

原著

水痘ワクチン定期接種化前6年間の
水痘および带状疱疹の小児入院例

日尾野 宏 美¹⁾ 西 村 直 子¹⁾ 川 口 将 宏¹⁾ 武 内 俊¹⁾
服 部 文 彦¹⁾ 堀 場 千 尋¹⁾ 後 藤 研 誠¹⁾ 細 野 治 樹¹⁾
竹 本 康 二¹⁾ 尾 崎 隆 男¹⁾

要旨 水痘ワクチン定期接種化前6年間に水痘または带状疱疹のため当センターに入院した小児42例について、臨床像を後方視的に調査した。水痘入院は30例、入院率は3%であった。年齢中央値は3.1歳(日齢28~19.0歳)、6歳以下で93%を占めた。入院理由は症状の増悪が14例(47%)で最も多く、合併症として肺炎を1例、細菌性皮膚炎を1例に認めた。ワクチン接種後罹患は2例(7%)あり、ペア血清の抗体価から2例は二次性ワクチン不全と考えられた。带状疱疹入院例は12例で、年齢中央値は10.1歳(2.0~15.0歳)、男女比は1:2と女児に多かった。入院理由として発熱と疼痛が大半を占め、3例(25%)に中枢神経系合併症(髄膜炎2例、顔面神経麻痺1例)を認めた。9例(75%)には水痘罹患歴が認められた。水痘罹患歴のない3例のうち、2例にワクチン接種歴があったが、検出されたVZV DNAの解析結果はともに野生株であった。定期接種化後の両疾患による入院の動向に注目していきたい。

はじめに

1974年にTakahashiら¹⁾によって弱毒生水痘ワクチン(oka株)が開発され、わが国では1987年3月から市販されるようになった。しかし、その後の約30%台と推定されるワクチン接種率の低さのために水痘患者の減少を認めず、毎年水痘の流行を繰り返してきた。2010年に厚生労働省から出されたファクトシート²⁾では、水痘患者数は年間約100万人であり、そのうち4,000人の入院と20人の死亡が発生していると推定された。2014年10月に水痘ワクチンの定期接種が2回接種法で導入され、水痘による患者数、入院数、死亡数の減少が期待されている。水痘は感染症法による5類

感染症であり、全国約3,000の小児科定点医療機関から患者発生が報告されているが、2014年9月からは入院例に限って全数が報告の対象となった。定期接種化後における水痘の疾病負担の動向を明らかにするため、定期接種化前6年間の水痘および带状疱疹の小児入院例について調査した。

I. 対象と方法

2008年4月~2014年3月の6年間に、当センターで水痘または带状疱疹と診断された1,077例のうち、入院治療を要した42例について検討した。年齢、臨床症状、検査所見、入院理由、ワクチン接種歴の有無、入院日数、入院日数、発熱($\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)の有無、入院時の発疹数による重症度分

Key words : 水痘, 带状疱疹, 水痘ワクチン, 定期接種

1) 江南厚生病院こども医療センター

[〒483-8704 江南市高屋町大松原137]

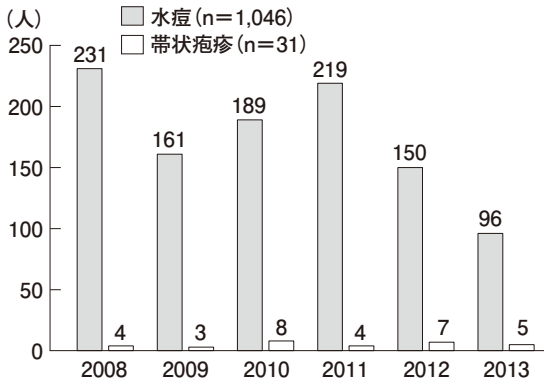


図1 年度別水痘および带状疱疹受診患者数 (2008年4月~2014年3月)

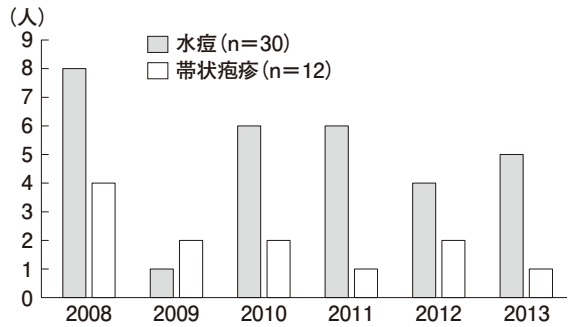


図2 年度別入院患者数 (2008年4月~2014年3月)

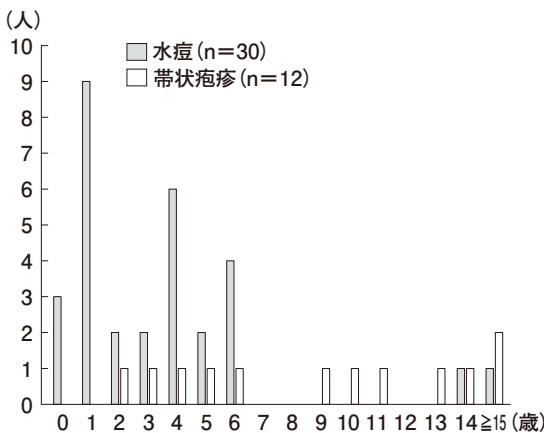


図3 年齢別入院患者数 (2008年4月~2014年3月)

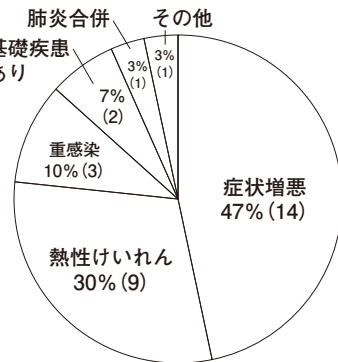


図4 水痘の入院理由 (n=30)

II. 結 果

1. 水 痘

類, 合併症の有無を後方視的に調査した. また入院時と回復期のペア血清を採取し, VZV EIA IgM抗体およびIgG抗体を測定した (SRL). IgM抗体は抗体指数1.21以上, IgG抗体はEIA値4.0以上を陽性と判定した. 発疹出現日を第1病日とし, 発疹数による重症度分類は発疹数 ≤ 50 を軽症, $50 \leq$ 発疹数 < 500 を中等症, 発疹数 ≥ 500 を重症とした¹⁾. 入院の決定は外来で診療した小児科医師のおのの判断で行っている.

本調査は当センター臨床研究審査委員会の許可を得て行った (26-0190199).

6年間の水痘受診患者数 (図1) は1,046例であり, 毎年一定数の受診があったが, 2013年度の水痘患者数は96例と減少していた. 全水痘受診患者の年齢分布は, 0歳79例 (8%), 1歳156例 (15%), 2歳164例 (16%), 3歳185例 (18%), 4歳181例 (17%), 5歳127例 (12%), 6歳78例 (7%), 7歳以上76例 (7%)であった. 水痘の入院患者数 (図2) は30例, 入院率は3%であった. 年齢別入院患者数 (図3) は1歳で9例と最も多く, 6歳以下で93%を占めた. 年齢中央値は3.1歳 (日齢28~19.0歳)であった. 年齢別の入院率は, 0歳3.8%, 1歳5.8%, 2歳1.2%, 3歳1.1%, 4歳3.3%, 5歳1.6%, 6歳5.1%, 7歳以上2.6%であった. 水痘の入院理由 (図4) は水痘の症状増悪が14例 (47%)と最も多く, 発疹の重症化だけでなく, 高熱の持続や経口摂取不良の症状

表 1 水痘の臨床像 (n=30)

男女比	男：女=16：14
ワクチン接種歴あり	2 (7%)
感染源	
同胞	14 (47%)
集団生活	5 (17%)
不明	11 (37%)
入院病日	3* (1~4)
発熱 (≥37.5°C)	30 (100%)
有熱期間 (日)	3* (1~7)
最高体温 (°C)	39.5* (37.7~41.4)
入院時発疹数	
軽症	3 (10%)
中等症	19 (63%)
重症	8 (27%)
入院日数 (日)	7* (4~13)
合併症	2 (7%)
肺炎	1
細菌性皮膚炎	1

*中央値 (最小~最大)

が含まれている。次いで、熱性けいれん 9 例 (30%)、他の病原体との重感染 (A 群溶連菌、アデノウイルス、ロタウイルス) 3 例 (10%)、基礎疾患のある児 (ネフローゼ症候群、重症アトピー性皮膚炎) 2 例 (7%)、肺炎合併 1 例 (3%) の順であった。その他の 1 例 (3%) は日齢 28 であり、家族の希望で入院となった。

水痘入院例の臨床像 (表 1) は、男女比 16 : 14 で男女差は認めず、感染源は同胞からの感染が 14 例 (47%) と最多であり、集団生活での感染は 5 例 (17%)、11 例 (37%) は感染源が不明であった。全例に発熱 (≥37.5°C) を認め、有熱期間の中央値は 3 日 (1~7 日)、最高体温の中央値は 39.5°C (37.7~41.4°C) であった。入院時の発疹数は軽症 3 例 (10%)、中等症 19 例 (63%)、重症 8 例 (27%) であり、中等症例の割合が大半を占めた。発症から痂皮化までの日数は、中央値 5.9 日 (5~9 日) であった。合併症は 2 例 (7%) に認め、1 例は肺炎、1 例はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) による細菌性皮膚炎であった。

ワクチン接種後罹患の 2 例について表 2 に示した。ワクチン接種から発症までの期間は、症例 1 が 2 年 3 カ月、症例 2 が 5 カ月であった。症例 1 はアデノウイルスとの重感染により高熱が持続し

表 2 ワクチン接種後に水痘に罹患した 2 例

	症例 1	症例 2
年齢	6 歳 7 カ月	4 歳 0 カ月
ワクチン接種年齢	4 歳 4 カ月	3 歳 5 カ月
Lot 番号	VZ053	VZ066
接種から発症まで	2 年 3 カ月	5 カ月
入院理由	アデノウイルスとの重感染	水痘の症状増悪
入院病日	2	2
有熱*期間 (最高体温)	3 日 (39.8°C)	3 日 (39.9°C)
発疹数	軽症	中等症
VZV 抗体価 (EIA)		
病日	2/6	2/6
VZV IgM	0.51 (-)/ 5.11 (+)	0.55 (-)/ 2.09 (+)
VZV IgG	7.8 (+)/ 55.2 (+)	90.9 (+)/ ≥128 (+)

*≥37.5°C

入院となった症例で、水痘の発疹数は軽症であった。症例 2 は 39°C 台の発熱を伴い、発疹が増悪傾向であったため入院となった症例であり、水痘の発疹数は中等症であった。2 例とも、急性期に IgM 抗体に先行して IgG 抗体が陽性であった。

2. 带状疱疹

6 年間の带状疱疹受診患者数 (図 1) は 31 例であり、毎年一定数の受診患者数であった。带状疱疹の入院患者数 (図 2) は 12 例、入院率は 39% であった。年齢別入院患者数 (図 3) は 2~15 歳まで幅広く分布し、年齢中央値は 10.1 歳であった。基礎疾患のある児は認めなかった。

带状疱疹入院例の臨床像を表 3 に示す。男女比 4 : 8 と、女兒に多かった。9 例 (75%) は水痘罹患歴があり、水痘罹患時の年齢中央値は 2 歳、乳児期の水痘罹患は 3 例 (33%) であった。2 例 (17%) はワクチン接種歴があり、1 例 (8%) は罹患歴もワクチン接種歴もなかった。9 例 (75%) に発熱 (≥37.5) を認め、有熱期間の中央値は 2 日 (1~5 日)、最高体温の中央値は 38.5°C (37.7~41.4°C) であった。病変は顔面・耳介が 8 例、頸部・体幹が 4 例であった。中枢神経系合併症を 3 例 (25%) に認め、2 例が髄膜炎、1 例が顔面神経麻痺であった。髄膜炎の 1 例にワクチン接種歴があり、他の 1 例は水痘罹患歴もワクチン接種歴も

表 3 帯状疱疹の臨床像 (n=12)

男女比	男：女=4：8
水痘罹患歴・ワクチン接種	
罹患歴+ ワクチン接種-	9 (75%)
罹患歴- ワクチン接種+	2 (17%)
罹患歴- ワクチン接種-	1 (8%)
水痘罹患時年齢 (歳) (n=9)	2* (0~5)
乳児期の水痘罹患	3 (33%)
入院病日	5* (3~11)
発熱 (≥37.5°C)	9 (75%)
有熱期間 (日)	2* (1~5)
最高体温 (°C)	38.5* (37.7~41.4)
入院日数 (日)	8* (5~30)
合併症	3 (25%)
髄膜炎	2
顔面神経麻痺	1

*中央値 (最小~最大)

なかった。顔面神経麻痺の1例には罹患歴があった。

ワクチン接種後罹患の2例について表4に示した。ワクチン接種から発症までの期間は、症例3で9年3カ月、症例4で13年1カ月であった。2例とも水痘罹患歴はなく、VZV抗体価は再活性化を示唆するIgGの上昇を認めた。阪大微生物病研究会にてAD (allelic discrimination) real-time PCR法による1塩基多型解析を施行し、水疱から検出されたVZV DNAは野生株であった。

水痘および帯状疱疹の入院例には、アシクロビル (ACV) 15 mg/kg/日 (ネフローゼ症候群の児では30 mg/kg/日)の点滴静注を3~5日間行い、水疱の残る例ではその後バラシクロビル (VACV) 75 mg/kg/日の内服に変更した。水痘では計5日間、帯状疱疹では計7日間の抗ウイルス薬の投与を行い、全例が後遺症なく治癒した。

III. 考 察

わが国では毎年およそ100万人が水痘に罹患し、0.4%が入院を要すると推定されてきた²⁾。本調査で水痘の入院率が3%と高かったのは、2次医療機関の受診者を対象としていることが原因だと考えられる。当センターは愛知県尾張北部医療圏の尾張北部地域に存在し、一般小児病棟51床のうち陰圧個室を3床有している。この地域には24時

表 4 ワクチン接種後に帯状疱疹に罹患した2例

	症例3*	症例4
年齢	11歳9カ月	15歳8カ月
ワクチン接種年齢	2歳6カ月	2歳7カ月
Lot番号	VZ09	VZ052
接種から発症まで	9年3カ月	13年1カ月
水痘罹患歴	なし	なし
部位	右三叉神経 第2枝領域	右三叉神経 第1~2枝領域
VZV抗体価 (EIA)		
病日	2/11	2/8
VZV IgM	0.57 (-)/ 2.09 (±)	0.45 (-)/ 3.85 (+)
VZV IgG	35 (+)/ ≥128 (+)	16.4 (+)/ 88.3 (+)
水疱からのVZV DNA検出	(+)野生株	(+)野生株

*症例3は髄膜炎を合併

間365日間の小児救急診療・入院に応需可能な施設は他になく、医療圏内小児人口は約4万人の2次医療を担っている。当地域での水痘ワクチン接種率は不明であるが、公費助成はなく、接種率は高くはなかったと考えられる。2013年度の水痘患者数がやや減少したのは、国立感染症研究所の感染症発生動向調査の報告³⁾と同様である。予防接種に関するさまざまな啓発活動が盛んに行われたことによって保護者の意識が高まり、水痘ワクチン接種率が上昇した可能性がある。

水痘患者の年齢はかつて3~5歳が中心であったが、最近では、低年齢の集団生活機会の増加に伴って1~2歳児の罹患が増加している^{3,4)}。本調査でも水痘患者の低年齢化が認められた。入院患者数および入院率において1歳が最も多かったのは、熱性けいれんを起こした症例が多く含まれているからであろう。

水痘は一般的には1週間程度で自然治癒する疾患であるが、悪性腫瘍やネフローゼ症候群などの治療で免疫抑制状態にある患児が罹患すると非常に重篤になることが知られている。また、成人での水痘罹患は重症化のリスクであり、肺炎の合併が多い。本調査では、血液の悪性腫瘍を基礎疾患にもつ患者はいなかったが、ネフローゼ症候群によりステロイドと免疫抑制剤を内服中の児の水痘

罹患が1例あった。ワクチン接種歴はなく、ACVの経静脈投与に加えγグロブリン(400 mg/kg)の単回投与により重症水痘への移行は回避された。肺炎合併例は19歳の脳性麻痺患者であり、ワクチン接種歴はなかった。

水痘ワクチンには接種後罹患のあることが知られているが、その多くが軽症である。わが国における接種後罹患の頻度は6.2~12.3%⁵⁾から34.2%⁶⁾まで幅広く報告されており、われわれが以前行った追跡調査では接種者の21%にみられた⁷⁾。結果には示していないが、本調査でも水痘受診患者の17%にワクチン接種歴があった。入院患者の2例(7%)でワクチン接種歴があったが、1例は水痘としては軽症であった。2例とも急性期にIgM抗体に先行してIgG抗体が陽性であったことから、2次性ワクチン不全と考えられた。尾崎らの調査では、初回接種後3~5年のIAHA抗体価は、50%が初回接種後より有意に低下し、37.5%が陰転化していた⁸⁾。1995年に水痘ワクチンが導入された米国では、水痘ワクチン1回接種法では流行阻止が不十分であったことから⁹⁾、2006年に2回接種法に変更し、2010年には1995年の97%にまで水痘患者数の減少を認めた¹⁰⁾。わが国でも2014年10月から水痘ワクチンの定期接種が2回接種法で開始された。米国と同様にわが国でも、水痘患者発生の著減とともにワクチン接種後水痘の減少も見込まれる。

带状疱疹はVZVの再活性化により発症し、全人口の10~20%の人が発症するといわれている。20歳未満の小児および青年における年間の発症率は、Toyamaらの報告¹¹⁾によると1,000人当たり2~3人、Peturssonらの報告¹²⁾によると1,000人当たり1.6人と少ない。本調査では6年間で31例の带状疱疹を経験し、12例が入院となった。われわれは、病変が小さいものやすでに痂皮化しているものを除外し、特に三叉神経領域に病変がある者は入院としているため、入院率が39%と比較的高い割合であった。今回の調査では、皮膚科外来を受診した症例は含まれていないことも入院率が高かった理由と考えられる。入院例の男女比は女兒が2倍であり、受診患者全体の男女比も男：女=12：19と、女兒が多かった。理由は解明され

ていないが、Toyamaらの疫学調査成績においても女性に多く発生していた¹¹⁾。

带状疱疹の合併症で最も多いのは带状疱疹後神経痛(PHN)であるが、小児では極めてまれである¹²⁾。带状疱疹による髄膜炎の合併頻度は、成人を含めた成績によると0.5%と多くはないが、带状疱疹に伴う中枢神経障害の合併は小児に多く、带状疱疹出現の1週間以内に発症する¹³⁾。特に三叉神経領域の带状疱疹では脳炎や、顔面神経麻痺といった脳神経系の障害を起こすことが知られている¹⁴⁾。本調査ではPHNの発症は1例も認めず、中枢神経系の合併症を認めたのは学童期の3例であった。髄膜炎を合併した2例は三叉神経領域の带状疱疹に頭痛、発熱の症状を伴っており、髄膜炎合併のサインとしてこのような臨床症状には十分な注意が必要だと考える。

本調査でワクチン接種後に带状疱疹に罹患した2例については、水疱から検出されたVZV DNAが野生株であったことから、水痘の不顕性感染によるものと考えられた。水痘ワクチン接種率の高い米国では小児の带状疱疹のうち、52%が野生株、46%がワクチン株であることが報告されている¹⁵⁾。水痘ワクチン接種歴のある群は、接種歴のない群に比べて带状疱疹罹患率が低く、水痘ワクチンは水痘だけではなく小児期の带状疱疹の予防にも有用であると考えられている^{15,16)}。日本においては、ワクチン株による带状疱疹の報告はまれであり、ワクチン株由来の带状疱疹発生率はこれまで多くても9人/550万人以下であると推計されている¹⁷⁾。定期接種化によってワクチン接種率が上昇すれば、ワクチン株による带状疱疹例が増加する可能性がある。今後、ワクチン接種歴のある児が带状疱疹を発症した場合に、野生株かワクチン株かの鑑別を確実に行っていく必要がある。本調査で、水痘の罹患歴もワクチン接種歴もないが带状疱疹に罹患した1例については、急性期にIgM抗体に先行してIgG抗体が陽性であったことから血清学的にVZVの再活性化が示され、水痘の不顕性感染と考えられた。

2015年の定点当たり水痘報告数は過去10年間で最低となっている¹⁸⁾。しかし水痘の流行規模が縮小すると、水痘流行による免疫賦活を受ける機

会が減少して、带状疱疹の増加につながる可能性も考えられている。水痘ワクチン定期接種化後の水痘および带状疱疹による入院の動向に注目していきたい。

本論文の要旨は第56回日本臨床ウイルス学会(2015年6月,岡山)にて発表した。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Takahashi M, et al : Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 2 : 1288-1290, 1974
- 2) 水痘ワクチンに関するファクトシート 平成22年7月7日版 (国立感染症研究所 : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqx.pdf>) (参照 2016-2-5)
- 3) 国立感染症研究所 : 水痘・带状疱疹とそのワクチン. *病原微生物検出情報* 34 : 287-288, 2013
- 4) Ueno-Yamamoto K, et al : The changing sero-epidemiology of varicella in Japan : 1997-1981 and 2001-2005. *Pediatr Infect Dis J* 29 : 667-669, 2010
- 5) Asano Y, et al : Varicella vaccine the Japanese experience. *J Infect Dis* 174 : 310-313, 1996
- 6) Takayama N, et al : High incidence of breakthrough varicella observed in healthy Japanese children immunized with live attenuated varicella vaccine (oka strain). *Acta Pediatr Jpn* 39 : 663-668, 1997
- 7) Ozaki T, et al : Experience with live attenuated varicella vaccine (oka strain) in healthy Japanese subject ; 10-year survey at pediatric clinic. *Vaccine* 18 : 2375-2380, 2000
- 8) 尾崎隆男, 他 : 水痘ワクチンの初回接種後3~5年における追加接種の免疫原性. *感染症誌* 87 : 409-414, 2013
- 9) Chaves SS, et al : Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 356 : 1121-1129, 2007
- 10) Center for Disease Control and Prevention : Varicella. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th ed (Hamborsky J, et al eds.). Public Health Foundation, Washington D. C., 2015, 354-376
- 11) Toyama N, et al : Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan ; A ten-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 81 : 2053-2058, 2009
- 12) Petursson G, et al : Herpeszoster in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 17 : 905-908, 1998
- 13) 関 太輔, 他 : 髄膜炎を伴った带状疱疹. *皮膚病診療* 8 : 547-551, 1986
- 14) 本田まりこ : 带状疱疹の臨床像. 水痘带状疱疹のすべて (浅野喜造編). メジカルビュー社, 東京, 2012, 128-135
- 15) Weinmann S, et al : Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in varicella vaccine era, 2005-2009. *J Infect Dis* 208 : 1859-1868, 2013
- 16) Wen SY, et al : Epidemiology of pediatric herpes zoster after varicella infection : a population-based study. *Pediatrics* 135 : 565-571, 2015
- 17) 岡部信彦, 多屋馨子 : 水痘. 予防接種に関するQ & A 集. 一般社団法人日本ワクチン産業協会, 東京, 2015, 123-133
- 18) 国立感染症研究所 : IDWR (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/591-idsc/idwr-topic/6228-idwrc-201601.html>) (参照 2016-2-5)

**Children hospitalized with varicella or herpes zoster in a 6-year period
before introduction of routine varicella vaccination**

Hiromi HIBINO¹⁾, Naoko NISHIMURA¹⁾, Masahiro KAWAGUCHI¹⁾, Suguru TAKEUCHI¹⁾,
Hattori FUMIHIKO¹⁾, Horiba KAZUHIRO¹⁾, Kensei GOTOH¹⁾, Haruki HOSONO¹⁾,
Koji TAKEMOTO¹⁾, Takao OZAKI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Konan Kosei Hospital*

Clinical features were investigated retrospectively in 42 children admitted to this hospital with varicella or herpes zoster infection during the 6-year period before introduction of routine varicella vaccination. Thirty patients with varicella were hospitalized, which accounted for 3% of all varicella patients. Their median age was 3.1 years (28 days-19.0 years) and 93% were ≤ 6 years old. The most common reason for hospitalization was 14 patients (47%) with exacerbated symptoms, and one each with complications of pneumonia and bacterial skin infection. Two children (7%) developed varicella after vaccination, and antibody titers in paired serum samples suggested secondary vaccine failure in both. Twelve patients with herpes zoster were hospitalized. Their median age was 10.1 years (2.0-15.0 years) and the male to female ratio was 1:2, thus indicating female predominance. Most of these patients were admitted for fever or pain control, while three (25%) had complications of the central nervous system (meningitis in 2 and facial paralysis in 1). Nine patients (75%) had a history of varicella. Although 2 of the 3 patients with no history of varicella had received vaccination, wild-type VZV DNA was detected in both of them. The trends of hospitalization for these diseases after introducing routine varicella vaccination will be focused on in the future.

(受付：2016年3月9日，受理：2016年6月20日)

* * *