

## 原著

# 医原性免疫不全宿主に発症した水痘 または帯状疱疹による重症化例の全国調査

中井英剛<sup>1)</sup> 菅田 健<sup>1)</sup> 吉川哲史<sup>1)</sup> 浅野喜造<sup>1,2)</sup>

**要旨** 2007年1月～2008年12月までの2年間に、医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症例の発生頻度、臨床経過を明らかにするため全国規模でのアンケート調査を実施した。回収率は71.7%であり、水痘6症例、帯状疱疹1症例が報告された。性別は全例男児であり、平均年齢は8.0歳、基礎疾患としては悪性腫瘍が6例と最多であった。転帰としては、播種性水痘による死亡例1例を除き、回答の得られた3例に後遺症はなかった。しかし、脳症や播種性血管内凝固症候群など重篤な合併症が報告された。

## はじめに

米国では1996年に水痘ワクチンの universal immunization がスタートし、接種率向上に伴い水痘罹患例と入院例の減少が報告されている<sup>1)</sup>。一方、わが国では水痘ワクチンは任意接種のため、いまだその接種率は低迷し毎年水痘の流行が認められている。

一般的な水痘、帯状疱疹の臨床経過と異なり、免疫不全宿主におけるこれら疾患は、頻度は低いものの極めて重症化し、莫大な医療費がかかると予測される。よって水痘ワクチンの定期接種化により、免疫不全宿主の重症水痘・帯状疱疹例がなくなるのが最終的な医療費削減につながる事が考えられる。そこで本研究では、医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症化症例の発生頻度、臨床経過を明らかにし現状を把握するため全国規模でのアンケート調査を実施

した。

## I. 対象

小児科の入院施設がある、全国3,357施設を対象にアンケート調査を行った。観察期間は2007年1月～2008年12月までの2年間とし、医原性免疫不全宿主に発症した水痘・帯状疱疹による重症化症例を調査した。なお、今回の調査では重症例および医原性免疫不全についての明確基準を設定しなかったため、報告例の評価は各主治医判断による。

## II. 方法

### 1. 一次調査

はじめに一次調査として、全国の3,357施設に往復はがきによるアンケートを郵送した。設問は、①症例の有無、症例があった場合は、②疾患（水痘か帯状疱疹のどちらか）、③年齢、④性別、⑤

**Key words** : 重症水痘, 医原性免疫不全, 全国調査

1) 藤田保健衛生大学医学部小児科

〔〒470-1192 豊明市杓掛町田楽ヶ窪 1-98〕

2) 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

基礎疾患，⑥ 予後について行った（図 1）。

2. 二次調査

一次調査で対象症例があると報告した 8 施設，9 症例についてさらに詳細な解析を進めるために二次調査を実施した（図 2）。

医療機関名： \_\_\_\_\_  
 記載者： \_\_\_\_\_  
 連絡先：住所： \_\_\_\_\_  
 e-mail： \_\_\_\_\_

平成 19 年 1 月から平成 20 年 12 月までの 2 年間に、医原性免疫不全患児が水痘あるいは带状疱疹に関連して死亡したり、重症化した症例がありましたか。  
 あり・なし（左のいずれかに○をつけ、症例があれば以下の表の記載をお願いします）。

症例	性別	年齢	疾患	予後	基礎疾患
1	男・女	歳	水痘・带状疱疹	1.死亡 2.重症化	
2	男・女	歳	水痘・带状疱疹	1.死亡 2.重症化	
3	男・女	歳	水痘・带状疱疹	1.死亡 2.重症化	
4	男・女	歳	水痘・带状疱疹	1.死亡 2.重症化	
5	男・女	歳	水痘・带状疱疹	1.死亡 2.重症化	

ご協力ありがとうございました。尚、症例があった施設の先生には、追って二次調査用紙を送らせて頂きます。御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

図 1 一次調査用紙

III. 結 果

1. 医原性免疫不全宿主に発症した水痘，带状疱疹による重症化症例の発生頻度

一次調査のアンケート回収数は 2,408 施設（回収率 71.7%）であった。閉院・閉科・記載不備などを除いた有効回答数は 2,250 施設（回収率 67.0%）あり，そのうち医原性免疫不全宿主に発症した水痘，带状疱疹による重症化症例は 8 施設から 9 症例が報告された。この 8 施設に二次調査を依頼しさらに詳細に調査したところ，患児が免疫不全状態ではなかった例が 1 例，免疫不全は存在したものの医原性ではなく先天性であったものが 1 例，今回の観察期間からは外れる症例が 1 例含まれていたため，これら 3 例は除外した。また二次調査で新たに 1 例追加記入されていた施設もあり，最終的に 6 施設・7 症例について解析を行った。各症例の詳細を表に示す。

2. 疾 患

医原性免疫不全宿主に発症した水痘または带状疱疹による重症化症例は計 7 症例認め，水痘 6 例，带状疱疹 1 例であった。

3. 年 齢，性 別

平均年齢は 8.0 歳（4～18 歳）であり，4 歳・5 歳が各 2 例ずつと半数以上を占めた。その他は 7 歳・13 歳・18 歳が各 1 例あった。今回の調査で

年齢	性別	疾患	水痘ワクチン接種歴	水痘罹患歴	合併症	基礎疾患	後遺症	入院日数	感染源	その他特記すべき事 (合併症・後遺症の詳細等)
歳	男	水痘	あり	あり	汎発化 脳炎		あり		家族内 院内感染	
	女	带状疱疹	なし 不明	なし 不明	その他 ( )		なし 死亡		幼稚園、学校 その他 不明	
歳	男	水痘	あり	あり	汎発化 脳炎		あり		家族内 院内感染	
	女	带状疱疹	なし 不明	なし 不明	その他 ( )		なし 死亡		幼稚園、学校 その他 不明	

図 2 二次調査用紙

表 重症水痘・带状疱疹報告例一覧

No	1	2	3	4	5	6	7
年齢	4歳	4歳	5歳	5歳	7歳	13歳	18歳
性別	男児	男児	男児	男児	男児	男児	男児
疾患	水痘	水痘	水痘	水痘	水痘	带状疱疹	水痘
水痘ワクチン接種歴	なし	なし	なし	なし	なし	記載なし	記載なし
水痘罹患歴	なし	なし	なし	なし	なし	記載なし	記載なし
感染経路	外出先	幼稚園	院内	不明	家族内	記載なし	記載なし
基礎疾患	ALL	ALL	ALL	AML	悪性腫瘍	悪性腫瘍	腎臓病
合併症	脳症	DIC	肺炎・肝炎	脳症	播種性水痘	記載なし	腎不全悪化
後遺症	記載なし	なし	なし	なし	死亡	記載なし	記載なし
入院日数	16日	23日	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし
発症時期	維持療法中	維持療法中	記載なし	再移植前	骨髄移植後	記載なし	記載なし

ALL (acute lymphocytic leukemia) : 急性リンパ性白血病

AML (acute myelogenous leukemia) : 急性骨髄性白血病

DIC (disseminated intravascular coagulation) : 播種性血管内凝固症候群

は女児の報告はなく、7例全例男児であった。

#### 4. 水痘ワクチン接種歴、水痘罹患歴

2例については記載がなかったが、記載のあった5例はすべて水痘ワクチン接種歴はなく水痘罹患歴もなかった。

#### 5. 感染経路

院内感染例を1例認めた。残りは家族内1例、幼稚園1例、外出先が1例、不明が1例、未記入が2例であった。

#### 6. 基礎疾患

基礎疾患としては悪性腫瘍が6例と最多であり、そのうち具体的な疾患名の記載がなかった例を除けば全例白血病であった。なお悪性腫瘍は2例が維持療法中、1例が骨髄移植後、1例が移植後再発に対しての再移植前の発症であった(2例は記載なし)。その他としては腎疾患が1例であった。

#### 7. 合併症

合併症は脳炎・脳症が2例、肺炎1例、肝炎1例、播種性血管内凝固症候群1例、基礎疾患の悪化が1例、播種性水痘が1例という結果であった。

#### 8. 入院期間・後遺症・予後

入院期間の記載は2例のみ(16日、23日)であったが、記載のなかった例についてもアシクロビル投与に抵抗性でホスカルネットが奏効した症例や人工呼吸管理を要した症例で、記載内容から

長期間の入院が推測された。予後については、今回の調査では死亡例を1例認めたが、その他の症例では特に後遺症は残さず回復した。

## IV. 考 察

Cell to cell 感染する水痘带状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の感染防御においては、VZV 特異的液性免疫に加え細胞性免疫の重要性が指摘されており、宿主の細胞性免疫異常は水痘重症化の要因となることはよく知られている<sup>2)</sup>。一方、近年臓器移植患者や、炎症性腸疾患をはじめとした免疫抑制剤投与を受ける患児の数は増加の一途をたどっている。このような医原性の免疫不全宿主の増加に伴い、これら患児での重症水痘、带状疱疹症例の増加が懸念される。健康小児の水痘症例に比べ免疫不全宿主における重症例は莫大な医療費を必要とするため、水痘ワクチン定期接種化のための基礎データとして、医原性免疫不全宿主における重症水痘・带状疱疹症例についての現状把握は重要な課題である。本研究では、この点を解明するために全国規模でのアンケート調査を実施した。一次調査の回収率は約70%で、水痘6例、带状疱疹1例の計7例の重症例の報告があった。重症例の半数以上の4例が大学病院、1例が小児病院からの報告であった。医原性の免疫不全患者は、大学病院などの比較的大規模な施設で治療を受ける場合が多いと考えられ

る。また水痘，帯状疱疹が重症化した際も同様の施設で治療を受けることが多いと思われ，今回の調査はそれを裏付ける結果となった。一次調査の返信状況を見ると，大学病院 9 割，小児病院 8 割からの返答が得られており，未回答の大学病院，小児病院，その他の大規模施設の報告漏れが若干ある可能性はあるが，今回の調査により現状のほぼ全貌を把握できたのではないかと考えられる。

今回，7 例のうち 2 例は記載がなかったため不明であるが，他の 5 例ではすべて水痘ワクチン接種歴はなく水痘罹患歴もなかった。また発症年齢は 4～5 歳が半数以上を占め，通常の水痘好発年齢と矛盾しない結果であった。よって，定期接種化に際し最も現実的な接種時期である 1 歳時の 1 期 MR ワクチン接種との同時接種を実施すれば，今回の報告例は全例発症阻止できた可能性が高い。さらに，感染経路についても一般的な水痘同様家族内，保育施設に加え院内感染例を 1 例認めた。免疫不全宿主は現行の弱毒生ワクチン接種を受けることができない場合も多く，ワクチンによる個人防衛手段だけではこのような症例をなくすことは不可能である。よって，水痘ワクチン定期接種を導入し集団免疫を向上させ，水痘流行を阻止することがこのような免疫不全宿主を VZV 感染から守るために極めて重要なことが理解できる。

基礎疾患は 7 例中 6 例が悪性腫瘍で 1 例が腎疾患（詳細不明）であった。白血病患児での播種性水痘はよく知られており，血液・腫瘍専門医の間でもこのような症例で皮疹出現前の激しい腰背部痛が前駆症状として認められることはよく認識されている<sup>2)</sup>。合併症・予後に関しては，骨髄移植後に移植片対宿主病を発症し免疫抑制剤投与を受けていた患児が播種性水痘となり死亡に至った 1 例を除き，その他の症例では大きな後遺症を残すことなく治癒していた。これは，主治医の適切な早期診断，治療が効を奏した可能性が考えられる。幸い，固形臓器移植症例や小児リウマチ性疾患，炎症性腸疾患患児は今回の報告例のなかには認められなかった。しかしながら，このような基礎疾患をもつ患児での重症水痘例の報告も多く<sup>3,4)</sup>，今後も引き続き今回同様の調査を継続して

ゆく必要があるものと思われる。

今回，入院期間の記載は 2 例のみであったが，臨床経過の記載内容をみると急性骨髄性白血病の水痘症例において脳炎を合併し，長期間のアシクロビル投与に抵抗性でホスカルネットが奏効した症例や人工呼吸管理を要した症例など，いずれも長期間の入院が推測された。また前述のように大規模施設からの返信が一部なかったことも考慮すると，実際にはより多くの重症化例が存在する可能性も考えられる。今回検索した限りでは，医原性免疫不全宿主に関する水痘ワクチンの費用対効果を示した報告はみつからなかったが，当然重症化症例には莫大な医療費が費やされていることが予想される。免疫不全者に限らず水痘罹患に伴う肺炎，脳炎等の合併症が存在すれば医療費がさらに膨らむことは必須であり，死亡例や後遺症を残したような症例では患児の生涯賃金損失分も考慮せねばならず，その経済的損失は計りしれない。加えて，保護者の時間的損失や休業に関しても長期間に及ぶため大きな問題となる。先にも述べた通り，免疫不全宿主の重症水痘を完全に防ぐためには，集団免疫を向上させ水痘の流行を阻止することが必要不可欠である。そのためには水痘ワクチンの定期接種化は必須であり，それが最終的な医療費削減につながると考えられる。実際，Davisらは米国において水痘の定期接種導入以降の水痘に関連する入院患者の減少と医療費の低下を報告している<sup>5)</sup>。その他にも，世界各国において水痘ワクチンの有用性・費用対効果を示した報告がなされている<sup>6~9)</sup>。医原性免疫不全宿主に発症した水痘または帯状疱疹による重症化症例の発生頻度，臨床経過などの現状の把握ができた本調査は，今後の水痘ワクチン定期接種化のために非常に参考となる調査結果と思われる。しかしながら，今後ワクチンの費用対効果をより明確にするためには，今回報告されたような症例に投入された医療資源の正確な情報が必要と思われ，今後の全国調査でぜひ解明してゆきたい。

なお，本研究は平成 20 年度厚生労働科学研究，「予防接種で予防可能疾患の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究」（班長：国立感染症研

究所感染症情報センター，センター長 岡部信彦)の分担研究である。稿を終えるにあたり貴重な症例のご報告をいただきました関係各病院の小児科主治医の先生方に深甚なる謝意を表します。また本調査にご協力いただきました全国小児科の先生方に厚くお礼申しあげます。

本論文の要旨は，第13回日本ワクチン学会学術集会(2009年9月，札幌市)，第41回日本小児感染症学会学術集会(2009年11月，福井市)において発表した。

## 文 献

- 1) Seward JF, et al : Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 287 : 606-611, 2002
- 2) Cohen J, et al : Varicella-Zoster virus replication, pathogenesis, and management. *Fields Virology*, 5th ed, Vol. 2 (Knipe DA, Howley PE eds.). Wolters Kluwer Inc., San Francisco, 2006, 2773-2818
- 3) Pandya A, et al : Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients : a hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* 5 : 153-159, 2001
- 4) Vonkeman H, et al : Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 31 : 2517-2518, 2004
- 5) Davis MM, et al : Decline in varicella-related hospitalizations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics* 114 : 786-792, 2004
- 6) Scuffham P, et al : The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine* 18 : 407-415, 2000
- 7) Diez Domingo J, et al : A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine* 17 : 1306-1311, 1999
- 8) Coudeville L, et al : The value of varicella vaccination in healthy children : cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine* 17 : 142-151, 1999
- 9) Brisson M, et al : The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 20 : 1113-1125, 2002

---

### Nationwide survey for severe varicella and zoster in iatrogenic immunocompromised patients

Hidetaka NAKAI<sup>1)</sup>, Ken SUGATA<sup>1)</sup>, Tetsushi YOSHIKAWA<sup>1)</sup>, Yoshizo ASANO<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine*

<sup>2)</sup>*Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University*

Treating severe varicella and zoster in immunocompromised patients is quite expensive. This makes it important to evaluate the cost-benefit ratio for universal immunization by VZV vaccine in Japan. We began by conducting a nationwide survey to determine the incidence and clinical course of severe varicella and zoster cases in iatrogenic immunocompromised patients. A questionnaire was sent to 3357 facilities which have pediatric wards, to examine severe varicella and zoster cases in iatrogenic immunocompromised patients from January 2007 through December 2008. Facilities with severe cases were sent a second questionnaire to obtain detailed information about the patient(s). Finally, data were collected from 2408 facilities (recovery ratio 71.7%), and seven severe cases (varicella 6 cases, zoster 1 case) were reported. Mean age of the cases was 8.0 years (4-18 years), and all cases were male. The underlying diseases were malignant diseases in six cases and chronic nephritis in one case. Complications of the cases varied : encephalitis, pneumonia, hepatitis, disseminated intravascular coagulation, and deteriorated underlying disease. The sole fatal case was a patient with disseminated varicella. Although the six remaining cases recovered completely, their admission periods appeared to be long. Therefore, medical expenses in these cases are

considered to be high.

(受付：2010年4月26日，受理：2010年12月15日)

\* \* \*

## 第1回小児呼吸器ウイルス感染症研究会のお知らせ

会長：堤 裕幸（札幌医科大学医学部小児科 教授）

目的：本会は小児臨床診療の発展を図り，日常遭遇する呼吸器ウイルス感染による小児の重症化を検討するとともに，啓発活動を行う。

会期：2011年6月9日（木）19～21時

会場：品川プリンスホテル

〒108-8611 東京都港区高輪 4-10-30

TEL：03-3440-1111 FAX：03-5421-7888

会費：1,000円

当番世話人：河島尚志（東京医科大学病院小児科）

一般演題募集：2011年4月10日（日）まで

E-mailにて当番世話人に送付

事務局：東京医科大学病院小児科 河島尚志

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL：03-3342-6111 FAX：03-3344-0643

E-mail：hisashi@tokyo-med.ac.jp