

## 原著

## 麻疹・風疹混合ワクチン接種後に発症した急性小脳失調症・opsoclonus-myoclonus syndrome の一例\*

杉山 延喜<sup>1)</sup> 松田 晋一<sup>1)</sup> 小池 隆志<sup>1)</sup>  
小林 隆<sup>1)</sup> 兵頭 裕美<sup>1)</sup> 佐々木 真理子<sup>1)</sup>  
森本 克<sup>1)</sup> 新村 文男<sup>1)</sup> 太田 和代<sup>1,2)</sup>  
高橋 幸利<sup>3)</sup> 王 康雅<sup>1)</sup>

**要旨** 症例は1歳6カ月の女兒。麻疹・風疹混合ワクチン（MR ワクチン）の接種後10日の時点で、小脳症状の出現を認め、急性小脳失調症と診断した。その後オプソクロノス、睡眠時ミオクロノスが出現し、opsoclonus-myoclonus syndrome を呈するに至った。ステロイドパルス療法により各症状の改善を認めた。本症例では先行感染や基礎疾患がなく、MR ワクチン接種による副反応が疑われた。

## はじめに

2005年7月の予防接種法の改正により、2006年4月1日より麻疹・風疹混合ワクチン（MR ワクチン）が開始された。その背景として2004年に認められた先天性風疹症候群の発生増加への対策がその基本にあり、2005年にWHOが西太平洋地域において麻疹排除目標を2012年と設定したと併せて考慮された経緯がある<sup>1,2)</sup>。MR ワクチンによる副反応の報告は接種開始からまだ間もないため少なく、特に中枢神経障害の副反応の報告はない。今回われわれは臨床症状から急性小脳失調症（ACA）とopsoclonus-myoclonus syndrome

（OMS）を呈し、各種検査からその発症にMR ワクチン接種関与が強く疑われた症例を経験したので、ここに報告する。

## I. 症 例

〔症 例〕 1歳6カ月、女兒。

**主訴**：動作時振戦、歩行障害。

**既往歴および家族歴**：特記事項なし。

**発達歴**：定頸4カ月、坐位7カ月、つたい歩き11カ月、独歩1歳2カ月、小走り1歳6カ月、単語1歳4カ月。

**予防接種歴**：入院前6カ月以内でMR ワクチン以外に他の予防接種歴なし。

\* A case of a acute cerebellar ataxia and opsoclonus-myoclonus syndrome following measles-rubella (MR) vaccination

**Key words**：麻疹・風疹混合ワクチン(MR ワクチン)、副反応、急性小脳失調症、opsoclonus-myoclonus syndrome、メチルプレドニゾロン・パルス療法

1) 東海大学医学部専門診療学系小児科学 Nobuyoshi Sugiyama, Shin-ichi Matsuda, Takashi Koike, Takashi Kobayashi, Hiromi Hyodo, Mariko Sasaki, Tsuyoshi Morimoto, Fumio Niimura, Kazuyo Ota, Yasumasa Oh

〔〒259-1193 伊勢原市下糟屋143〕

2) ひかりこどもクリニック Kazuyo Ota

3) 国立病院機構静岡てんかん神経医療センター小児科 Yukitoshi Takahashi

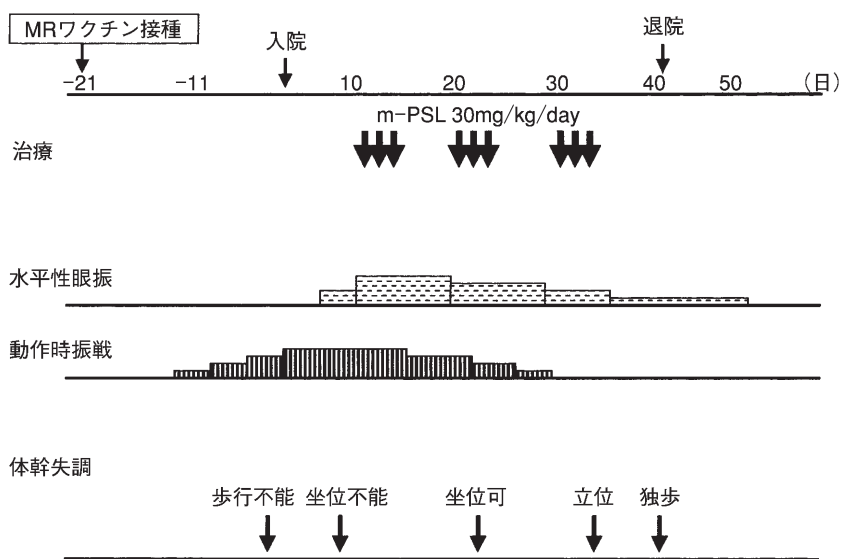


図 1 1回目入院後経過

m-PSL：メチルプレドニゾロン・パルス療法

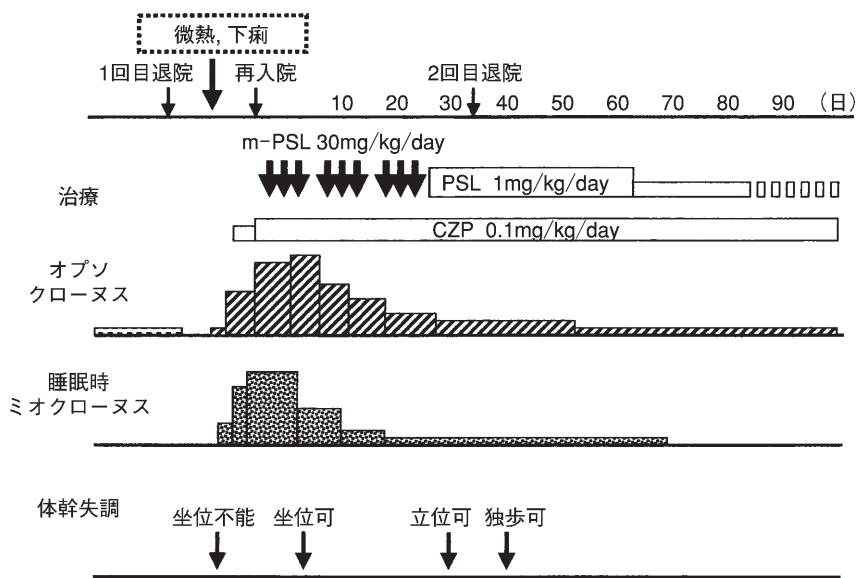


図 2 2回目入院後経過

m-PSL：メチルプレドニゾロン・パルス療法 PSL：prednisolone CZP：clonazepam

**現病歴：**入院前6カ月以内に発熱を含め感冒症状はなかった。入院21日前にMRワクチン(タケダ, Lot No. Y001)を接種された。入院11日前(1病日)よりおもちゃを取ろうとする手が震えているのに気づいた。経過をみていたが徐々に歩行

距離が短くなり、また坐位の時間が長くなっていった。入院当日(11病日)当院受診し、精査加療目的で入院となった。

**入院時現症：**一般理学的所見異常なし。神経学的所見は意識清明で髄膜刺激症状なし。脳神経障

害もなかった。両上肢の動作時振戦を認め、つまり立ちが不安定で独歩は不能であった。筋緊張および深部腱反射は正常であった。

**経過 (図 1, 2) :**末梢血, 尿, 血液生化学検査は異常なし。神経芽細胞腫のマーカーである VMA や HVA は正常で, 血清アミノ酸分析も正常であった。その他マイコプラズマ抗体価やインフルエンザ, アデノ, コクサッキー, EB など急性小脳失調症をきたす可能性のあるウイルス抗体価の有意な上昇はなかった (表 1)。髄液検査では, 細胞数  $2/\text{mm}^3$ , 糖  $59 \text{ mg/dl}$ , 蛋白  $26 \text{ mg/dl}$ , オリゴクローナル IgG バンド陰性, ミエリン塩基性蛋白

は正常で, 髄液中のウイルス分離も陰性であった。血清麻疹, 風疹抗体価は麻疹 IgM (EIA) 3.70, IgG (EIA) 45.9, 風疹抗体価 IgM (FA)  $<10$ , IgG (FA) 40 であった。また, 髄液中の麻疹, 風疹抗体価は各々陰性であった (表 2)。頭部 MRI で異常所見はなく, MIBG シンチグラフィも正常であった。なお, 頭部 MRI は発症 3 週後, 1 カ月後, 2 カ月後, 3 カ月後, 4 カ月後, 8 カ月後にも施行したが, 小脳萎縮を含め一度も異常所見を認めなかった。急性小脳失調症と診断し, 経過をみていたが自然回復はなく, 水平性眼振の出現, 坐位保持も困難となり小脳症状の増悪を認め, 入院 11 日目 (22 病日) からメチルプレドニゾロン・パルス療法 ( $30 \text{ mg/kg/day}$ ) を 3 日間連日で 3 クール施行した。その後, 動作時振戦は消失, 軽度水平性眼振の残存, 1, 2 歩の独歩が可能となり小脳症状の改善傾向を認め, 入院 41 日目に退院となった。退院 4 日目に微熱と軽度の水様性下痢が出現した。同日より, 常時多方向性眼振 (オプソクローヌス) と睡眠時に増加する両下肢のミオクローヌスが出現し, 日中でも体幹失調が進行し, 坐位保持も困難となった。そのため退院 2 週間後に再度入院となった。血液, 尿検査, 髄液検査で異常はなかった。便培養を含め各種細菌培養検査は陰性で, 各種ウイルス抗体価の上昇もなかった。なお 1, 2 回目の入院中に慢性小脳炎や opsoclonus-myoclonus syndrome (OMS) に認めることのある血清および髄液の抗グルタミン酸受容体  $\delta 2$  抗体は IgG, IgM ともに陰性であった。また, 睡眠時ミオクローヌス出現時の発作時脳波を行ったが, てんかん性異常波は認めなかった。胸・腹部 CT を施

表 1 初回入院時ウイルス抗体価検査

水痘-帯状疱疹ウイルス IgG (EIA)	<2.0 (-)
水痘-帯状疱疹ウイルス IgM (EIA)	0.27 (-)
コクサッキー A 9 (CF)	<4
コクサッキー B 1 (CF)	<4
コクサッキー B 2 (CF)	<4
コクサッキー B 3 (CF)	<4
コクサッキー B 4 (CF)	<4
コクサッキー B 5 (CF)	<4
コクサッキー B 6 (CF)	<4
エコー 3 (HI)	<8
エコー 7 (HI)	<8
エコー 11 (HI)	<8
マイコプラズマ (PA)	<40
EB 抗 VCA-IgG	<10
EB 抗 VCA-IgM	<10
EB 抗 EBNA (FA)	<10
アデノウイルス (CF)	<4
インフルエンザウイルス A (迅速)	—
インフルエンザウイルス B (迅速)	—

表 2 麻疹風疹ウイルス抗体価の推移

	MR ワクチン接種 29 日後	MR ワクチン接種 159 日後
血清麻疹 IgM (EIA)	3.70 (+)	0.75 (-)
血清麻疹 IgG (EIA)	45.9 (+)	10.4 (+)
血清風疹 IgM (FA)	<10	<10
血清風疹 IgG (FA)	40	640
髄液麻疹 IgM (EIA)	<0.14 (-)	
髄液麻疹 IgG (EIA)	<0.2 (-)	
髄液風疹 IgM (FA)	<1	
髄液風疹 IgG (FA)	<1	

行するも神経芽細胞腫を含めた腫瘍は否定的で、神経芽細胞腫を合併しない OMS と診断した。睡眠時ミオクロヌスに対して clonazepam の内服を開始するも症状の増悪から経口摂取と睡眠が困難となり、再入院 6 日目よりメチルプレドニゾロン・パルス療法 (30 mg/kg/day) を 3 日間連日で 3 クール 施行し、3 クール 終了 翌日より prednisolone の内服 (1 mg/kg/day) を開始した。症状は徐々に改善し、退院時には睡眠時ミオクロヌスの頻度は減少し、10 歩程度の独歩が可能となった。退院後 4 カ月が経過した時点 (2 歳) で、prednisolone の内服を 0.5 mg/kg/day の隔日投与に減量した。発達は、単語は増えてきているが、歩行は wide base で、病前の小走りはできない状態である。

## II. 考 察

ACA は主に水痘などの先行感染後 1 カ月以内に、水平性眼振、動作時振戦、体幹失調などの症状を呈する疾患で、その病態についてはいまだ不明である<sup>3)</sup>。ワクチン接種後の報告もなされており、日本では麻疹、DPT、B 型肝炎、インフルエンザの報告があり、諸外国では MMR ワクチンでの報告が散見されている<sup>4-8)</sup>。しかし、検査においてワクチン接種との関連を確実に証明できる方法はない。ワクチン接種後副反応の ACA 報告例では、発症時期は接種後 10 日程度で、長くとも 1 カ月以内といわれている。本症例ではワクチン接種から小脳症状出現まで 10 日であった。発症前 6 カ月以内でのワクチン接種は MR ワクチン以外になかったこと、発熱を含め感冒様症状はなく、先行感染もなかったこと、小脳症状出現までの発達歴も順調で、先天性疾患も考えにくく、本症例に関しては ACA の発症と MR ワクチン接種との関連性が疑われた。本症例では ACA の回復時期から途中胃腸炎に罹患し、OMS へ変化した。OMS は臨床症状と除外診断から診断する疾患で、ACA と分ける明確な診断基準はない。本症例では、2 回目の入院時の小脳症状は 1 回目入院中の小脳症状とは明らかに異なり、オブソクロヌスと断続的に出現する睡眠時ミオクロヌスが出現し、神経芽細胞腫を含めた各種検査で他疾患が

除外され、診断に至った。この症状の変化の理由としては、ワクチン関連の ACA について報告されている限りでは、全例無治療で回復した後障害は認めていない。本症例では、症状出現から 3 週間経過をみたが、小脳症状は徐々に進行し、全身状態の悪化を認め、メチルプレドニゾロン・パルス療法を行うに至った。ワクチン接種後副反応の OMS についての報告では、改善までにステロイド治療と、18 カ月の期間を要している<sup>9)</sup>。この病態から 1 回目の発症時より ACA のなかでも、遷延性の病態であった可能性や、症状の完全な回復がない状況で胃腸炎に罹患し、何らかの免疫学的機序でリンパ球が刺激され OMS が出現した可能性が考えられた。ワクチン接種後副反応による ACA および OMS は報告されている限り、全例において後障害は呈していない。現在、本症例は症状出現から 8 カ月を経過し運動発達の完全寛解は認めていない。ワクチン接種後副反応 OMS の報告では完全回復に 18 カ月を要していた。ただしこの報告は成人であり、本症例のように発達過程にある小児での報告はなく、その予後については十分な経過観察が必要である。また追加接種については DPT ワクチン接種で、1 回目、2 回目ともに ACA を発症した例もあり、慎重でなければならない<sup>10)</sup>。本症例の次回追加投与までにはあと 4 年の期間があり今後の副反応報告の蓄積が待たれるところである。

この論文の要旨は第 38 回日本小児感染症学会 (2006 年 11 月, 高知) にて発表した。

## 文 献

- 1) Meales elimination. Western Pacific Regional committee Meeting, 2005 (<http://www.wpro.who.int/rem/en/rc56/documents/>)
- 2) 国立感染症研究所感染情報センター <http://idsc.nih.gov/yosoku99/index.html>
- 3) Connolly AM, et al : Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 35 : 673-679, 1994
- 4) 永野ひとみ, 他 : 麻疹ワクチン接種後に急性小脳失調症を来した 1 例. *小児科診療* 45(3) : 29-33, 1982

- 5) Richard CT, et al : Cerebellar ataxia presumed due to live, attenuated measles virus vaccine. JAMA 199 : 129-130, 1967
- 6) Deisenhammer F, et al : Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. Acta Neurol Scand 89 : 462-463, 1994
- 7) Saito H, et al : Acute cerebellar ataxia after influenza vaccination with recurrence and marked cerebellar atrophy. Tohoku J Exp Med 158 : 95-103, 1989
- 8) Plesner AM, et al : Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age : a follow up study. Acta Paediatr 89 : 58-63, 2000
- 9) Lapenna F, et al : Post vaccinal opsoclonus-myoclonus syndrome : a case report. Parkinsonism and Related Disorder 6 : 241-242, 2000
- 10) 黒川 徹, 他 : 予防接種事故例の実際. 脳と発達 18 : 98-104, 1986

(受付 : 2007 年 3 月 7 日, 受理 : 2007 年 5 月 15 日)

\* \* \*