

## 原著

# ワクチン関連ポリオ麻痺の 1 例

石羽澤 映 美<sup>1)</sup> 野 原 史 勝<sup>1)</sup> 雨 宮 聡<sup>1)</sup> 梶 野 真 弓<sup>1)</sup>  
赤 平 百 絵<sup>1)</sup> 白 井 勝<sup>1)</sup> 坂 田 宏<sup>1)</sup> 沖 潤 一<sup>1)</sup>

**要旨** 症例は 6 カ月の男児。経口ポリオ生ワクチンを初回接種後 17 日目に発熱、いったん解熱したが、21 日目に右優位の両下肢弛緩性麻痺を発症した。髄液検査では細胞数の上昇と蛋白の上昇を認めた。神経伝導速度は正常であった。脊髄 MRI では T2 強調画像で第 12 胸髄の右前角が高信号で描出され、便からはワクチン株のポリオウイルスが分離された。発症から 60 日以上麻痺が継続したため、ワクチン関連ポリオ麻痺と診断した。

## はじめに

野生株のポリオに感染しても 95% は不顕性感染であり、麻痺型ポリオを発症するのは 1% 未満であるといわれている<sup>1)</sup>。しかし、ポリオ麻痺は発症すると有効な治療法はなく、機能回復を目的としたリハビリテーションが中心となるため、ワクチンによる予防が重要となる。現在、わが国では経口ポリオ生ワクチンのみが使用されており、ポリオ生ワクチンの副反応によるポリオの発病〔ワクチン関連ポリオ麻痺 (vaccine associated paralytic poliomyelitis : VAPP)〕が 1/440 万という頻度で発症する。わが国は経口ポリオ生ワクチンのみが行われており、年間数例の VAPP が厚生労働省に報告されている。われわれは、便からポリオワクチンウイルス 2 型、3 型を分離した VAPP を経験したので、画像診断などを併せて報告する。

## I. 症 例

**患者：**生後 6 カ月，男児。

**主訴：**両下肢の弛緩性麻痺。

**既往歴：**HBs 抗原陽性の母から出生した児，易感染性なし。

**発達歴：**定額 3 カ月，寝返り 5 カ月，運動発達に問題なし。

**予防接種歴：**DPT 1 回目 5 カ月，BCG 6 カ月，ポリオ 1 回目 5 カ月。

**家族歴：**神経・筋疾患なし。

**現病歴：**11 月 16 日ポリオ生ワクチン (1 回目) 接種。12 月 3 日 (第 1 病日，ワクチン接種 17 日目) 38~39°C の発熱があったが上気道炎症状，消化器症状はなく，第 2 病日には解熱した。第 4 病日，活気の低下とそれまで可能であった寝返りやズリ這いがぎこちなくなった。第 5 病日には寝返りやズリ這いが不可能となったため第 6 病日未明に入院した。

**Key words：**ポリオ，ワクチン副反応，経口ポリオ生ワクチン，急性弛緩性麻痺，ポリオ不活化ワクチン  
1) 旭川厚生病院小児科  
〔〒 078-8211 旭川市 1 条通 24 丁目 111 番地〕

表 1 本症例の血清ポリオ中和抗体価の推移

	ポリオ 1 型	ポリオ 2 型	ポリオ 3 型
第 6 病日	4 倍未満	8 倍	4 倍
第 36 病日	8 倍	64 倍	64 倍

陰性基準値：4 倍未満

**入院時現症：**身長 69.3 cm, 体重 6.8 kg. 意識清明であったが活気の低下を認めた。胸腹部に異常所見なく、大泉門は平坦であった。肛門周囲に膿瘍の形成はなかった。上肢に運動障害はなかったが、下肢には筋緊張低下および右に優位の両側弛緩性麻痺が存在した。腱反射は膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は両側消失していた。両下肢に筋萎縮はなく、感覚障害も四肢には存在しなかった。また、膀胱直腸障害は認めなかった。定頸はしているが、寝返りは不可能であった。

**検査所見：**一般血液生化学検査では白血球が軽度増多 ( $14,500/\mu\text{l}$ ) していたが、肝・腎機能、電解質値に異常はなく、筋炎や自己免疫性疾患、代謝異常を示唆する所見はなかった。また、免疫グロブリン値は正常で、リンパ球表面マーカーも基準値内であり、免疫不全を疑う所見はなかった。SRL で実施した血清ポリオウイルス中和抗体価は、第 6 病日ではポリオ 1, 3 型で 4 倍、ポリオ 2 型で 8 倍であり、第 36 病日ではポリオ 1 型で 8 倍、ポリオ 2, 3 型で 64 倍と上昇していた (表 1)。

髄液検査は、第 6 病日では細胞数の軽度増多 ( $96/3\mu\text{l}$ ) と蛋白上昇 ( $56\text{ mg/dl}$ ) があった。その後の髄液検査でこれらは低下を認め、第 36 病日には細胞数  $30/3\mu\text{l}$ 、蛋白  $39\text{ mg/dl}$  となった。髄液中のオリゴクロナルバンドおよびミエリン塩基性蛋白 (MBP) は陰性であった。髄液細菌培養は陰性であり、SRL にて単純ヘルペスウイルス DNA も検出されなかった。髄液ウイルス分離は国立感染症研究所に依頼、ポリオウイルスを含めウイルスは分離されなかった。さらに、同施設には髄液の consensus-degenerate hybrid oligonucleotide primer (CODEHOP) 法<sup>2)</sup>も依頼した。CODEHOP 法とは、すべての血清型のエンテロウイルスのカプシド蛋白質 VP1 コード領域ゲノムを高感度に増幅するものであるが、今回の髄液検体からはエ

ンテロウイルスゲノムは検出されなかった。

便の細菌培養では有意な細菌は検出されなかった。便検体のエンテロウイルス PCR は福島県立医科大学小児科 細矢光亮先生に依頼し、ポリオウイルス以外のウイルス遺伝子は検出されなかった。便のウイルス分離は国立感染症研究所で実施し、第 6, 7, 8, 9 病日の便からポリオウイルスが分離された。ポリオウイルスの型同定のため、Sabin 株特異的モノクローナル抗体による中和試験を行った結果、第 6, 7, 8, 9 病日の便からポリオウイルス 2 型が、さらに第 6, 9 病日からはポリオウイルス 3 型が分離された。VP1 領域の塩基配列解析による試験から、分離されたポリオウイルス 2 型と Sabin 2 型の一致率は 99.8%、ポリオウイルス 3 型と Sabin 株では 99.7%であった。したがって、ワクチン株である Sabin 株からの変異は 1%未満であることから、野生株ではなくポリオワクチンウイルスであると判断した。

両下肢の運動神経伝導速度は後脛骨神経 (正常値  $29.7\pm 6.5\text{ m/s}$ ) で測定した。右側は  $32.8\text{ m/s}$ 、左側は  $30.9\text{ m/s}$  と正常であり、有意な左右差もなかった。

頭部 CT, MRI では、急性散在性脳脊髄炎や多発性硬化症などの脱髄疾患や奇形、出血などの所見はなかった。ただ、第 34 病日に撮影した脊髄 MRI にて第 12 胸髄レベルにおいて前角と一致する部位が T2 強調画像で high intensity area とし描出された (図)。

**診断：**ワクチン関連ポリオ麻痺。

**経過：**ヘルペス髄脳膜炎、細菌性髄膜炎、ギランバレー症候群などが考えられたため、入院時より  $\gamma$ グロブリン大量療法 ( $400\text{ mg/kg}\times 5$  日間)、アシクロビル投与 ( $20\text{ mg/kg/dose}\times 3$ ) を 6 日間、メロペネム投与 ( $40\text{ mg/kg/dose}\times 3$ ) を 7 日間投与した。入院後は次第に活気良好、哺乳良好となった。第 7 病日には左足関節、足趾を動かすようになり、第 9 病日には重力に拮抗して左上肢をわずかにもち上げるようになった。第 12 病日には寝返りが可能となった。第 14 病日より理学療法士による運動療法を開始し、第 17 病日からは両手をついて短時間であるが坐位が可能となった。第 32 病日には左下肢は重力に拮抗して動かせるよ

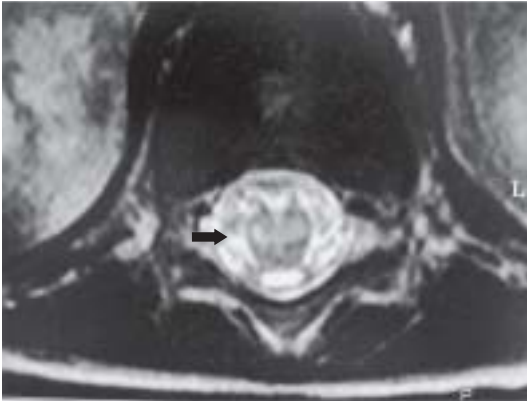


図 第 34 病日に撮影した第 12 胸髄の MRI 横断面 (T2 強調画像)

右前角に一致した部位に高信号域 (矢印) を認めた。

うになり、右下肢は刺激で第 4 および 5 足趾がわずかではあるが動かせる程度に回復した。右下肢の麻痺は残っていたが、外来にて経過観察する方針とし、第 39 病日に退院した。その後も運動療法は継続したが、第 60 病日経過後も右下肢の麻痺はわずかに改善するのみであった。現在 (3 歳 11 カ月) では、装具を着用しての歩行が可能となった。

## II. 考 察

Acute poliomyelitis (急性灰白髄炎) は、ポリオウイルスが脊髄前角の運動神経を侵すことで四肢を中心とする全身の弛緩性麻痺を引き起こす急性ウイルス疾患である。ポリオウイルスに感染しても 90% 以上の患者は不顕性感染で終わり、急性弛緩性麻痺を呈するのは感染者の 1% 以下といわれている。この場合、麻痺は非対称性に発症し、発熱後 2~3 日間は麻痺の範囲および程度が進むが、以後は麻痺が進行しない数週間定常状態が続く。その後、麻痺が改善されることは少なく患者の quality of life を下げる要因となる<sup>1)</sup>。ポリオに対する治療法としては多くのウイルス感染と同様、特異的なものはなく、麻痺および麻痺に伴う筋萎縮によって生じる機能障害をどれだけ最小限にくい止めるかが基本方針となる<sup>3)</sup>。したがって、予防が肝心であり、その手段としてワクチンが推奨されている。現在ポリオワクチンには、経口生

ワクチンと皮下注射による不活化ワクチンとがある。生ワクチンの副反応として VAPP があり、これはポリオ生ワクチン接種後、灰白髄炎の症状をきたし 60 日以上麻痺が継続するものと定義されている<sup>4)</sup>。

本症例の臨床症状は、発熱をもって発病、解熱に前後して弛緩性麻痺が出現した。麻痺後の腱反射の低下を認めるが、バビンスキー反射などの病的反射はみられず知覚異常もなかった。これらはポリオ判定基準として矛盾なく一致した<sup>5)</sup>。ポリオの診断には、血清中和抗体では急性期と回復期のペア血清で 4 倍以上の上昇を確認する必要がある<sup>6)</sup>。本症例では、ペア血清でポリオ 2, 3 型中和抗体価が 4 倍以上の上昇を示していた。ポリオウイルスの分離は、ポリオ麻痺の診断において必須事項ではない<sup>4,7)</sup>。髄液ではポリオウイルスは分離されなかったが、便からはポリオウイルスを分離した。分離したポリオウイルスは、Sabin 株特異的モノクローナル抗体による中和試験よりポリオ 2 型および 3 型と判定した。また、これらウイルスの VP1 塩基配列解析試験を実施した結果、ワクチン株である Sabin 株との一致率は 99.7% 以上であり、ポリオウイルスワクチン株であると判定した。加えて、便中および髄液中のエンテロウイルス遺伝子 PCR を行ったがゲノムは検出されず、今回の麻痺はポリオウイルス以外のエンテロウイルスによる感染の可能性は極めて低いと思われた。

本症例では、生ワクチン接種後 17 日で発症し 60 日以上症状が続き、便から野生株ではない Sabin 2 型, 3 型を検出し、MRI で右側の脊髄前角の T2 強調画像において高信号域を認めた。このため、CDC の発表した指針<sup>4)</sup>および Kim ら<sup>7)</sup>による診断基準 (表 2) に一致していたので VAPP と診断した。

ポリオの発生を防ぐためには、ワクチンによる予防が不可欠である。ポリオワクチンには、1954 年に開発された不活化ワクチンと、1956 年に開発された経口生ワクチンの 2 種類がある。わが国では現在、2 回の生ワクチンによる集団接種が義務づけられている。

生ワクチンは、弱毒化されたワクチンウイルス

表 2 VAPP の診断基準

- 
- ① 生ワクチン接種後 4~40 日以内に症状発症
  - ② 発症から 60 日以上麻痺が続く
  - ③ 便からワクチン由来のポリオウイルスを検出(ただし必須ではない)
  - ④ 便から野生株のポリオウイルスを分離しない
  - ⑤ 感覚神経速度は正常, 運動神経速度も正常もしくは減少
  - ⑥ MRI で前角が high intensity area として描出
  - ⑦ 他のウイルス(エンテロウイルスやウエストナイルウイルスなど)による麻痺ではない
- 

(文献 7) より引用)

が腸管内で増殖, 分泌型 IgA を産生させ腸管局所免疫を獲得する. さらに血中に入ることにより, 血清中和抗体を生じさせる. また, 経口接種のために簡便, 安価であり集団効果が大きいことも利点である. したがって流行の阻止が可能であり, 現在も世界保健機構 (WHO) のポリオ根絶計画の基本戦略となっている. しかし, 生ワクチンの接種による副反応として VAPP があり, これは, 本来弱毒株であるはずのポリオワクチンウイルスが腸管内で増殖を繰り返すうちに神経毒性を発揮することによって発症する<sup>8)</sup>. 発症頻度は被接種者 440 万人に対し 1 人とされており, わが国では年間 1~2 人の発症が懸念されている. また, 被接種者の糞便から排泄されたウイルスと接触した人(多くは被接種者の家族)からも VAPP は発症するとされており, その頻度は 580 万人に 1 人とされている<sup>9)</sup>.

一方, 不活化ワクチンはウイルスが体内で増殖しないために VAPP の発症はないうえに, 血中の抗体価の上昇もよい. ウイルスの排泄がなく, 免疫不全者にも接種可能な点が利点である. しかし, 腸管での分泌型 IgA 抗体の上昇がない点が問題であり, 流行地域での発症阻止効果は限定的であるとされている.

かつてポリオの大流行を認めたわが国では, 現行の Sabin 株ポリオ生ワクチンの導入により患者が激減した. 野生株のポリオ患者は 1980 年に報告されたのが最後であり, WHO は 2000 年に日本が所属する西太平洋地域にてポリオ根絶宣言を行った. これには, WHO のポリオ根絶計画によ

って経口生ワクチンの接種が徹底されたことが大きく寄与したといえる. しかしながら, 生ワクチンの接種を続けることにより VAPP が発症することとなる. 2000~2007 年において, ポリオウイルスが同定されたワクチン内服後の急性弛緩性麻痺は 7 例報告されており<sup>10)</sup>, 現在の日本では野生株によるポリオ発症よりもリスクは高いといえる.

近年, すでにポリオが制圧された地域では, 不活化ポリオワクチンの導入が進められている. 現在, 日本においては不活化ポリオワクチンの治験が終了し, 導入されようとしている段階である. アメリカでは 1997 年から不活化ワクチンは生ワクチンと併用して接種され, 2000 年からは不活化ワクチン単独接種となっている. 生ワクチン接種時代では 290 万人に 1 人であった VAPP が, 不活化ワクチン導入以降発症の報告はなく VAPP の発生は明らかに減少している<sup>11)</sup>. これは不活化ワクチンの効果といえ, 日本でも同様の効果が期待できる.

2009 年では, 23 カ国で 1 件以上のポリオ麻痺が報告されている. 地球上からポリオウイルスが根絶しない限り, われわれはワクチンによってポリオ発症を予防する必要がある. 野生株のポリオウイルスが存在し, 流行している地域においては, ポリオ麻痺を根絶するために生ワクチンは非常に有利である. しかし, 生ワクチンを使用していく限り頻度は少ないとはいえ VAPP が発生し, ポリオによる麻痺によって苦しむという矛盾が生じてしまう. 1994 年以降, わが国ではポリオウイルスがもち込まれポリオが発症したことはないが, 人や物の交流が世界規模となった現在, ポリオが根絶されていない地域からウイルスがもち込まれ, ポリオが流行する可能性がある. 残念ながら, 不活化ワクチンだけでは流行の阻止は不可能であると予想される. しかし, 生ワクチンと組み合わせることによって流行の阻止も可能となると考えられる. まずは不活化ワクチンを 1~2 回接種し, その後生ワクチンを 2 回接種することにより, 生ワクチンの問題点であった VAPP の発症も防ぐことができる<sup>12)</sup>.

先進国のようにポリオが根絶された地域においては, VAPP を防ぐために不活化ワクチンの導入

が進められている<sup>13)</sup>。わが国においても一刻も早い不活化ワクチンの定期接種への導入が必要である。

謝辞：エンテロウイルス PCR を施行して下さった福島県立医科大学 細矢光亮先生，ポリオウイルス分離・塩基配列解析試験をして下さった北海道道立衛生研究所の先生方，ならびに国立感染症研究所の先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 遠田耕平：ポリオ. 小児科診療 11 : 2234-2243, 2005
- 2) Nix WA, et al : Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. J Clin Microbiol 44 : 2698-2704, 2006
- 3) 中野貴司：ポリオおよびポリオ様麻痺. 小児内科 40 (増刊) : 1173-1177, 2008
- 4) Nkowane BM, et al : Vaccine-associated paralytic poliomyelitis United States ; 1973 through 1984. JAMA 257 : 1335-1340, 1987
- 5) 浦野 隆：エンテロウイルス感染症. 臨床とウイルス 23 : 141-155, 1995
- 6) 小西 香, 他 : Vaccine-associated paralytic poliomyelitis の一例. 静岡県立総合病院医学雑 20 : 49-54, 2006
- 7) Kim SJ, et al : Vaccine-associated paralytic poliomyelitis : a case report of flaccid monoparesis after oral polio vaccine. J Korean Med Sci 22 : 362-364, 2007
- 8) Svitkin YV, et al : Translation deficiency of the Sabin type 3 poliovirus genome : association with an attenuating mutation C<sub>473</sub>→U. Virology 175 : 103-109, 1990
- 9) 佐久間弘子, 他 : ポリオワクチン関連性麻痺の 1 例. 小児感染免疫 21 : 213-217, 2009
- 10) 日本小児科学会予防接種感染対策委員会 : 経口ポリオ生ワクチンの接種について ([http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin\\_100820.pdf](http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_100820.pdf))
- 11) Alexander LN, et al : Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA 292 : 1696-1701, 2004
- 12) PMID : 20545051 Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era : WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 85 : 213-228, 2010
- 13) John TJ : A developing country perspective on vaccine-associated paralytic poliomyelitis. Bull World Health Organ 82 : 53-57, 2004

## A case report of vaccine associated paralytic poliomyelitis

Emi ISHIBAZAWA, Fumikatsu NOHARA, Satoshi AMAMIYA, Mayumi KAJINO,  
Moe AKAHIRA, Masaru SHIRAI, Hiroshi SAKATA, Junichi OKI

*Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital*

We reported a case of vaccine associated paralytic poliomyelitis (VAPP) in a six month old boy. Acute flaccid paralysis developed 21 days after the first administration of oral poliovirus vaccine. The cerebrospinal fluid (CSF) showed a pleocytosis and elevated CSF protein. Nerve conduction velocities were normal. In a T2-weighted image of the spine, the magnetic resonance imaging (MRI) showed high intensity signals in the right anterior horn cells of the twelfth thoracic vertebrae. Vaccine related poliovirus was isolated from his stool samples, neither wild poliovirus nor enterovirus that are implicated in polio like paralytic syndrome were isolated. The residual weakness lasted for more than 60 days after the onset of paralysis. Therefore we diagnosed VAPP. To reduce the risk for VAPP, recommendations for poliovirus vaccination include expanded use of an inactivated poliovirus vaccination.

(受付 : 2011 年 6 月 9 日, 受理 : 2011 年 10 月 18 日)