

おたふくかぜワクチン接種後に発症した無菌性髄膜炎の一症例

A Case of Aseptic Meningitis after Inoculation of Mumps Vaccine

菊地 奈穂子 山木 紀彦 後藤 郁男
植木 洋 沖村 容子 秋山 和夫
小林 康子*¹

Naoko KIKUCHI, Norihiko YAMAKI, Ikuo GOTO
Yo UEKI, Yoko OKIMURA, Kazuo AKIYAMA
Yasuko KOBAYASHI

おたふくかぜワクチン接種後に無菌性髄膜炎を発症した患者の病原体検索を依頼され、患者髄液からムンプスウイルスのワクチン株のひとつである星野株を検出した。ワクチン副反応による無菌性髄膜炎の発生率は自然罹患時の発生率と比べて大変少ない頻度とされているが、今回の症例から、稀ではあるが依然として存在しており、ワクチン接種後の経過観察および病原体検索時における患者情報の収集が重要であると思われた。

キーワード：無菌性髄膜炎；ムンプスウイルス；ワクチン；星野株

Keywords : aseptic meningitis ; mumps virus ; Vaccine ; Hoshino strain

1 はじめに

おたふくかぜ（流行性耳下腺炎）はムンプスウイルスによって起こる感染症であり、発熱、耳下腺の腫脹などを主症状とする。小児に好発し、患者年齢は4歳以下が約50%を占め、6歳までに60%が罹患する¹⁾。不顕性感染も多く、大部分は比較的軽症で予後良好であるが、稀に無菌性髄膜炎や脳炎等の神経系疾患を起し、高度難聴などの後遺症が残る危険性もある。そこで、感染予防のために任意のワクチン接種が行われている。ワクチンによる抗体陽転率は90~98%で、保育園でおたふくかぜが流行した時のワクチン有効率（星野株）は90%との報告もある²⁾。しかし、ワクチン使用にあたって万全の注意を払っても、副反応の起こる可能性が完全には否定できないことから、ワクチン接種後に発熱や髄膜炎などの副反応様の症状を示した場合、その原因がワクチン株か否かを確認することは臨床的な意義が大きく、「医薬品副作用被害救済制度」の適用にも必要とされている。

今回、拓桃医療療育センターより依頼された無菌性髄膜炎患者の検体から、おたふくかぜワクチン株由来のムンプスウイルスを分離したので報告する。

2 材料と方法

2.1 対象

患者は、5歳9か月男児。発達遅滞の障害があり、そ

の集中療育のため平成15年5月1日より拓桃医療療育センターに入所した。6月5日におたふくかぜワクチンを接種後、6月21日に39.5℃の発熱を呈したが、抗生剤・輸液投与等の治療により6月23日解熱した。しかし、6月27日に再度発熱し、39~40℃台の高熱が続いた。血清・髄液検査の結果等から無菌性髄膜炎が疑われ、7月2日より、患者の髄液および咽頭拭い液を検体として病原体検索を実施した。

なお、7月2日に採取された血液および髄液の臨床検査結果は表1のとおりである。髄液の細胞数が多く、リンパ球が100%を占めるなど、無菌性髄膜炎を疑う検査所見が得られている。

表1 患者の臨床検査値（7月2日採取検体）

血 清	白血球	9300/ μ l	{ 好中球 60% リンパ球 37% 単 球 3%
	CRP	0.10mg/dl	
随 液	細胞数	2,392/ mm^3 (リンパ球 100%)	
	蚕 白	36.48mg/dl	
	糖	33mg/dl	
	Cl	112Eq/l	
	LDH	23U/l	

* 1 拓桃医療療育センター（現 国立療養所西多賀病院）

2.2 ウイルスの分離

髄液は直接、また咽頭拭い液は定法どおり前処理を行い、4種類の細胞（HEp-2, LLC-MK2, RD-18s, Vero）へ接種し、36℃で3週間培養を行った。

2.3 ウイルスの確認

細胞変性効果（CPE）が出現した培養細胞のウイルス感染を確認するために、赤血球吸着（HAD）試験、赤血球凝集（HA）試験を行った。

HA試験：細胞培養上清を希釈液で段階希釈した後、0.6%モルモット赤血球と混合し室温で60分間反応させ、血球凝集の有無を判定した。

HAD試験：組織培養を行ったプレートから培養液を除き、0.4%モルモット赤血球を加え、4℃で30分反応させた後、Eagle's MEMで4～5回洗浄し、顕微鏡下にて赤血球吸着の有無を確認した。

2.4 ウイルスの同定

遺伝子学的手法により同定を行った。組織培養液上清からQIAamp Viral RNA Mini Kit（QIAGEN社製）を用いてRNAを抽出し、ムンプスウイルスのP領域を増幅するプライマー（MVP-95, MVP-105）およびSH領域を増幅するプライマー（SH-EcoR I, SH-Pst I）を用いて2種類のRT-PCRを行った。また、SH領域の塩基配列をBig Dye Terminator Cycle Sequencing Kit（ABI社製）を使用したダイレクトシーケンシング法により決定し、NCBI BLASTによる検索を行った。

3 結果および考察

3.1 ウイルスの分離

組織培養を3代まで盲継代した結果、髄液を接種したLLC-MK2細胞にのみシンシチウムを伴うCPEが確認された（図1）。無菌性髄膜炎の起因病原体としては、真菌やマイコプラズマなど多種多様なものがあるが、一般的にはウイルス性髄膜炎を指すことが多く、85%がエンテロウイルスによる。エンテロウイルス属は毎年初夏から増加し、夏から秋に向けて流行するパターンをとるため、無菌性髄膜炎もこの傾向をとる³⁾。しかし、エンテロウイルスはLLC-MK2細胞に感染した場合シンシチウムは伴わないため、今回の症例は、エンテロウイルス以外のウイルス感染が考えられた。

3.2 ウイルスの確認

ウイルスの細胞感染を確認するために、HA試験を実施したが、凝集が弱くはっきりとは確認できなかったため、HAD試験を行ったところ、陽性であった（図2）。また、HAD試験陽性である、赤血球が吸着した細胞を37℃に1時間反応させたところ、赤血球が遊離したことから、ノイラミニダーゼ活性を持つことも判明した。これらの結果から、分離されたウイルスはパラミクソウイルス科が疑われ、さらに患者がおたふくかぜワクチンを接種したという情報からムンプスウイルスを疑った。

3.3 ウイルスの同定

RT-PCRを行った結果、P領域、SH領域ともにムンプスウイルスに特異的な増幅産物（233bpおよび549bp）が確認された（図3）。さらに、分離株のSH領域の塩基配列



図1 ウイルス分離結果（LLC-MK2細胞）

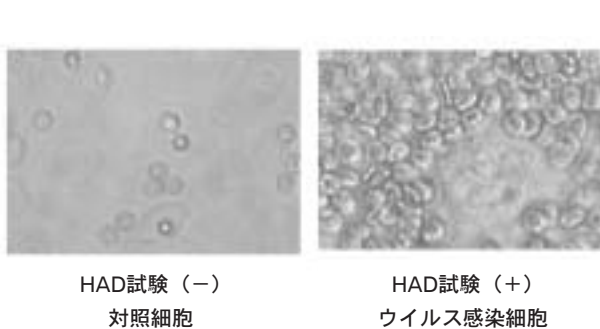


図2 HAD試験結果

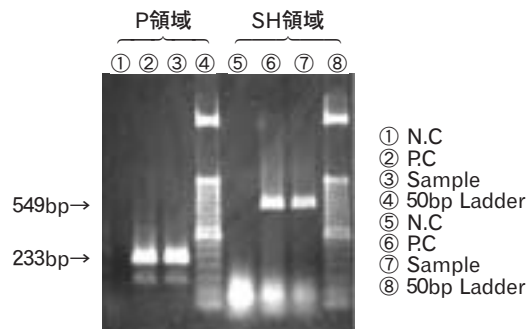


図3 RT-PCR結果

(316bp) をワクチン株と比較した結果、ワクチン株のひとつである星野株と100%一致した。これは、患者に接種したワクチンに使用されている株であり、このことから、今回の無菌性髄膜炎の発症は、ワクチン株由来のムンプスウイルスが原因と考えられた。ちなみに現在日本で使用されている星野株以外のワクチン株である鳥居株、宮原株とは98%の相同性とどまった。

なお、我々の結果報告後に患者主治医が北里生命科学研究所にも検査を依頼し、同一の患者検体についてウイルス分離およびRT-PCR (HN領域)、PCR-RFLPを行い、星野株と同定したとの報告を受けている。これらの結果から、患者は「医薬品副作用被害救済制度」の適用対象として認可され、医療費を給付された。

わが国では、1993年4月にMMRワクチンの使用を中止し、単味おたふくかぜワクチンに移行したのを機にワクチン副反応による無菌性髄膜炎発生が激減した。現在の発生率は2万~12万人に1人とされ、自然罹患時の発生率(4~6%)と比べて大変少ない頻度とされている¹⁾。しかし、今回の症例から、ワクチン副反応、特に無菌性髄膜炎は、稀ではあるが依然として存在しており、ワク

チン接種後の経過観察が重要であると共に、病原体検索実施時におけるワクチン接種歴などの患者情報収集の重要性を再確認する事例であった。

4 ま と め

- 1) 今回分離されたムンプスウイルスはダイレクトシーケンス法を用いることにより、ワクチン株由来の星野株であることが迅速に確認され、臨床的にも有意義であった。
- 2) 患者は「医薬品副作用被害救済制度」の適用を受けることができた。
- 3) ワクチン接種後の経過観察と病原体検索時における患者情報の収集が重要である。

参 考 文 献

- 1) 国立感染症研究所 厚生労働省健康局結核感染症課：病原微生物検出情報, 24, 103 (2003).
- 2) 庵原俊昭：病原微生物検出情報, 24, 105 (2003).
- 3) 矢口清州：感染症発生動向調査週報, 第12週号, (2003).