

— 原 著 —

ワクチン接種後にみられた無菌性 髄膜炎の臨床的検討

高橋 和俊, 小澤 晃, 福井 晃 矢
渋谷 秀則, 井上 重夫, 山本 克哉
阿部 淳一郎, 加藤 晴一, 中川 洋

はじめに

1989年4月より、日本でも弱毒麻疹おたふくかぜ風疹混合ワクチン（以下MMRワクチンと略）の接種が導入された。MMRワクチンはアメリカなど欧米を中心にその安全性が確認され、多くの小児に接種が行われている。わが国でも導入にあたっての臨床試験では、副反応は麻痺単独ワクチンと同程度とされ、3種類のワクチンを混合したことによる副反応の増強は報告されていなかった¹⁾。しかし、導入後各地でワクチン接種後にその副反応と考えられる無菌性髄膜炎の発症が報告されるようになり、社会的にも大きな問題となってきた。ムンプス単独ワクチン後の無菌性髄膜炎の発生は以前から少数例報告されてはいたが、臨床的にも社会的にも大きな問題となることはなかった。しかし、MMRワクチン接種後に発生した無菌性髄膜炎の患者の髄液よりムンプスウイルスが分離され、ワクチンのムンプスコンポーネントによるものではないかと考えられるようになった。

当科においても、1989年にはMMRワクチン接種後無菌性髄膜炎4例に加えておたふくかぜワクチン後の無菌性髄膜炎5例を経験し、その報告を行った。1990年にはさらにMMRワクチン後の無菌性髄膜炎を4例経験した。今回、これらのワクチン接種後無菌性髄膜炎についてその臨床的特徴を自然感染によるものと比較検討したので報告する。

対象および方法

1989年1月から1990年12月までの間に無菌性髄膜炎と診断され、当科に入院加療した患児49例のうち、MMRワクチンまたは、おたふくかぜワクチン（以下ムンプスワクチンと略）の接種後30日以内に発症した14例につき、発症した月、年齢、性別、有熱期間、最高体温、臨床症状、髄液細胞数などの臨床的特徴について検討した。母平均の有意差検定は正規性が認められる場合はt検定（Student-t-testまたはWelch-t-test）により行い、正規性が認められない場合はWilcoxonの

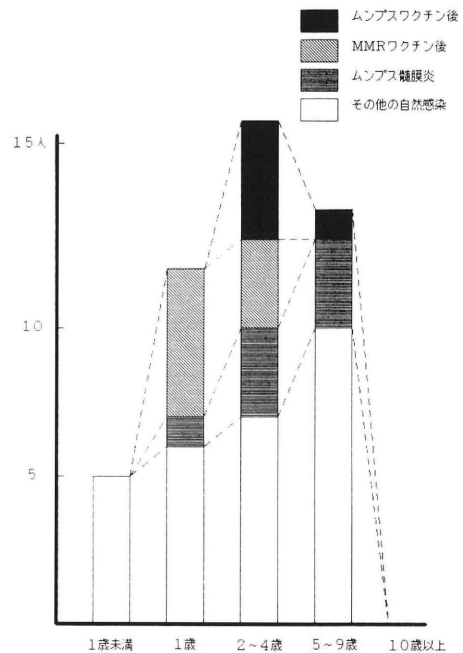


図1 年齢別患児数

順位和検定 (Wilcoxon rank-sumtest) を用いた。独立性の検定には χ^2 検定を用いた。無菌性髄膜炎の診断は腰椎穿刺により髄液細胞数が 30/3 以上のもので、髄液の培養で細菌が検出されなかったものとした。

結果 (表 1~4)

14 例のうち、MMR ワクチン後が 9 例、ムンプスワクチン後が 5 例であり、ワクチン接種後 2~3 週間後の発症がほとんどであった。年齢は MMR ワクチン後のものでは 1~2 歳に集中しており、ム

表 1 MMR ワクチン接種後の無菌性髄膜炎

症例	年齢	性別	接種から発症までの日数	罹患年/月	有熱期間 (日)	最高体温 (°C)	入院期間 (日)	主な症状の持続期間(日)				髄液細胞数の最大値 (/3)
								頭痛	嘔吐	痙攣	項部硬直	
1-1	1Y4M	M	19	89年 8月	8	39.6	15		3		2	3440
1-2	1Y3M	M	23	89年 10月	5	39.4	9		5		2	800
1-3	2Y1M	M	20	89年 11月	5	39.8	7	3	2		4	1072
1-4	2Y2M	F	21	89年 12月	9	40.2	7	1	3		4	4040
1-5	1Y4M	M	21	90年 6月	4	39.8	14		1	1	5	2012
1-6	3Y0M	F	15	90年 7月	7	40.2	13		2		2	3128
1-7	2Y1M	M	25	90年 9月	9	39.9	13		2		5	4800*
1-8	1Y6M	M	20	90年 10月	6	40.2	12		2		6	400*
1-9	1Y4M	M	17	90年 10月	6	40.5	10		2		0	200

* 髄液よりワクチン株ムンプスウイルスを検出

表 2 おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎

症例	年齢	性別	接種から発症までの日数	罹患年/月	有熱期間 (日)	最高体温 (°C)	入院期間 (日)	主な症状の持続期間(日)				髄液細胞数の最大値 (/3)
								頭痛	嘔吐	痙攣	項部硬直	
2-1	2Y0M	M	16	89年 4月	9	39.5	15		4		10	1960
2-2	8Y6M	M	19	89年 4月	7	40	15	2	1		4	3108
2-3	3Y6M	M	15	89年 7月	13	39.3	19	4	3		2	512
2-4	2Y5M	M	17	89年 10月	6	39.8	10	8	2	1	2	1920
2-5	4Y8M	M	16	89年 10月	5	39.3	9	1	1		5	608

表 3 ムンプス罹患中に発症した無菌性髄膜炎

症例	年齢	性別	罹患年/月	有熱期間 (日)	最高体温 (°C)	入院期間 (日)	主な症状の持続期間(日)				髄液細胞数の最大値 (/3)	備考
							頭痛	嘔吐	痙攣	項部硬直		
3-1	2Y1M	M	89年 4月	7	39.6	13	3	4		6	2040	
3-2	1Y6M	M	89年 6月	4	38	4	2	1	1		376	
3-3	6Y10M	M	89年 6月	1	37.2	6	7	5		0	3240	
3-4	9Y4M	M	89年 7月	11	40.3	18	2	2		6	4400	
3-5	5Y4M	M	89年 7月	20	40.1	29		0	1	0	1280	DIC を併発
3-6	4Y10M	F	89年 7月	2	39.1	4	6	6		0	249	
3-7	3Y9M	M	90年 2月	6	39.8	7	3	1		3	2992	

表4 その他の自然感染によると考えられる無菌性髄膜炎

症例	年齢	性別	罹患年/月	有熱期間(日)	最高体温(℃)	入院期間(日)	主な症状の持続期間(日)				髄液細胞数の最大値(/3)	備考
							頭痛	嘔吐	痙攣	項部硬直		
4-1	1Y9M	M	89年4月	16	39.8	22		14	1	1	1600	
4-2	6Y0M	M	89年6月	8	38.8	6	1	5		0	1120	
4-3	4Y1M	M	89年6月	5	38.2	6	6	6		5	228	
4-4	3Y1M	M	89年6月	6	40.3	8	3	1			1336	
4-5	1Y8M	M	89年6月	17	39.2	16		6		7	1292	
4-6	1Y5M	F	89年7月	5	40.2	8		4	1	0	742	
4-7	5Y3M	M	89年7月	9	37.9	8	1	0		2	2760	
4-8	4Y7M	M	89年7月	13	39.8	6	4	1		0	101	
4-9	5Y3M	M	89年7月	17	39.2	13	8	1	1	0	141	
4-10	5Y8M	M	89年7月	2	39.6	7	2	2		0	1360	
4-11	2Y3M	M	89年7月	8	38.4	9	2	0		2	98	
4-12	4Y11M	M	89年7月	2	38.4	7	1	1		1	66	
4-13	1Y10M	F	89年7月	8	39.8	13		2	1	0	2576	
4-14	5Y1M	F	89年7月	3	39.9	10	1	2	1	2	1024	
4-15	9Y9M	M	89年8月	8	39.7	11	12	4		0	2080	Wilson病
4-16	6Y0M	M	89年8月	0	37.6	8	2	1		2	800	
4-17	1Y6M	M	89年9月	8	39.2	11		0		0	177	
4-18	7Y6M	M	90年2月	13	39.5	6	2	0		0	80	
4-19	9Y7M	M	90年7月	5	38.9	5	1	1		2	728	
4-20	0M9D	M	90年7月	11	39	17		0		1	3850	
4-21	0Y1M	M	90年8月	10	38.3	9		0		0	583	
4-22	1Y9M	M	90年8月	6	39.2	7	1	0		2	272	手足口病
4-23	0M21D	F	90年8月	5	37.6	15		0	1	0	612	
4-24	0M17D	M	90年9月	13	38.7	21		0		1	362	
4-25	6Y6M	M	90年9月	7	39.1	11	2	2		1	2212	
4-26	0M22D	F	90年9月	6	38.6	17		0		0	596	
4-27	2Y9M	M	90年9月	5	39.1	7		1		4	144	手足口病
4-28	4Y3M	M	90年10月	3	37.7	11	3	2		3	701	

ムプスワクチン後のものではそれよりもやや年長の2~4歳児に多くみられた。これはワクチンの接種年齢と一致している。それに対して、自然感染によるものではさらに年長の小児に多い傾向が認められた。1歳未満ではいずれのワクチンの接種も行われていないため、自然感染のみとなっている。(図1)。

性別は、MMR後のものでは女兒は2例のみであり、ムプスワクチン後のものでは全例男児であった。また、自然感染後のものでも女兒は35例中6例(17%)のみであり、明らかに男児に多く見られた。

発症した月に関しては、MMRワクチン、ムプスワクチンともにあきらかな季節性を認めず、自然感染によるものと異なり、夏期に多い傾向を認めなかった(図2)。ムプスワクチン後の無菌性髄膜炎は89年には5例みられているが、90年には1例もなかった。

最高体温はいずれも39~40℃の高熱となっており、自然感染によるものに比して有意に高かったが(P<0.001; 図3)、有熱期間に関しては有意差を認められなかった(図4)。

髄液細胞数の最高値は、ワクチン接種後のものでは400~4040/3、自然感染によるものでは66

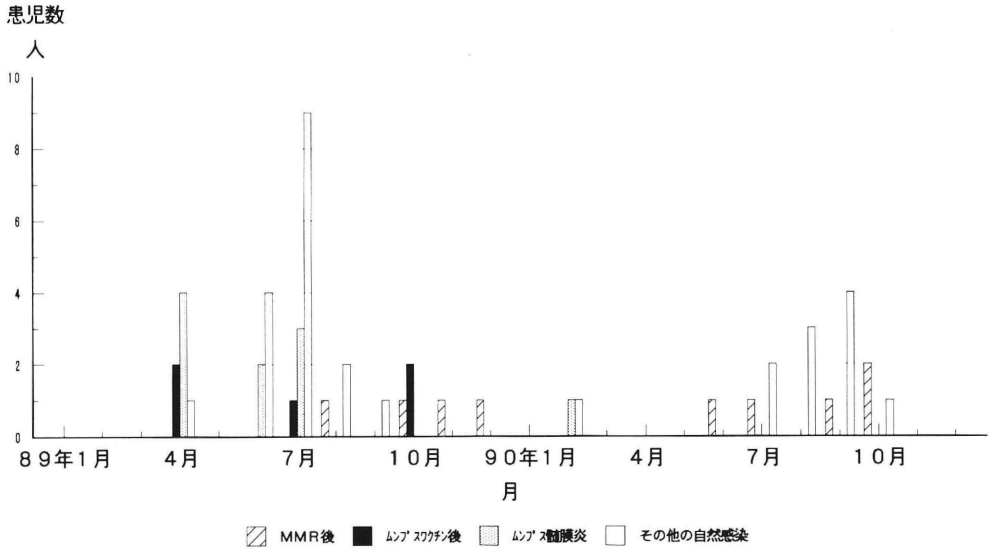


図2 月別患児数

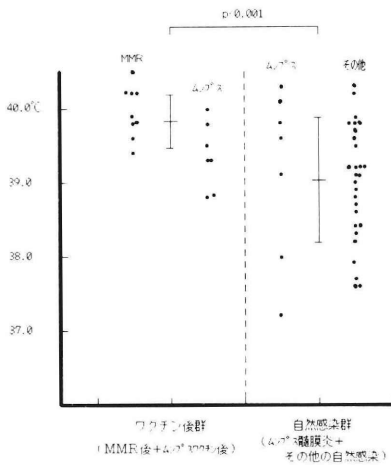


図3 最高体温 (検定は welch-t-test によった)

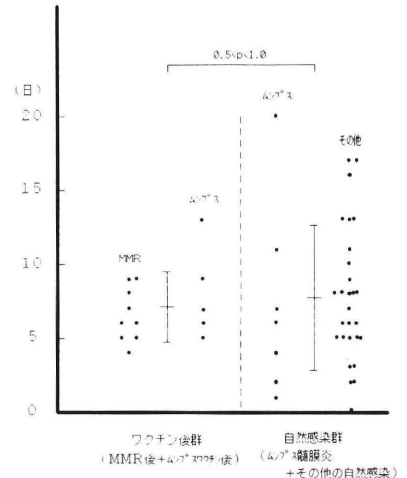


図4 有熱期間 (検定は welch-t-test によった)

~4400/3であり、ワクチン接種後のもので有意に高かった ($P < 0.001$; 図5)。

臨床症状については、嘔吐はワクチン接種後のものでは全例に見られたが、接続期間についてはワクチン接種後のものと自然感染によるものとの間には有意差はなかった。痙攣はワクチン接種後のものでは14例中2例(14%)にみられ、自然感染によるもの(35例中8例; 23%)との間に有意差はなかった。項部硬直についてはワクチン接種

後のものでは自然感染によるものに比べて有意に長期間持続したが ($P < 0.05$)、重症化した例はなく、全例後遺症なく軽快した。

MMR ワクチンとムプスワクチンを比較してみると、接種から発症までの期間はムプスワクチンで有意に短いものの ($P < 0.005$)、有熱期間、最高体温、嘔吐の持続期間、髄液細胞数などの臨床的特徴については差を認めなかった。

MMR ワクチン接種後の2例より採取した髄液

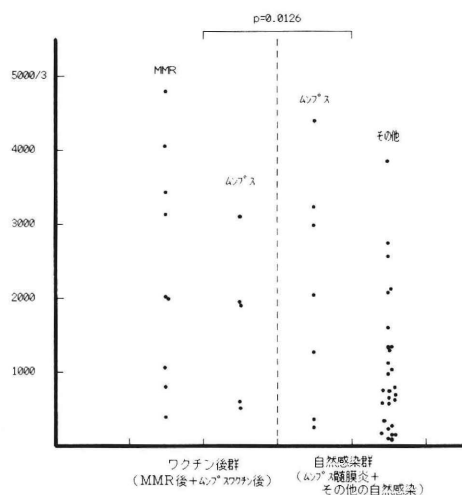


図5 髄液細胞数の最高値(検定は wilcoxon rank-sum test による)

からのムンプスウイルスの分離を仙台市衛生研究所に依頼した。その結果、両方からウイルスを分離したため、国立予防衛生研究所にPCR法によるワクチン株の同定を依頼し、ワクチン株であることが確認された。

考 察

ムンプスワクチンは1967年にJeryl Lynn株が初めてアメリカで実用化され、1973年にはMMRワクチンとして接種されるようになった。これらのワクチンの接種後に発生した無菌性髄膜炎は報告されておらず、きわめて安全なワクチンとして日本でも1981年にはムンプス単独ワクチンが市販され、任意接種の形で広く使用されるようになった。現在は5種類の自国開発ワクチンが使用されている。MMRワクチンは1974年に全国的に試験接種が行われ、1989年4月よりMMR研究会統一株を用いて麻疹定期接種のかわりに行われることになった(表5)。

MMRワクチンが導入されて数カ月後より、全国各地で接種後に発生した無菌性髄膜炎が報告されるようになった。これがマスコミによりワクチン後無菌性髄膜炎の多発として報告され、注目を集めることになった。その後、厚生省感染対策室では全都道府県を通してPCR法による髄液より

表5 統一株MMRワクチンに使用されているワクチン株

麻疹	AIK-C	(北里研究所)
おたふくかぜ	占部 AM-9	(阪大微研)
風疹	TO-336	(武田薬品)

のワクチン株ムンプスウイルスの分離を含む大規模な調査を行い、MMRワクチン接種後の副反応としての無菌性髄膜炎の発生頻度は数千例に1例と、以前に推測されていたよりもはるかに高率であることを示した²⁾。

それまでもムンプス単独ワクチン、MMRワクチンの接種後に発生した無菌性髄膜炎は報告されてはいたもののごく少数であり³⁾、それらの髄液より分離されたムンプスウイルスが野性株であるかワクチン株であるかを鑑別するためにもウイルスの細胞内増殖能によっていたためほとんどが野性株と判定され、自然感染の混入によるものとして報告されていた⁴⁾、しかし、野性株とワクチン株の遺伝子の塩基配列の違いを利用して両者を鑑別するPCR法(Polymerase Chain Reaction)が開発応用され、これらが容易に同定されるようになった⁵⁾。

このように従来考えられていたよりもはるかに高率に無菌性髄膜炎が発生した真の原因は今のところわかっていない。アメリカで長年にわたって使用され、無菌性髄膜炎の報告のないJeryl Lynn株と日本で統一株として用いられている占部株の比較臨床試験は、フィンランド、スウェーデン、オーストリアなどで行われたが⁶⁻⁹⁾、とくに占部株について副反応を指摘する報告はなかった。両株を併用しているドイツではいずれの株でも無菌性髄膜炎の発生が報告されており、Jeryl Lynn株6例(うち脳炎の合併2例)、占部株2例であった¹⁰⁾。また、MMRワクチンになったことによる向神経性の変化の可能性を指摘する意見もある。

今回の我々の検討では、全ての症例で髄液よりウイルス分離を試みたわけではない。しかし、ワクチン接種後に発症した例ではいくつかの点で自然感染によるものと明らかに異なっている。ワクチン接種後のものが従来いわれていたように自然

感染の混入によるものであるとすると、自然感染によるものと同様の季節性を示すはずであり、ウイルスの検索を行った2例よりワクチン株が分離されたことからこれらがワクチンの副反応である可能性が高いと考えられる。臨床的には最高体温が高く、項部硬直も長期間持続し、髄液細胞数の増加が著明であるなど、自然感染によるものと比較して重篤感が強いが、有熱期間、痙攣の頻度、嘔吐の持続期間などには差がなく、全例が後遺症を残さず軽快しており予後は良好であった。

また、今回ムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎を経験し、その臨床像を知ることができた。接種より発症までの期間はMMRワクチンによるものよりも短い傾向が認められたが、有熱期間、最高体温、嘔吐の持続期間、髄液細胞数などには差が見られなかった。

さらに、発生頻度から見て、ムンプスワクチンがMMRワクチンになったことによって神経親和性が高まり、無菌性髄膜炎の発生頻度が増加したとは考えにくく、MMRワクチンの導入による無菌性髄膜炎の多発の説明としては十分ではないと思われる。ムンプスワクチン接種後の無菌性髄膜炎は89年にのみみられており、この時期に接種されたワクチンに特異的なものの可能性も否定できないが詳細は不明である。

いずれにしても、良好な経過と予後および年長児がムンプスに自然感染を起こしたときの副反応と後遺症を考え合わせると、MMRワクチンの接種の価値は現在でも十分あるとすることができる。しかし、今後、より副反応の少ないワクチンの開発がのぞまれる。

結 語

MMRワクチンまたはムンプスワクチン接種後に発生した無菌性髄膜炎の14例を経験し、その臨床的特徴について自然感染による無菌性髄膜炎と

比較検討した。これらは自然感染によるものとはいくつかの点で異なる特徴を示し、ワクチンの副反応と推定された。重症化した例はなく、全例後遺症を残さず軽快した。

文 献

- 1) 磯村思无: 麻疹風疹おたふくかぜ混合生ワクチン(MMR)接種成績, 日本小児科学会雑誌, **92**, 495, 1989.
- 2) 厚生省保健医療局 結核・感染症対策室, 健医感発第3号: 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合(MMR)ワクチンの概要(医療機関向け), 平成2年1月18日
- 3) Hyden G.F., et al.: Current status of mumps and mumps vaccine in the United States. *Pediatrics*, **62**, 965, 1978.
- 4) 出口雅経, 他: MMRワクチン接種後に発症した無菌性髄膜炎の2例について. 日本小児科学会雑誌, **91**, 351, 1987.
- 5) 山田章雄, 他: Polymerase Chain Reactionを用いたムンプスウイルス株の鑑別. 厚生省予防接種副反応研究班報告書, 1989.
- 6) Vesikari T., et al.: Evaluation in young children of the Urabe Am9 strain of live attenuated mumps vaccine in comparison with the jeryl Lynn strain. *Acta Paediatr. Scand.*, **72**, 37, 1983.
- 7) Vesikari T., et al.: Comparison of the Urabe Am9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten combinations of Mumps-Measles Vaccines in young children. *Acta Paediatr. Scand.*, **72**, 41, 1983.
- 8) Christenson B., et al.: The immunizing effect and reactogenicity of two live attenuated mumps virus vaccine in Swedish schoolchildren. *J. Biol. Stand.*, **11**, 323, 1983.
- 9) Popow-Krapp T., et al.: A controlled trial for evaluating two live attenuated Mumps-Measles vaccines (Urabe Am9-Schwarz and Jeryl Lynn-Moraten in young children). *J. Med. Virol.*, **18**, 69, 1986.
- 10) Ehrengut W.: Mumps vaccine and meningitis. *Lancet*, **8665**, 751, 1989.