最も確実な予防対策はワクチン接種ではないかと考える。この場合問題となるのは、ムンプスワクチン接種対象者の選別である。年長児や成人で抗体陰性であっても、過去のムンプス罹患あるいはワクチン接種の免疫記憶が減弱しているだけで、ムンプスウイルスに接触しても免疫機構が作動して発症しないなら接種の必要はない。しかしウイルス感染症で感染防御を抗体面から追うならNAをまず考慮すべきであると考え、今回はNA陰性の21例についてムンプスワクチンを接種した。しかし今回の検査成績からワクチン接種後のNA抗体価の反応は鈍く、NAは接種後の免疫の動態を把握するには適切ではないと判断し、接種後の免疫動態の把握にはIgG-EIAを選んだ。事実表3よりIgG-EIAはワクチン接種に敏感に反応していた。ワクチン接種例21例を接種前のIgG-EIAが陰性か、擬陽性か、陽性かで症例別に分けてその後の抗体変動を示したのが表4である。接種前陰性の7例は1週間後には3例が擬陽性を示しており、この例は過去にムンプスウイルスに接触して、secondary immune responseを示したと推測し、陰性であった4例は当初未接触例であると考えた。しかし4例の陰性例も2週後には調べ得た3例中1例は陽性、2例は擬陽性となった。ムンプスワクチンは生ワクチンなので接種時抗原量は少なく、1週間ほどの時間をかけて徐々に増殖を続けてゆくとされているので、接種2週後の抗体価上昇例の中にもsecondary immune responseの関与している例が混在している可能性があり、年長小児や成人では接種前抗体が陰性であっても、過去にムンプスウイルスに接触している例が少なくないのではないかと考えた。一方接種前の擬陽性例は接種一週間後にも全例が陽性ないし擬陽性であり、ムンプスウイルス接触の既往があると考えられた。抗体価の上昇傾向もみられ、secondary immune responseを思わせる反応をしめした可能性もある。

IgG-EIA抗体価のムンプスに対する感染防御レベルについては明確な基準はないとしながらも、ワクチン既接種者への再接種基準としてIgG-EIA抗体価が陰性と擬陽性例には再接種を行うとの基準があり、また6未満なら再接種をする医療機関もあるとの報告がある²⁾。しかし今回我々の結果からは、特に年長小児や成人でムンプスワクチン接種の適否を判断する場合、今回検査し得た117例中NA陽性でIgG-EIA陰性例は1例もなく、またIgG-EIA抗体検査は免疫状態を鋭敏に反映していると考えたので、まず接種前にIgG-EIAを調べ、陰性ならムンプスに免疫が無いがあっても感染防御力は弱いとして積極的にワクチン接種を考え、擬陽性例には、接種を前向きに考え機会があ

れば接種をする、陽性例には接種をしない、を暫定的な判断基準にしたいと考えた。

6. 文献

- 1) Committee on Infectious Diseases . Mumps.: Larry K.Pickering, ed. Red Book 27th Edition . American Academy of Pediatrics .2006 : 464 - 468
- 2) 楠原浩一：予防接種Q&A. 小児内科 39巻(10) 1581-82
2007

本研究は新予防接種研究班の研究費による研究補助を受けました。ここに深謝いたします。

表1 施設全体の検査別にみた抗ムンプス抗体陽性率

	NA	HI	CF	EIA ¹⁾
検査総数	117 ²⁾	79	113	117
抗体陽性例	38	26	18	69 (85) ³⁾
陽性率 (%)	32.2	32.9	15.9	60.0 (72.6) ³⁾

1) IgG-EIA の意

2) 検査総数、抗体陽性欄の数字は例数

3) $2 \leq \text{IgG-EIA} < 4$ (判定擬陽性) は陰性として集計
() 内の数字が擬陽性を陽性として集計した場合の数値

表2-1 年齢階層別抗体陽性率と抗体価 (NA)

		検体数	陽性例	陽性率	平均抗体価 2 ⁿ
年 階 層	0 - 9	4	1	25.0 %	2.0
	10 - 19	12	2	16.7	3.0
	20 - 29	27	10	37.0	2.6
	30 - 39	27	9	33.3	2.3
	40 - 49	23	6	26.1	3.0
	50 - 59	17	8	47.1	3.0
	60 - 69	6	1	16.7	2.0
	70 <	1	1	100.0	2.0

* 検体数、陽性例欄の数字は例数 総数：117例

表2-2 年齢階層別抗体陽性率と抗体価 (HI)

		検体数	陽性例	陽性率	平均抗体価 2 ⁿ
年 階 層	0 - 9	5	1	20.0 %	2.0
	10 - 19	9	3	33.3	3.3
	20 - 29	20	8	40.0	3.1
	30 - 39	10	3	30.0	3.3
	40 - 49	17	5	29.4	3.0
	50 - 59	14	6	42.9	4.0
	60 - 69	4	0	0.0	
	70 <	0	0	0.0	

* 検体数、陽性例欄の数字は例数 総数79例

表 2 - 3 年齢階層別抗体陽性率と抗体価 (C F)

		検体数	陽性例	陽性率	平均抗体価 2^n
年 階 層	0 - 9	5	0	0.0 %	
	10 - 19	12	1	8.3	2.0
	20 - 29	25	3	12.0	2.0
	30 - 39	26	4	15.4	2.3
	40 - 49	21	4	19.0	2.3
	50 - 59	17	6	35.3	2.5
	60 - 69	4	0	0.0	
	70<	4	0	0.0	

* 検体数、陽性例欄の数字は例数 総数 1 1 4 例

表 2 - 4 年齢階層別抗体陽性率と抗体価 (I g G - E I A)

		検体数	陽性例	陽性率	平均抗体価
年 階 層	0 - 9	5	1	20.0 %	8.5
	10 - 19	11	5	45.5	7.8. ±
	20 - 29	27	17	63.0	11.8 ±
	30 - 39	27	17	63.0	8.3 ± 5.4
	40 - 49	23	12	52.2	13.6 ± 6.5
	50 - 59	17	12	70.6	10.0 ± 8.5
	60 - 69	6	4	66.7	10.8 ± 4.1
	70<	1	1	100.0	15.2

1) $2 \leq \text{I g G - E I A} < 4$ (判定擬陽性) は陰性として集計
総数: 1 1 7 例

表 3-1 中和抗体

		接種前	1週間後	2週間後	3週間後
抗体	陰性例	19	14	10	12
	陽性例	2	5	3	9
平均抗体価		2^2	$2^{2.6}$	$2^{4.0}$	$2^{3.9}$

平均抗体価は陽性例の平均

表 3-2 HI抗体

		接種前	1週間後	2週間後	3週間後
抗体	陰性例	16	16	11	13
	陽性例	5	3	2	8
平均抗体		$2^{3.2}$	$2^{3.3}$	$2^{4.0}$	$2^{3.0}$

表 3-3 IgG-EIA抗体価

		接種前	1週間後	2週間後	3週間後
抗体	陰性例	9	4	0	0
	擬陽性例	8	9	7	5
	陽性例	4	6	6	16
平均抗体価 A		< 2	2.2 ± 0.2	3.7 ± 4.0	6.4 ± 6.7
平均抗体価 B		3.2 ± 0.7	4.5 ± 3.1	8.2 ± 5.3	6.5 ± 3.8
平均抗体価 C		8.1 ± 1.8	8.7 ± 1.0	5.7 ± 4.9	9.7 ± 3.2

平均抗体価 A : ワクチン接種前の抗ムンプス IgG-EIA 抗体陰性 (< 2) 例について接種後の平均抗体価の継時的変化

平均抗体価 B : ワクチン接種前の抗ムンプス IgG-EIA 抗体擬陽性例 (2-4 未満) について接種後の平均抗体価の継時的変化

平均抗体価 C : ワクチン接種前の抗ムンプス IgG-EIA 抗体陽性例 (4 以上) について接種後の平均抗体価の継時的変化

表4 ワクチン接種前後の I g G - E I A 抗体価の変動

症 例 性	年 齢	抗 体 価				
		接種前	1 週 後	2 週 後	3 週 後	
KY	f	21	<2	<2	11.8	6.4
TK	m	32	<2	<2	2.1	23.9
MY	m	8	<2	<2	2.2	4.1
YS	f	30	<2	<2	—	5.6
SN	m	33	<2	2.3	2.0	5.0
TT	m	28	<2	2.4	2.0	2.4
YY	m	10	<2	2.0	2.3	3.6
KM	f	31	<2	—	—	2.5
OA	f	27	<2	—	—	4.4
IK	m	29	2.6	4.5	—	8.7
SK	m	34	3.6	12.1	13.3	12.3
NN	f	24	3.9	3.7	—	4.4
FY	m	21	2.0	3.8	3.5	3.7
HY	m	17	2.5	2.8	2.6	2.5
MR	f	31	3.4	2.6	—	4.0
YT	m	31	3.6	3.1	7.9	5.3
KY	m	46	3.6	3.1	13.8	11.6
TN	m	26	7.9	9.2	5.3	12.9
HK	m	20	10.3	9.7	—	11.8
NA	m	38	8.3	8.7	—	8.7
WT	m	17	6.0	7.3	6.0	5.7