

研究要旨

現行インフルエンザワクチンは小児で 2 回接種必要か調査した。1～5才は2回接種が妥当。6才以上は1回接種で十分である。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの接種回数が日本では12才以下が2回、アメリカでは9才以下が2回となっている。インフルエンザワクチン接種後に抗体価を調べることにより、妥当な接種回数と年齢の関係を求めた。

B. 研究方法

健常小児1～10 才を対象として、1回目のワクチン接種時に採血を行い、これを前抗体価①とする。2回目接種時(標準4週目)の採血から1回目接種後の抗体価②とする。その約4週間後の採血から2回目接種後の抗体価③とする。抗体価は、Aソロモン株(ソ連)、Aヒロシマ株(香港)、Bマレーシア株について、それぞれをHI法で測定した。

抗体価測定は化血研に依頼した。検体採取医療機関 鈴木小児科 61 検体、加地医院 1 検体、杉村こどもクリニック 2 検体、すずえこどもクリニック 11 検体、総計 75 検体

研究計画については日本小児科学会の倫理委員会の審査を受けた。保護者からは同意書を得た。

C. 研究結果

表 1:1～5 才、表 2:6～10 才 に測定の結果を示した。

①は接種前HI抗体、②は1回接種 4W後HI抗体、③は2回接種 4W後(1回接種から 8W後)HI抗体を記している。2007～2008 シーズンのワクチン標準株に対するHI価である。

下記のように I 型～IV型に分類した。

I 型:1回接種と2回接種で抗体価の上昇がないものを I 型と決め橙色で示した。

1回接種でよいグループ。

II 型:1回接種と2回接種で抗体の上昇したものを II 型と決め黄色で示した。

2回接種が必要なグループ。

III 型:前抗体が陰性で1回、2回の両方が抗体の上昇がないものを III 型と決め白色で示した
無効例のグループ。

IV型:前抗体が陽性で1回、2回の両方が抗体の上昇がないものを接種不要例をIV型と決め青色で示した。接種不要グループとした。

結果の総括表

年齢別における血清、1回接種 4W後血清、2回接種 4W後血清のワクチン標準株に対する抗体価についてまとめた。

項目	1～5才(44人)			6～10才(31人)		
	Aソ連	A香港	B	Aソ連	A香港	B
I型 (1回接種で良い)	25 (62.5%)	17 (62.9%)	11 (52.3%)	16 (88.8%)	15 (93.7%)	21 (91.3%)
II型 (2回接種が必要)	15	10	10	3	1	2
III型 (無効例:前抗体が陰性で反応なし)	2	7	20	1	0	4
IV型 (接種不要:前抗体が陽性で反応なし)	2 [4.5%]	10 [22.7%]	3 [6.8%]	11 [35.4%]	15 [48.3%]	4 [12.9%]

HI抗体価の変化は4つに大別できた。I型は、抗体価が①<②=③の形で変化し、1回接種で十分と考えられるもの、II型は、①≤②<③となり、2回接種が必要と考えられるもの、IIIは抗体価が低く①=②=③の無効例、IV型は①が高く、接種後も①≒②=③で変化しない既抗体保有例である。Aソ連は、各型に属す患児の割合は、年齢に依存しており、1～5才ではI～IV型が各々25、15、2、2人、6～10才では16、3、1、11人であった。いま、無効例III型、既抗体保有例IVを除いてI型(1回接種で良い)とII型(2回接種必要)の割合でみると、I型の割合は、1～5才は62.5%で6～10才の88.8%より有意に低かった。一方、II型(2回接種必要)の割合は1～5才は37.5%で、6～10才の15.7%より有意に高かった。A香港では、1回接種で良いI型の割合は、1～5才は62.9%、6～10才では93.7%であった。一方、II型(2回接種必要)の割合は、1～5才は37.1%、6～10才は6.3%である。B型では、1回接種で良いI型の割合は、1～5才は52.3%、6～10才では91.3%であった。一方、II型(2回接種必要)の割合は1～5才は47.7%、6～10才は8.7%である。

D. 考察

インフルエンザワクチンの2回接種と1回接種についてアメリカでは、9才以上は1回接種で、9才以下が2回接種となっている。日本では、小学生である12才以下は2回であるが、明らかな根拠に基づいて行われているとは考えにくい。過去に2回接種と1回接種の調査が行われた上での施行ではないようである。当院の調査データ<表5>2006～2007シーズンワクチン接種表HI抗体価(9～12才)をみると2006～2007シーズンでは9才以上では全く1回接種と2回接種の比較ではHI抗体価による免疫でみる限り差が認められない。2007～2008シーズンにおける1～10才の調査によると、1～5才では2回接種が1回接種より免疫の上昇がみられる症例が多い。B型に関しては前抗体陰性でワクチン接種後も陰性の免疫反応のない例が多い。前抗体陽性で反応なしはA香港型で多くみられた。これはこの年齢層においては過去にA香港型インフルエンザの流行が数回あったためと考えられる。Aソ連型は2003～2006年には流行がなく、2007年2～4月に流行があっただけであるためか前抗体例が少ない。B型に前抗体陰性でワクチンを接種しても抗体上昇例がほとんどないことが判明した。B型の流行は'03、'04、'05、'07シーズンに認めている。B型に関してはワクチン接種による抗体上昇が期待できないのではと考えられる。6～10才の年齢層を解析してみると、Aソ連、A香港、B型と1回接種でよい症例が多くなる。その割合はAソ連は88.8%、A香港は93.7%、B型は91.3%となる。前抗体が陽性で免疫反応なしの接種不要例はAソ連35.4%、A香港48.3%、B型9%である。全検体について、過去のワクチン歴をみるとほとんどがワクチン

歴は有しており、ワクチン歴があることがどのように影響しているかは分からない。しかし過去の流行型<表4>の影響をみると、Aソ連は流行がないため低年齢(1~5才)で前抗体がなく、A香港では流行があったため低年齢でも前抗体がある症例が多いと考えられる。これからするとワクチン接種歴はあまり関係ないのではと考えられる。B型は流行があっても前抗体陰性の人が多いことはAソ連、A香港のように説明がつかない。1回接種と2回接種の比較であるが、1回接種より2回接種で抗体が上昇したとして、2回接種必要グループ分けをしたが、その抗体上昇は1管の差でわずかな上昇の症例が大多数であった。このぐらいの差であれば1回接種で充分と考えてもよいのではないか。インフルエンザワクチンの効果については他のワクチンのような絶対的効果に乏しいところもあるので、ブースター(追加免疫)的效果に重きを置いておく考えを採用すれば、6才頃(小学生)からは1回接種で妥当かと考えた。

E. 結論

- ・ B型は1~5才でワクチン接種後の抗体上昇を認めない症例が多い。
- ・ A香港型は、1~5才は抗体価を持っている人が多い。過去5年間でA香港型の流行がある。
- ・ Aソ連型は、1~5才は前抗体保有率が2/44人(4.5%)と低く、過去の流行が少なかったことと一致する。
- ・ 1~5才では2回の接種が必要であるが、6才以上では、1回接種でほぼ十分と考えられる。

<表1>ワクチン抗体価経過表 1~5才

Aソ連 ソロモン				A香港 ヒロシマ				B マレーシア				
	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③
1	—	20	40	—	—	20	—	—	10	—	—	10
	—	20	40	—	20	20	—	—	10	—	—	10
	—	20	20	—	10	10	—	20	20	—	20	20
	—	160	80	—	80	40	—	80	40	—	80	40
	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—
	—	—	20	—	—	—	—	—	20	—	—	20
2	—	40	40	—	10	20	—	—	10	—	—	10
	—	10	10	—	10	10	—	—	—	—	—	—
	—	20	20	10	20	40	—	20	20	—	20	20
	—	20	160	10	1280	1280	—	—	20	—	—	20
	—	20	40	10	40	40	—	20	20	—	20	20
	—	—	40	—	—	—	—	—	10	—	—	10
3	—	10	10	—	10	10	—	—	—	—	—	—
	—	40	40	20	40	40	—	10	10	—	10	10
	10	20	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	20	20	20	20	20	—	—	—	—	—	—
	10	10	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	160	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	40	40	10	10	20	—	—	—	—	—	—
	—	10	20	80	160	160	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	20	80	80	—	—	—	—	—	—
	—	40	40	—	40	40	—	80	80	—	80	80
	—	40	40	20	160	160	—	—	—	—	—	—
	—	20	40	80	160	160	—	20	40	—	20	40
4	—	20	40	40	160	160	—	—	10	—	—	10
	80	160	160	10	10	10	—	—	10	—	—	10
	10	80	80	20	20	20	—	40	40	40	40	40
	—	—	10	10	40	40	—	—	—	—	—	—
	40	160	160	80	80	80	—	—	—	—	—	—
	80	160	160	—	—	10	—	—	—	—	—	—
	40	40	80	40	40	40	—	—	—	—	—	—
	—	20	20	40	80	80	—	10	20	20	20	20
	—	10	10	40	160	80	—	—	—	—	—	—
	—	40	40	20	20	40	—	—	—	—	—	—
	—	10	20	—	—	10	—	—	—	—	—	—
	—	10	10	20	20	40	—	—	—	—	—	—
5	20	20	40	20	20	20	160	160	160	160	160	160
	10	40	40	160	160	160	—	10	10	—	10	10
	40	80	80	80	80	80	—	20	20	20	20	20
	80	80	80	10	10	10	—	10	10	20	20	20
	—	40	40	80	160	160	—	10	—	—	10	—
	—	20	10	—	—	—	—	10	10	—	10	—
	—	20	40	80	80	80	—	20	20	—	20	20
	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—

<表 2>ワクチン抗体価経過表 6~10才

Aソ連 ソロモン				A香港 ヒロシマ				B マレーシア					
	①	②	③	①	②	③	①	②	③	①	②	③	
6	320	320	320	80	160	160	—	10	10	—	10	10	
	160	160	160	80	160	160	—	20	20	—	20	20	
	80	320	320	80	80	80	—	20	20	—	20	20	
	80	80	80	160	160	160	—	—	—	—	—	—	
	20	40	40	20	40	40	20	40	40	20	40	40	
	80	160	160	80	160	160	10	20	20	10	20	20	
	—	20	20	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	80	160	160	40	80	80	10	20	20	10	20	20	
7	80	80	80	80	80	80	—	10	10	—	10	10	
	80	160	160	—	20	10	20	40	40	20	40	40	
	20	40	40	10	20	20	—	10	10	—	10	10	
	10	20	20	10	20	10	—	—	—	—	—	—	
	80	160	160	40	80	80	10	20	20	10	20	20	
	10	80	80	160	160	160	—	10	10	—	10	10	
	160	160	160	80	80	80	—	10	10	—	10	10	
	—	10	10	40	80	80	—	—	—	—	—	—	—
	10	10	10	40	40	40	—	10	10	—	10	10	
	80	320	320	20	80	80	—	10	10	—	10	10	
8	—	20	20	40	40	40	10	20	20	10	20	20	
	10	80	160	40	40	80	20	80	80	10	10	20	
	320	320	320	80	80	80	10	10	20	40	40	40	
	320	320	320	40	40	40	40	40	40	10	20	20	
	20	40	40	20	20	20	10	10	10	20	40	40	
	—	—	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	—	20	40	20	40	40	20	40	40	20	40	40	
	—	40	40	20	160	160	10	320	320	10	320	320	
	40	40	40	160	160	160	—	—	—	—	—	—	
	160	160	160	80	160	160	—	—	10	—	—	10	
10	160	160	160	80	80	80	—	10	10	—	10	10	
	—	—	10	20	20	20	10	10	10	10	10	10	
	40	80	80	20	40	40	10	20	20	10	20	20	

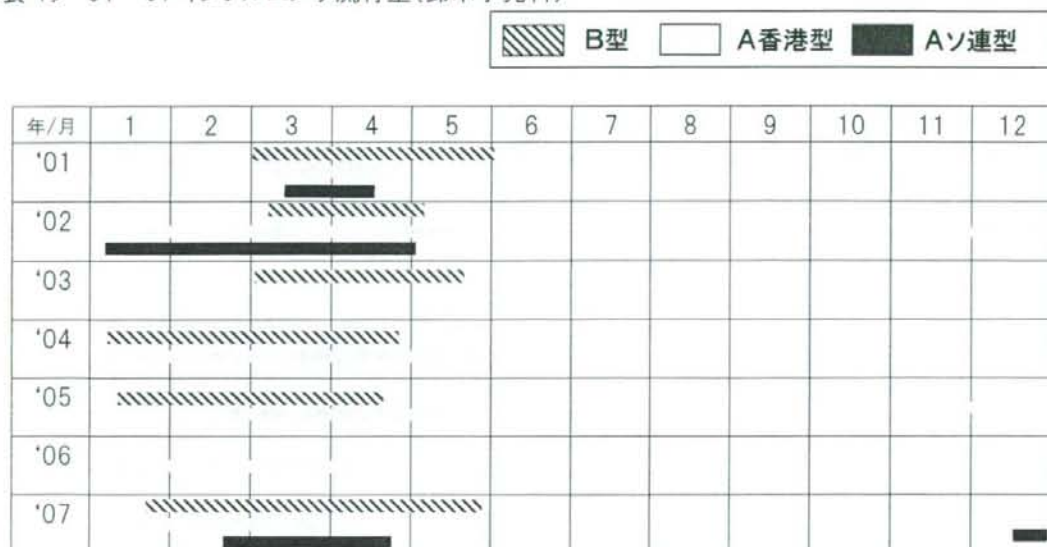
I型(1回接種で良い)

II型(2回接種が必要)

III型 無効例(前抗体が陰性で反応なし)

IV型 接種不要(前抗体が陽性で反応なし)

<表 4> '01~'07 インフルエンザ流行型(鈴木小児科)



<表 5> ワクチン接種後HI抗体価
鈴木小児科 2006~2007 シーズン

症例	年齢	性	接種前			4週間後 (1回)			8週間後 (2回)		
			Aソ連	A香港	B	Aソ連	A香港	B	Aソ連	A香港	B
1	9	F	320	20	10>	320	80	20	320	80	20
2	11	M	160	20	10>	160	40	40	160	40	40
3	12	M	20	20	10>	640<	80	20	640<	80	20
4	12	M	20	10>	10>	320	10>	10>	320	10>	10>
5	12	M	10	10	10>	640<	40	10	640<	40	10
6	12	F	10	10	10	20	20	20	20	20	20
7	9	M	40	40	10>	80	40	10	80	40	10
8	10	M				80	20	40	80	20	40
9	12	M				160	80	40	160	80	40
10	12	M				160	40	20	160	40	20

F. 謝辞

山口大学医学部保健学科 市原清志教授にはデータの解析についてご教示いただき、
鈴江純史先生(すずえこどもクリニック) 加地はるみ先生(加地医院) 杉村徹先生(杉村こどもクリニック)に
は検体収集においてご協力を頂きました。ここに謝辞いたします。

G. 文献

- 1) 廣田良夫、加地正郎、他:臨床と研究、特集 インフルエンザとかぜ症候群 治療と予防の新局面、大道学館出版部、福岡、1998
- 2) 廣田良夫/葛西 健:米国疾病管理センター(CDC)、予防接種諮問委員会(ACIP)勧告 インフルエンザの予防と対策、日本公衆衛生協会、2005
- 3) Kumagai T: Poor immune responses to influenza vaccination in infants. *Vaccine* 22: 3404-3410,2004
- 4) 神谷 齊:乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究報告書、平成1 鈴木英太郎:小児内科第 39 巻第 10 号 予防接種Q&A 東京医学社

厚生労働科学研究費補助金
研究報告書

今季のインフルエンザワクチン（化血研）による痛みは本当に軽減したか

川崎医科大学小児科 寺田喜平

研究要旨

当院におけるインフルエンザワクチン接種週間において今季のワクチンの痛みが少ないとの評判があったため、看護師を対象に昨季と比較するアンケート調査を実施した。2008年11月中旬に接種し、その約1ヵ月後にアンケートを実施し、回収率は85%、回答の有効率は92%であった。接種中の痛みは48%が昨季の方が、4%は今季の方が痛かったとした。一方、接種後の痛みは20%が昨季の方が、13%は今季の方が痛かったとした。接種数日後の痛みや腫脹、発赤、かゆみでは昨季の方が強いのは、それぞれ25%、29%、29%、23%で、今季の方が強いのは12%、19%、18%、21%であった。今季は、特に接種中の痛みが軽減されていることが判明した。ワクチン内容はチメロサルがフェノキシエタノールに変更されているのみで、これが痛み軽減との関連が深いと思われた。

A. 研究目的

川崎医科大学附属病院では、院内感染対策として職員にインフルエンザワクチン接種を積極的に勧奨、接種している。毎年11月中旬に2週間の接種週間を作り、空き時間に来て待つことなく、千円で接種できるようにしている。これによりこの2週間における職員全体の接種率は84%、看護師では毎年90%以上である。今回、インフルエンザワクチンの接種週間後、「今年のワクチンは痛みが少ない」、「今年の接種医は上手だったので、痛くなかった」、また自分自身でも接種後泣かない小児が多いことに気づいた。そのため、本当に今季のインフルエンザワクチンは噂どおり、痛みが少なかったのか、その痛みは接種中なのか、接種後

少し経過してからの痛みなのか、あるいは数日後経過してからの痛みなのか、また腫れや発赤、かゆみについても昨季と比較検討した。

B. 研究方法

川崎医科大附属病院の看護師を対象に、インフルエンザワクチン接種に関するアンケート（図1）を実施し、昨季と今季のインフルエンザワクチンに伴う接種中、接種後数十秒以内および数日後の痛み、接種後の腫れ、発赤およびかゆみについて比較検討した。インフルエンザワクチンは昨季および今季ともに財）化学及血清療法研究所製造のワクチンを使用した。インフルエンザ予防接種週間は2008年11月10～22日、

アンケート配布は12月15日、回収は12月20日までに終了した。

C. 研究結果

アンケート用紙を配布した看護師は752名（休職中を除いた数）で、回収数は641枚（85.2%）であった。そのうち2年連続して当院で接種していなかった対象外が11枚、回答の不備や他院での接種例など37枚、計48枚を対象から除いた。有効なアンケート回答数は591/641枚（92.2%）であった。

1) 痛み

接種中の痛み（図1、2）は、今季痛みがなかったのは234名（39.6%）、痛みありが357名（60.4%）であった。今季痛みがあったが昨季より痛くなかったのは147/357名（41.2%）であった。まとめると、今季の方が痛かったのは24名（4.1%）、昨季の方が痛かったのは281名（47.5%）、同じくらいが201名（34.0%）、不明が85名（14.4%）であった。

接種後数十秒以内の痛み（図3、4）は、今季痛みがなかったのは330名（55.8%）、痛みありが261名（44.2%）であった。今季痛みがあったが昨季より痛くなかったのは16/261名（6.1%）であった。まとめると、今季の方が痛かったのは74名（12.5%）、昨季の方が痛かったのは121名（20.5%）、同じくらいが220名（37.2%）、不明が176名（29.8%）であった。

接種数日後の痛み（図5）は、今季痛みがなかったのは288名（48.7%）、痛みありが303名（51.3%）であった。今季痛みがあったが昨季より痛くなかったのは77/303名（25.4%）であった。まとめると、今季の方が痛かったのは68名（11.5%）、

昨季の方が痛かったのは147名（24.9%）、同じくらいが248名（42.0%）、不明が128名（21.7%）であった。

2) 腫脹

接種後の腫脹（図5）は、今季腫脹がなかったのは162名（27.4%）、腫脹ありが429名（72.6%）であった。今季腫脹を認めたが昨季より大きくなかったのは115/429名（26.8%）であった。まとめると、今季の方が腫脹したのは115名（19.5%）、昨季の方が腫脹したのは172名（29.1%）、同じくらいが265名（44.8%）、不明が69名（11.7%）であった。

3) 発赤

接種後の発赤（図5）は、今季発赤しなかったのは147名（24.9%）、発赤ありが444名（75.1%）であった。今季発赤があったが昨季より発赤しなかったのは120/444名（27.0%）であった。まとめると、今季の方が発赤したのは105名（21.4%）、昨季の方が発赤したのは172名（35.0%）、同じくらいが225名（38.1%）、不明が89名（15.1%）であった。

4) かゆみ

接種後のかゆみ（図5）は、今季かゆみがなかったのは174名（29.4%）、かゆみありが417名（70.6%）であった。今季かゆみがあったが昨季よりかゆくなかったのは88/417名（21.1%）であった。まとめると、今季の方がかゆかったのは124名（21.0%）、昨季の方がかゆかったのは136名（23.0%）、同じくらいが253名（42.8%）、不明が78名（13.2%）であった。

D. 考察

インフルエンザ接種週間は多数の医師が半日ずつ担当して接種しており、接種方法の違いによる差があるものと思われる。しかし、接種中の痛みは今季より昨季の方が痛いと訴える看護師が12倍多かった。一方、接種後の痛みは今季より昨季の方が強いのは1.5倍多かった。この痛みの原因として、インフルエンザワクチン内容液の違いについてメーカーに確かめたところ保存剤として含有されているチメロサルが2-フェノキシエタノールに変更されていたことが判明した。現在、同濃度の生理食塩水を作成して、2重盲検法で痛みの比較検討を実施する予定である。

それ以外、数日後に認める痛み、腫脹、発赤、かゆみは、今季より昨季の方が強いのは、2.1倍、1.5倍、1.6倍、1.1倍であり、接種中の痛みほどの大きな差はなかったが、何れも今季のワクチンは頻度が少なく、良好な結果となった。

D. 結論

ワクチンにチメロサルは徐々に使用されなくなっているが、痛みの軽減に有効である可能性が示された。早期の中止が望まれる。

図 1

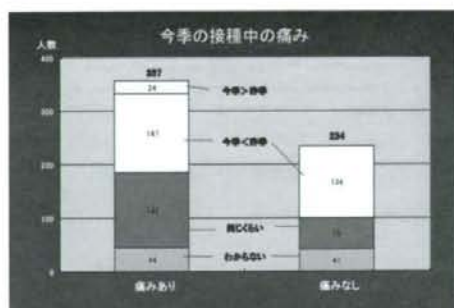


図 2

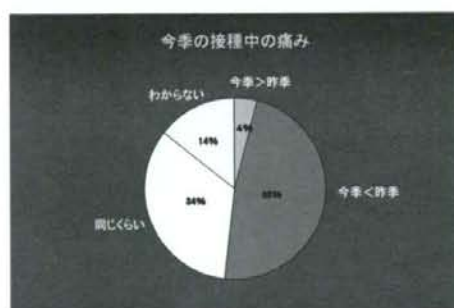


図 3

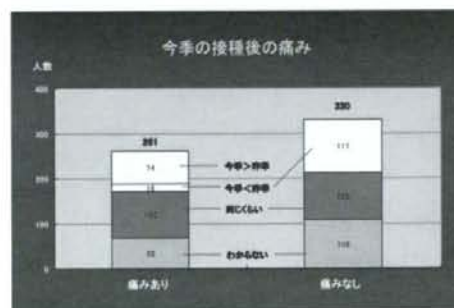


図 4

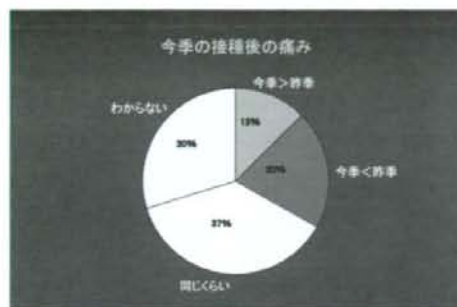
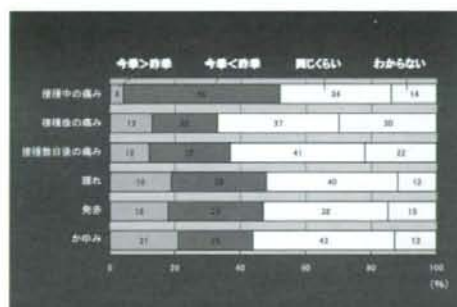


図 5



高齢者（65歳以上）のインフルエンザ予防接種に関する研究

杉下由行（順天堂大学） 中山哲夫（北里生命科学研究所） 美原盤（美原記念病院）

鈴木雄次郎・相澤主税・五反田亨・高島久（北里研究所）

【目的】

高齢者（65歳以上）のインフルエンザワクチン接種後の抗体価推移を調査すること

【対象】

病院外来通院者 111名（65歳以上：同一施設で調査）

【方法】

1. 同意の得られた者に市販の同一ロットのインフルエンザ HA ワクチン 0.5ml を 1 回接種
2. 調査期間は 2007/2008 シーズンで、12 月中旬までに接種を終えることを原則とした。
3. 接種前、接種後（4 週後）、流行後の計 3 回血清インフルエンザ HI 抗体を測定した。

【結果】

1. 抗体価推移

接種前→接種後の抗体価推移を示した。（表 1）

2. 平均抗体価推移

- ① 幾何平均（ $2^{n-1} \times 10$ ）で全体の平均抗体価を示した。（図 1）
- ② 幾何平均（ $2^n \times 10$ ）で抗体価 1:10・1:40 以上の平均抗体価を示した。（図 2）

3. 抗体保有率推移と上昇率（図 3）

- ① 抗体保有率 1:10 以上、1:40 以上の抗体保有率を示した。
 - ② 上昇率 接種後の抗体価が 4 倍以上上昇したものの割合を示した。
- ☆ 接種前抗体価 < 1:10 のものは接種後抗体価 1:40 以上のものを 4 倍以上上昇したものとした。

【まとめ】

65 歳以上の通院高齢者において、A/ソロモン諸島/3/2006 では一回接種で抗体価の良好な上昇を認めた。B/マレーシア/2506/2004 では抗体価の上昇は低かった。接種後、流行後の抗体保有率（1:10 以上）は A/ソロモン諸島/3/2006 が良好であり流行後も接種後と同レベルを保持していた。上昇率は A/ソロモン諸島/3/2006 が最も高く、以下、A/広島/52/2005、B/マレーシア/2506/2004 の順であった。

(表1)

A/ソロモン諸島/3/2006

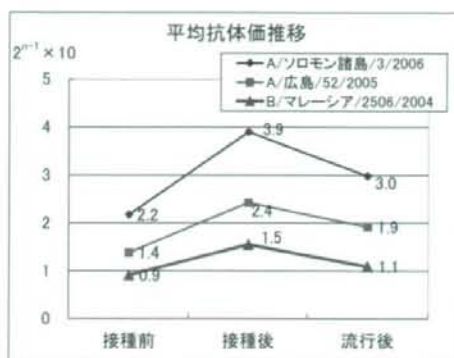
2007～2008 シーズン

	5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
接種前												0
接種後							1			1		2
							2	1	1	1		5
			4						1	2	1	8
			1	1	2	7	4	8	2			25
			1		5	8	5	2	4			25
			1		1	4	9	7	5			27
					1	3	5	2	2			13
										1	1	2
												2
						1					3	4
計	0	0	0	7	1	12	24	25	24	18		111

接種前

接種後

(図1)



A/広島/52/2005

2007～2008 シーズン

	5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
接種前												0
接種後							1					1
												0
										1	1	5
							1	2	1	1		5
							3	3	4		1	11
							1	9	11	7	3	31
								1	9	6	9	25
									1	6	12	19
										1	13	14
計	0	0	0	1	1	6	14	27	22	40		111

接種前

接種後

B/マレーシア/2506/2004

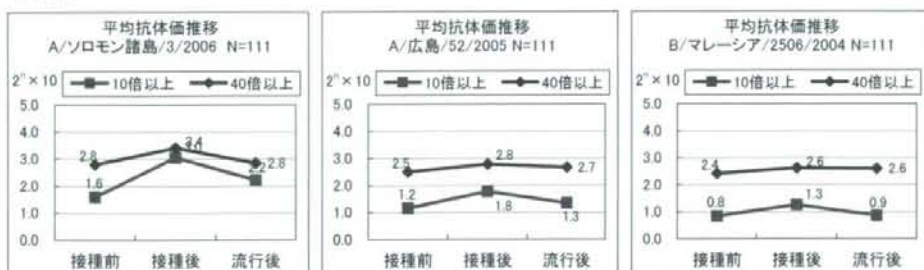
2007～2008 シーズン

	5120倍	2560倍	1280倍	640倍	320倍	160倍	80倍	40倍	20倍	10倍	<10倍	計
接種前												0
接種後												0
											1	1
												0
							1			1		2
							2	4	3	1		10
								3	6	4	3	16
									8	5	7	20
										14	13	27
										2		35
										1	32	
計	0	0	0	0	0	5	7	17	26	56		111

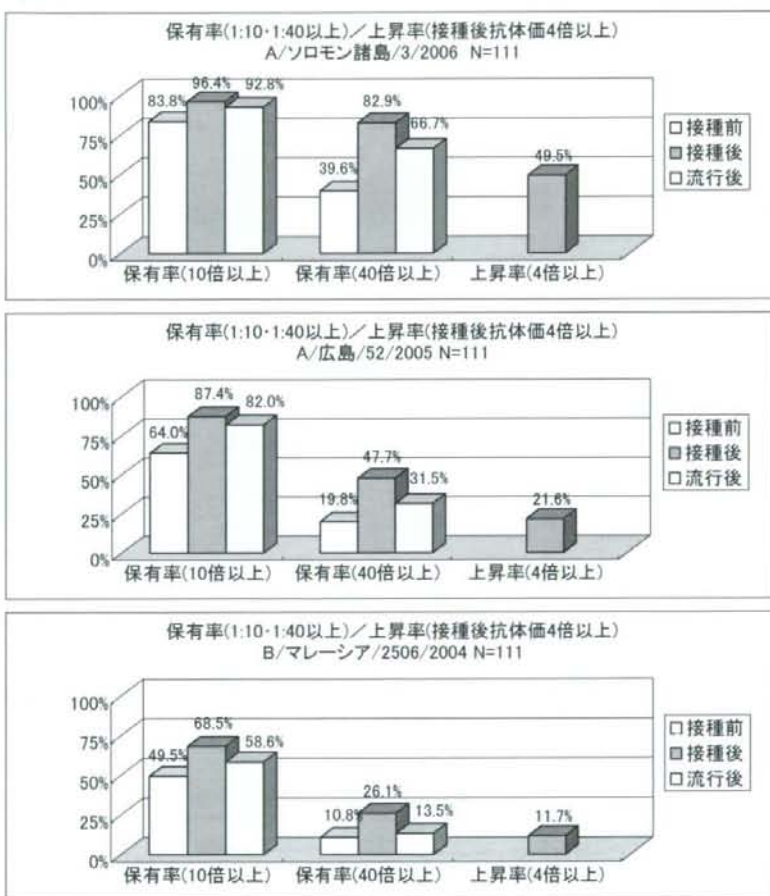
接種前

接種後

(図2)



(図3)



インフルエンザ脳症をはじめとするウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究

楠原浩一^{1,4}、吉良龍太郎^{1,4}、水野由美^{2,4}、権藤健二郎^{3,4}、山口 結¹、石崎義人¹、
實藤雅文¹、鳥巢浩幸¹、田中珠美¹、青木知信²、花井敏男³、原 寿郎^{1,4}
¹九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)、
福岡市立こども病院・感染症センター²小児感染症科、³小児神経科、
⁴ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究グループ

研究要旨

「ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究」の参加施設に急性脳症、熱性けいれん(FS)、インフルエンザ(Flu)のために入院した患者44例の尿中 β 2-microglobulin (BMG)およびNK細胞のCD69陽性率を測定した。尿中BMGは、脳症、複合型FS、Fluに伴う異常行動等、単純型FSの順に高い傾向がみられ、また急性脳症の予後との相関が示唆された。NK細胞のCD69陽性率は、Flu脳症、それ以外の急性脳症、Fluに伴う複合型FSでほぼ同等であり、急性脳症の予後との関連も弱かった。

A. 研究目的

インフルエンザ(Flu)脳症などのウイルス関連脳症は、後遺症を残すことが多い重篤な神経疾患であり、発症早期に的確に診断してintensiveな治療を開始することが予後の改善につながると考えられる。しかし、これまでのところ、本症の早期診断に有効な、簡便かつ迅速なバイオマーカーは知られていない。我々は第12回日本神経感染症学会(2007年10月)において、尿中 β 2-microglobulin(以下BMG)の著増およびNK細胞上のCD69の発現亢進がFlu脳症の早期診断に有用である可能性を報告した。今回、これらの成績に基づき、この2つのバイオマーカーのウイルス関連脳症の早期診断における有用性を検討するために多施設共同研究を開始したので、これまでの解析結果を報告する。

B. 研究方法

【対象】

2007年2月～2008年8月に「ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究」の参加施設に急性脳症、熱性けいれん(FS)、Fluのために入院し、尿中BMG and/or NK細胞のCD69陽性率を解析された患者44例(男児24例、女児20例)を対象とした。年齢は7か月～13歳で、中央値は3歳8か月であった。疾患の内訳は、Flu

脳症4例、それ以外の急性脳症11例(うちRotavirus1例、RSV1例、*Mycoplasma*1例)、Fluに伴う複合型FS9例、Flu以外の複合型FS6例、Fluに伴う異常行動・幻覚・せん妄6例、Fluに伴う単純型FS4例、神経症状のないFlu4例であった。

【方法】

Fluの診断は鼻腔スワブを用いた迅速抗原検査により行った。Flu症例は、神経症状のない1例を除いて全てFlu Aであった。検体は、入院当日に採取し、ステロイドパルス療法実施症例では、全例開始前に採取した。尿中BMGは、随意尿を用いて各施設の検査室にて測定し、クレアチニン補正值として算出した。 $<0.3 \times 10^4 \mu\text{g/gCreatinine}$ を正常範囲とした。NK細胞上のCD69発現は、CD56陽性細胞におけるCD69陽性細胞の割合をフローサイトメーターを用いて採取後8時間以内に測定した。

(倫理面への配慮)

本共同研究は倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

疾患別の尿中BMG値を図1に示した。Flu脳症とそれ以外の急性脳症では同様の分布を示し、一部に20を超える異常高値を示す症例がみられ

た。低値例に重なりがみられるが、全体としては、急性脳症、Fluに伴う複合型FS、それ以外の複合型FS、Fluに伴う異常行動等、Fluに伴う単純型FS、神経症状のないFluの順に尿中BMG値が高い傾向がみられた。

脳症症例における予後別の尿中BMG値を図2に示した。重度後遺症ないし死亡症例4例の測定値は、少数例での検討ではあるが、軽度後遺症症例や後遺症なしの症例よりも有意に高値であった。これは、尿中BMG値が脳症の予後予測に有用である可能性を示唆する所見である。

疾患別のCD56陽性NK細胞のCD69陽性率を図3に示した。CD69陽性率は、Flu脳症、それ以外の急性脳症、Fluに伴う複合型FSではほぼ同程度であったが、Flu脳症では、それ以外の急性脳症と比較してやや高い傾向が認められた。

図4は脳症症例におけるCD56陽性NK細胞のCD69陽性率を予後別に示したものである。予後が悪いほど高値をとる傾向がみられるが、3群での重なりが大きく、予後との関連は弱いと思われる。

D. 考察

BMGは、サイトカイン産生過程の副産物であり、中枢神経感染症で髄液中濃度や血中濃度が上昇することが知られている。高サイトカイン血症をきたす代表的な疾患である血球貪食症候群では、尿中濃度が血中濃度よりも鋭敏な活動性マーカーであるとされている。また、多くの基幹病院で通常の院内検査項目として採用されている。今回の尿中BMGの検討では、急性脳症、複合型FS、異常行動等、単純型FSの順に高い傾向がみられ、また急性脳症の予後との相関が示唆された。

CD69は、細胞の活性化に伴いT細胞、B細胞、NK細胞など、ほとんどの血球細胞で発現し、様々な状態における白血球の各subpopulationの活性化を知る上で有用な指標とされている。今回のCD56陽性NK細胞のCD69陽性率の検討では、Flu脳症、それ以外の急性脳症、Fluに伴う複合型FSではほぼ同等の値であり、急性脳症の予後との関連も弱いという結果であった。

今回は少数例での検討であり、測定値のバラつきも大きいため、今後さらに症例を集積して解析を行うとともに、急性脳症の病型ごとの比較も行う予定である。

E. 結論

尿中BMGは、脳症、複合型FS、Fluに伴う異常行動等、単純型FSの順に高い傾向がみられ、また急性脳症の予後との相関が示唆された。NK細胞のCD69陽性率は、Flu脳症、それ以外の急性脳症、Fluに伴う複合型FSではほぼ同等であり、急性脳症の予後との関連も弱かった。尿中BMGは、急性脳症の早期診断や予後予測の簡便なマーカーとして利用できる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kusahara K, Ohga S, Hoshina T et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox (-) chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. Eur J Pediatr. 2008 Sep 2. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 楠原浩一、吉良龍太郎、水野由美ほか; ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究(第1報). 第13回日本神経感染症学会, 2007

<ウイルス関連脳症の早期診断に関する多施設共同研究参加施設>

むつ総合病院小児神経科、宮城県立こども病院神経科、亀田メディカルセンター小児科、長野県立こども病院神経科、藤田保健衛生大学医学部小児科、大阪医科大学小児科、川崎医科大学小児科、鳥取大学医学部脳神経小児科、島根大学医学部小児科、山口大学大学院医学系研究科小児科学分野、山口赤十字病院小児科、大分大学医学部小児科、大分県立病院小児科、国立病院機構別府医療センター小児科、唐津赤十字病院小児科、北九州市立医療センター小児科、国立病院機構小倉病院小児科、北九州市立八幡病院小児救急センター、九州厚生年金病院小児科、福岡大学医学部小児科、福岡徳洲会病院小児科、国立病院機構福岡東医療センター小児科、国立病院機構福岡病院小児科、済生会福岡総合病院小児科、福岡赤十字病院小児科、福岡市立こども病院・感染症センター、九州大学大学院医学研究科成長発達医学分野

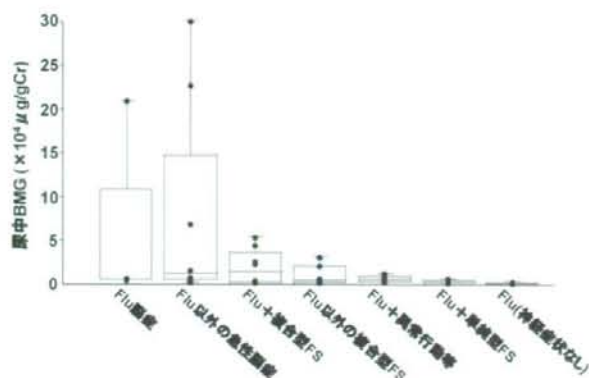


図1 尿中BMG値-疾患別-

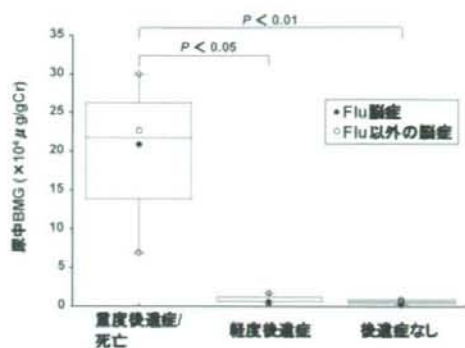


図2 尿中BMG値-脳症症例の予後別-

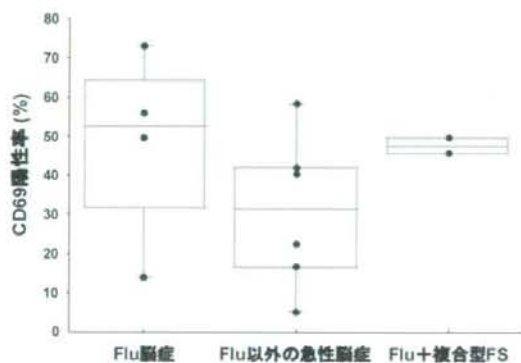


図3 CD56⁺NK細胞のCD69陽性率-疾患別-

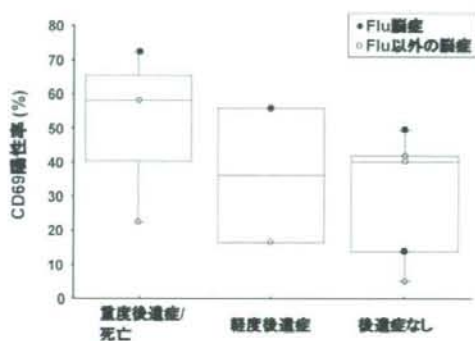


図4 CD56⁺NK細胞のCD69陽性率-脳症症例の予後別-

トシリズマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎患者に対するインフルエンザ・ワクチンの安全性・効果に関する研究

研究分担者

横浜市立大学附属病院小児科 横田俊平

研究協力者

横浜市立大学附属病院小児科 篠木敏彦、菊地雅子、岸崇之、原良紀、金子詩子、
宮前多佳子、今川智之

研究要旨 トシリズマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎患者に対するインフルエンザ・ワクチンの応答性と安全性は健常人と差がなかった。

A. 研究目的

トシリズマブは、炎症性サイトカイン、IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体である。トシリズマブ投与中の全身型若年性特発性関節炎（以下 sJIA）に対するインフルエンザ・ワクチンの安全性と効果についてはこれまで十分な検討が行われていない。そこで今回、トシリズマブ投与中の sJIA 患児にインフルエンザ・ワクチンを行い、その安全性と効果について健常児と比較検討を行った。

B. 研究方法

対象は当院にてトシリズマブを投与中の sJIA 患者 31 名（平均年齢 10.4±5.4 歳、男：女=16：15）と、基礎疾患を持たないボランティア 19 名（平均年齢 10.4±5.7 歳、男：女=10：9、以下コントロール群）。2007/08 シーズンにおいてインフルエンザ・ワクチンをわが国の標準接種法に則して接種し、接種前と接種 4～8 週後の HI 抗体価を測定した。また、インフルエンザ罹患の有無、ワクチン接種の副作用の有無について本人又は両親より聞き取り調査を行った。HI 抗体価 10 倍未満は抗体価 5 倍として扱った。

（倫理面への考慮）

いずれの対象も、インフルエンザ・ワクチン接種の希望と採血の承諾を事前に文章で確

認した。当大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

抗体価が接種前後で 4 倍以上上昇した者の割合は、sJIA 群において A(H1N1): 45.2%、A(H3N2): 32.3%、B: 19.4%であり、コントロール群において A(H1N1): 47.4%、A(H3N2): 47.4%、B: 21.1%であった。また、接種前の抗体価が 40 倍未満の者が 40 倍以上に達した割合は、sJIA 群において A(H1N1): 83.3%、A(H3N2): 57.1%、B: 16.7%であり、コントロール群において A(H1N1): 61.5%、A(H3N2): 100%、B: 12.5%であった。また、3 価のうち 2 価以上で抗体価の 4 倍以上の上昇が認められた者は sJIA 群で 32.3%、コントロール群で 31.6%であった。いずれも sJIA 群とコントロール群の間に有意差を認めなかった。副反応は、sJIA 群において 4 名に局所の軽微な副反応を認めたが重篤なものは認めず、コントロール群では副反応は認めなかった。インフルエンザの罹患は、sJIA 群において A 型に罹患した者が 1 名おり、コントロール群では罹患を認めなかった。

D. 考察

今回の研究においては、トシリズマブ投与中の sJIA 患者においてもインフルエンザ・ワクチンの効果の減弱、安全性の低下は認め

られなかった。本研究においては対象者数が少ないこと、本シーズンのインフルエンザの流行が比較的小規模であったことより、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

E. 結論

トシリズマブ投与中の sJIA 患者におけるインフルエンザ・ワクチンは、健常児と同等の応答性と安全性が期待できると思われた。

ブリックテストを用いた鶏卵アレルギー児に対するインフルエンザワクチン接種の安全性に関する検討と問題点

昭和大学医学部小児科

阿部祥英、日比野聡、北林耐、板橋家頭夫

A. 背景および研究目的

インフルエンザはワクチンでの予防が期待されている感染症であるが、インフルエンザワクチン製剤に鶏卵由来成分が微量ながら含まれており、鶏卵アレルギーを有する児に対するインフルエンザワクチン接種には注意が必要であるとされている。日本小児アレルギー学会のガイドラインでは、ワクチン接種後のアナフィラキシーを事前に予測する方法として皮内反応を示しているが、最大で4回の皮内注射を要する。ワクチン接種に際して安全を確保することが優先されるが、日常診療における簡便性と小児に対する侵襲性の観点から、皮膚テスト対象者のさらなる絞り込みや皮膚テストの必要性について再検討が必要であると考え。また、インフルエンザワクチン製剤にはチメロサルを含むものと含まないものがあるが、チメロサルを含まない製剤に限定して鶏卵アレルギーを有する児に対するインフルエンザワクチン接種の安全性を検討した報告は少ない。

当科では、チメロサルを含まないインフルエンザワクチン製剤を使用し、鶏卵アレルギー児に対するインフルエンザワクチン接種の安全性を検討するため、ワクチン接種前にブリックテスト (SPT) を行い、ワクチン接種後の副反応を調査している。

本年度は、平成18年度までに集計され、本研究班で報告してきたデータをもとに

本検討における問題点に関しても言及した。

B. 対象および方法

対象は平成16年から18年度に昭和大学病院小児科外来を受診してインフルエンザワクチン接種を受けた小児のうち、鶏卵アレルギーが疑われ、ワクチン接種前にSPT(卵白、ワクチン原液、対照)を施行された80例のうち、卵白SPT陰性者を除いた64例である。ワクチン液は社団法人北里研究所のチメロサルを含まないものを用いた。ワクチン接種後、30分間の経過観察を行い、即時型症状と接種後48時間までの副反応について調査した。SPTの判定に関しては、ブリック後、対照液よりも発疹径が3mm以上大きい場合をテスト陽性と判定した。

(倫理面への配慮)

平成18年度からワクチン原液SPT陽性者に対するワクチン接種を昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得て開始した。

C. 結果

64例(男女比40:24、平均年齢2.2±1.9歳、卵白CAP-RAST 32.7±33.0 IU/mL)のうち、ワクチン原液と卵白の双方に対してSPT陽性であったのは9例であった。

総IgE値は、64例中58例で測定され、平均値は782.1±1318.3 IU/mLであった。