

## 報 告

## 熱性痙攣既往児に行った定期予防接種（DPT，日本脳炎，麻疹，風疹）に対する副反応の検討

三宅 進

## 〔論文要旨〕

熱性痙攣既往児に対してDPTワクチン141例，日本脳炎ワクチン（以下，日脳と略す）124例，麻疹ワクチン62例，風疹ワクチン69例の定期予防接種を行った。痙攣後1年以上経て接種した場合と1年未満で接種した場合に分けて発熱頻度を調べると，前者ではDPTワクチン121例中11例（9.1%），日脳ワクチン119例中3例（2.5%），麻疹ワクチン57例中7例（12.3%），風疹ワクチン61例中6例（9.8%）で，計358例中27例（7.5%）に発熱がみられた。後者ではDPTワクチン20例中4例（20%），日脳ワクチン5例中0例（0%），麻疹ワクチン5例中2例（40%），風疹ワクチン8例中1例（12.5%）で，発熱率は38例中7例（18.4%）と，痙攣後1年以上経て接種した場合に有意に少なかった（ $P=0.019$ ）。痙攣は麻疹ワクチン接種で2例（3.2%）あり，接種後23日目の無熱性痙攣と接種後9日目の熱性痙攣であった。麻疹ワクチンでは接種後の痙攣に注意が必要と思われた。

Key words：熱性痙攣，定期予防接種，副反応

## I. はじめに

平成7年の予防接種法改正により痙攣後1年以内の接種禁忌はなくなり，痙攣後の期間については接種医の自主的判断で接種できるようになった。そして平成14年には粟屋<sup>1)</sup>によって熱性痙攣を持つ小児への予防接種基準が詳しく示され，単純型熱性痙攣では最終痙攣後1か月，複合型では3か月あければ現行のワクチンは接種可能とされた。

ところで，高松市で行ったアンケート調査<sup>2)</sup>では痙攣後1年以上あけて接種した場合でも，麻疹ワクチン接種後の熱性痙攣の再発頻度の高いことが示された。しかし各施設での接種時の注意や発熱に対する対策はさまざまで，その対策のあり方によってこの傾向は異なるのではな

いかと考えられた。そこでわれわれの施設で行った定期予防接種の副反応発生状況を調査し，麻疹ワクチン接種後の痙攣再発の危険性が高いかどうか検討し，さらに痙攣後1年未満で接種した場合と1年以上経て接種した場合の副反応発生率に差があるかどうか検討した。

## II. 対象および方法

平成7年4月から平成18年3月まで香川県立中央病院で熱性痙攣の既往があり，DPTワクチン，日脳ワクチン，麻疹ワクチン，風疹ワクチンの定期予防接種が行われた患者で接種後の経過を追跡できた症例を対象にした（表1）。

その内訳はDPTワクチン1期初回1回目28例（痙攣後1年未満は5例）（括弧内は以下同じ），2回目30例（4例），3回目23例（2例），

Side Effects After Routine Vaccination Against Diphtheria-Pertussis-Tetanus,  
Japanese Encephalitis, Measles, or Rubella for Patients with Febrile Convulsion  
Susumu MIYAKE

[1990]

受付 07.12.14

採用 08. 7. 3

香川県立中央病院小児科（医師）

別刷請求先：三宅 進 香川県立中央病院小児科 〒760-8557 香川県高松市番町5-4-16

Tel：087-835-2222 Fax：087-834-8363

表1 接種対象

ワクチン	症例	痙攣後1年以上経て接種した症例				痙攣後1年未満で接種した症例				P値		
		単純性	複雑性	てんかん性	計	接種月齢	単純性	複雑性	てんかん性		計	接種月齢
DPT	1期1回目	4	12	7	23	38.9±14.7	1	3	1	5	28.8±6.3	0.148
	1期2回目	6	12	8	26	41.4±16.8	0	3	1	4	35.8±8.1	0.52
	1期3回目	4	11	6	21	43.9±16.9	0	2	0	2	38.0±2.8	0.634
	追加	12	22	17	51	42.7±14.7	5	3	1	9	35.0±14.0	0.149
日本脳炎	1期1回目	15	16	20	51	51.5±15.4	1	1	1	3	44.3±5.0	0.427
	1期2回目	12	15	15	42	54.1±15.9	1	1	0	2	43.0±5.7	0.335
	追加	6	12	8	26	67.4±10.4	0	0	0	0		
麻疹		14	32	11	57	36.1±12.2	1	3	1	5	28.6±8.8	0.184
風疹		18	26	17	61	42.8±17.6	6	1	1	8	29.8±6.0	0.042

追加60例(9例), 日脳ワクチン1期初回1回目54例(3例), 2回目44例(2例), 追加26例, 麻疹ワクチン62例(5例), 風疹ワクチン69例(8例)であった。熱性痙攣は大田原の熱性痙攣分類<sup>3)</sup>を用い単純性, 複雑性, てんかん性に分類し, 痙攣予防は原則として, てんかん性の場合には抗痙攣剤の投与を行い, それ以外は発熱時のDiazepam (DZP) 坐薬の屯用を指示した。また麻疹接種に際しては接種1週間前より計3週間のフェノバルビタール(PB)内服投与方法も勧めた<sup>4)</sup>。さらに有害事象を少なくするために毎年インフルエンザ流行期である2月の予防接種は中止した。対象の定期脳波検査時に症例の接種後28日以内に生じた発熱, 痙攣, 腫脹等の有害事象を聴取確認し接種日を0日として<sup>5)</sup>集計した。

### III. 結 果

痙攣後1年以上経て接種した場合の平均接種月齢は痙攣後1年未満で接種した場合よりも当然遅いが, 麻疹ワクチンで36.1±12.2か月と最も早く, ついでDPTワクチン, 風疹ワクチンが続き日脳ワクチンが最も遅く接種されていた(表1)。

各ワクチン接種で生じた有害事象を表2に示した。また各熱性痙攣型別の発熱頻度を表3に示した。

それぞれのワクチン接種後の状況について以下に記す。

#### 1. DPT ワクチン

痙攣後1年以上経て接種した症例の有害事象

は1期1回目で局所反応1例, 発熱2例, 1期2回目では局所反応3例, 発熱2例, 1期3回目では局所反応1例, 発熱2例, 追加接種例では局所反応1例, 発熱6例であった。発熱例の内1例は22日後の発熱で, 麻疹ワクチン接種より10日目でもあった。

痙攣後1年未満で接種した例では1期1回目, 2回目ともに発熱は各2例, 1期3回目, 追加接種には有害事象は認められなかった。

以上まとめると痙攣後1年以上経て接種した場合, 発熱は121例中11例(9.1%)となるが, 明らかな感染症の診断名のつかなかった発熱は5例(4.1%)であった。痙攣後1年未満で接種した場合の発熱率は20例中4例(20%)であり, 両者に統計学的有意差はなかった(Yates補正した $\chi^2$ 検定)。

これらの発熱症例の発熱日を1週ごとにみると, 痙攣後1年以上経て接種した場合, 接種後1週以内に4例, 2週目2例, 3週目4例, 4週目1例で, これに1年未満例を加えても1週以内に6例, 2週目3例, 3週目5例, 4週目1例となり接種後週数と発熱症例数に有意な関連はみられなかった( $\chi^2$ 検定)。

また局所症状は1年以上経て接種した121例中7例(5.8%)にみられ, 1年未満接種例の20例中1例(5%)と同頻度であった。

#### 2. 日本脳炎ワクチン

痙攣後1年以上あけて接種した場合の発熱は1期1回目に2例, 1期2回目に1例で, 1期追加例では有害事象はみられなかった。

痙攣後1年未満で接種した場合, 1期1回目,

表2 接種後28日後までの有害事象

痙攣後1年以上経て接種した場合

予防接種の種類	熱性痙攣型	痙攣接種期間(月)	有害事象の内容
DPT 1期 1回目	単純性 てんかん性	13	1 cm の腫脹
		14	2 日後38.5度発熱
		15	2 日後嘔吐下痢
		25	15日後扁桃炎で38.5度
DPT 1期 2回目	単純性 複雑性	13	14日後咽頭炎で39.8度と硬結 3 cm
		15	硬結 1 例
	てんかん性	21	軽度腫脹 1 例
		26	22日後頸部リンパ節炎で38.6度発熱
		39	2 cm 腫脹
DPT 1期 3回目	複雑性 てんかん性	21	軽度腫脹
		15	9 日後38度
		15	19日後39度発熱
DPT 追加接種	単純性	16	3 日後発赤腫脹
		29	4 日後気管支肺炎で39度発熱
	複雑性	14	13日後扁桃炎で38度
		16	4 日後38度発熱
	てんかん性	27	23日後39度発熱
		41	6 日後ヘルペス口内炎で38.7度
16	22日後38.1度発熱(麻疹接種後10日目)		
日脳 1期 1回目	単純性 複雑性	32	3 日後37.7度発熱
		26	0.8cm 腫脹
	てんかん性	17	7 日後ムンプスで38.5度発熱
		23	2~3 cm 腫脹
日脳 1期 2回目	単純性	13	0 日目に38度発熱
麻 疹	単純性	13	5 日後38.4度で粘膜疹あり
		13	7 日後38度
		19	23日後無熱性けいれん
	複雑性	12	0 日後気管支炎で39度発熱
		28	3 日後39度発熱し 9 日後顔面発疹
	てんかん性	15	8 日後39.3度
		16	2 日後嘔吐下痢症で38.6度
19	10日後38.1度発熱(前記 DPT 後の例)		
風 疹	単純性 複雑性	16	7 日後37.8度発熱 1 例
		16	20日後39度蕁麻疹
	てんかん性	18	1 日後38.1度発熱 1 例
		20	8 日後39度
		21	9 日後インフルエンザ A で38度
		27	9 日後38.9度

痙攣後1年未満で接種した場合

DPT 1期 1回目	単純性	10	3 日後に硬結と39度の発熱
	複雑性	10	13日後に蕁麻疹と39度発熱
DPT 1期 2回目	複雑性	11	19日後38度発熱
	てんかん性	6	1 日後38度発熱
麻 疹	複雑性	9	20日後38度
	てんかん性	7	9 日後39.3度で1分半全身性強直痙攣
風 疹	単純性	11	13日後扁桃炎で39.5度

表3 各種ワクチンおよび熱性痙攣型と発熱頻度の比較

	痙攣後1年以上で接種した場合の副反応としての発熱症例数				
	DPT	日脳	麻疹	風疹	計
単純性	2/26( 7.7%)	2/33( 6.1%)	2/14( 14.3%)	1/18( 5.6%)	7/91( 7.7%)
複雑性	4/57( 7.0%)	0/43( 0.0%)	2/32( 6.3%)	2/26( 7.7%)	8/158( 5.1%)
てんかん性	5/38( 13.2%)	1/43( 2.3%)	3/11( 2.7%)	3/17( 17.6%)	12/109( 11.0%)
計	11/121( 9.1%)	3/119( 2.5%)	7/57( 12.3%)	6/61( 9.8%)	27/358( 7.5%)
	痙攣後1年未満で接種した場合の副反応としての発熱症例数				
	DPT	日脳	麻疹	風疹	計
単純性	1/6( 16.7%)	0/2	0/1	1/6( 16.7%)	2/15( 13.3%)
複雑性	2/11( 18.2%)	0/2	1/3( 33.3%)	0/1	3/17( 17.6%)
てんかん性	1/3( 33.3%)	0/1	1/1(100%)	0/1	2/6( 33.3%)
計	4/20( 20.0%)	0/5	2/5( 40.0%)	1/8( 12.5%)	7/38( 18.4%)
総計	15/141( 10.6%)	3/124( 2.4%)	9/62( 14.5%)	7/69( 10.1%)	34/396( 8.6%)

2回目ともに有害事象はなかった。

### 3. 麻疹ワクチン

痙攣後1年以上あけて接種した61例のうち、痙攣予防でDZP坐薬を指示されたのは11例、PB3週間内服は36例、抗痙攣剤持続内服は13例で残り1例では何も指示されていなかった。

有害事象のうち麻疹様症状を呈したのは1例で、その症例は接種後3日目に発熱し9日後顔面発疹を生じた。その他の原因による発熱は6例あった。

痙攣を生じた例は1例あり、この例は生後9か月で39.8度の発熱時、5分の全身性强直間代性痙攣を生じた男児例で、脳波に異常がなく単純性熱性痙攣と診断された。2歳4か月(痙攣後1年7か月)で麻疹ワクチンを接種された。接種1週間前よりPBを3週間投与され、内服中には発熱も痙攣もなかったが、接種23日後無熱で全身性間代性痙攣を3分間生じた。以後、転居のため脳波検査は行われておらずその後の経過は不明である。

痙攣後1年未満で接種した症例の痙攣予防はDZP坐薬指示が1例、PB3週間予防内服が1例、抗痙攣剤持続投与が4例であった。

有害事象は1例に20日後38度の発熱を生じ、別の1女児例で熱性痙攣を生じた。この熱性痙攣を生じた例は生後6か月時、他院でDPTワクチン1期1回目接種後26日目に突発性発疹に

罹患し38度の発熱で1分の全身性强直性痙攣を経験し、1歳0か月でも38度で1分の全身性强直間代性痙攣があつてPB内服を開始した。しかし1歳5か月に同様の熱性痙攣があり、2歳0か月の脳波で右中心部、左前頭部より不規則棘徐波がみられ、てんかん性熱性痙攣と考えられた。最終痙攣から6か月後の2歳1か月で、PB内服を続行しながら麻疹ワクチン接種したところ9日後に39.3度の発熱があり、1分半の全身性强直痙攣を生じ以後バルプロ酸を追加された。

結局発熱は痙攣後1年以上経て接種した場合57例中7例(12.3%)で、接種0日から10日後に集中していた。痙攣後1年未満接種例の発熱率は5例中2例(40%)であったが両者の発熱率に有意差はなかった(Yatesの補正による $\chi^2$ 検定)。

### 4. 風疹ワクチン

痙攣後1年以上経て接種した場合の発熱は6例(9.8%)にみられ、その内5例は接種後2週までに発熱していた。

痙攣後1年未満で接種した場合、有害事象としては扁桃炎による発熱が1例(12.5%)あった。

## IV. 考 察

熱性痙攣既往児では、けいれん予防策を十分

に行うことにより、すべての予防接種が可能だが、実施に際しては発熱時のけいれんのリスク、接種後の発熱の時期、およびその対策について十分指導することが必要<sup>6)</sup>とされる。

以前行われた高松市のアンケート調査では大部分の施設で痙攣後1年以上経て接種し、DPTワクチン1期初回の発熱率4.6%、痙攣1.1%、麻疹ワクチン接種後の発熱率5.6%、痙攣1.7%で、麻疹ワクチンでの痙攣発生が一般児への接種より有意に多かった。この時各施設で接種に際して払われている注意の詳細は明らかでなく、熱性痙攣に対して特に注意を払っているとされる小児神経学会会員のいる施設とそうでない施設で比較してみたが、接種後の痙攣頻度に差はみられなかった<sup>2)</sup>。そこで今回は自施設での接種状況と、副反応の状況の詳細を明らかにしこのアンケート結果を補完したいと考え検討した。

われわれの施設ではなるべく発熱率を減じ、もし発熱しても確実に痙攣を予防して欲しいという家族の強い要望に答えるため、インフルエンザの季節は接種を避け、初発熱性痙攣後1年以内に熱性痙攣再発率が高いことや無熱性痙攣の発生する可能性を説明し、痙攣予防としては、てんかん性熱性痙攣では抗けいれん剤の持続内服を行い、その他の例では発熱時DZP坐薬投与を行った。また麻疹ワクチン接種ではDZP坐薬の他にPB内服療法<sup>4)</sup>のあることも説明した。その結果396例中358例(90.4%)が痙攣後1年以上経ての接種となった。

痙攣後1年以上経て予防接種をすると接種年齢が当然遅れ、3～5歳で接種された症例が多かった。それでも麻疹ワクチン接種が最も早く、ついでDPTワクチンと風疹ワクチンが同じ頃で、接種推奨年齢が3歳から始まる日脳ワクチンが最も遅く、麻疹ワクチン接種の重要性が親にはよく理解されていたものと思われる。

有害事象としての発熱に関しては、不活化ワクチンであるDPTワクチンでは接種後から発熱までの期間に一定した関連はなく、発熱原因の多くは偶発的感染症に起因すると思われた。一方、生ワクチンである麻疹ワクチンでは接種後2週間以内での発熱が接種後発熱者9例中8例、風疹ワクチンでは接種後発熱者7例中6例

と易発熱期間のあることが確認された(表2)。

また痙攣後1年未満で接種した場合と、1年以上で接種した場合、そして各熱性痙攣別での発熱頻度は表3に示すとおりである。

各ワクチン別の発熱頻度は麻疹ワクチンで14.5%と最も高く、日脳ワクチンで2.4%と最も低く、それぞれのワクチン間での発熱頻度では日脳ワクチンが有意に最も低頻度であった( $\chi^2$ 検定でP値0.022)。これは接種年齢が日脳ワクチンで最も遅いことと関連しているのかもしれない。

痙攣後から接種まで1年以上経て接種するか1年未満で接種するかによつての発熱頻度は、全体では358例中27例(7.5%)対38例中7例(18.4%)で痙攣後1年未満で接種した群で発熱率が有意に高率であった(Yatesの補正P値0.019)。これは痙攣後1年以上して接種すると、接種年齢が遅くなることと関連しているのかもしれない。

そこで各ワクチン群の中で接種年齢に統計学的有意差のある風疹ワクチン例と痙攣後1年未満で接種した例のない日本脳炎追加例を除いて、痙攣後1年以上経て接種した271例と痙攣後1年未満で接種した30例を比較すると、発熱頻度は前者で21例(7.7%)、後者で30例中6例(20%)となり、有意差はなかった(Yatesの補正P値0.059)。

また、この発熱頻度がワクチンの種類と関係するかどうか、不活化ワクチンと生ワクチンとに分けて検討すると、不活化ワクチンでは5.8%対16%、生ワクチンでは11.0%対23.1%と、やはり痙攣後1年未満で接種する場合に発熱率が高いように思われたが有意差はなかった。また各ワクチン別でDPTの9.1%対20%、麻疹の12.3%対40%に差が大きいように思われたが、いずれも有意差はなかった。

これらの問題に関しては今後症例数を増やして検討する必要があると思われた。

熱性痙攣を単純性、複雑性、てんかん性と分けて発熱率をみると単純性で106例中9例(8.5%)、複雑性175例中11例(6.3%)、てんかん性115例中14例(12.2%)で各熱性痙攣の型の間で有意差はなかった。

有害事象としての痙攣はDPTワクチン、日

脳ワクチン, 風疹ワクチン接種にはなかったが, 麻疹ワクチンでは2例(3.2%)に痙攣があり, これは他のワクチンに比べて有意 ( $\chi^2$ 検定 P値0.013) に多かった。この2例のうち1例は接種後9日目の易発熱期の熱に伴い痙攣を生じていてワクチンの関与が否定できないが, もう1例は23日後の無熱性痙攣であり, てんかん発症と偶然重なったのかもしれない。

以上より痙攣後より1年未満で接種すると発熱率は増加する傾向にあることを考慮して予防接種を行うこと, しかしながらこのような注意を行っても麻疹ワクチン後の痙攣には注意が必要であることが明らかになった。

#### 文 献

- 1) 栗屋 豊. 熱性けいれんをもつ小児への予防接種基準. 小児科臨床 2002; 55: 1127-1132.
- 2) 三宅 進, 藤田 都, 遠藤千恵, 田岡伸朗, 葛原誠人. 熱性痙攣既往児に対するジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチン(DPT) I期初回と麻疹ワクチン接種後の痙攣再発について; 高松市でのアンケート調査. 脳と発達 2001; 33: 336-341.
- 3) 大田原俊輔. 熱性痙攣. 神経内科 1981; 15: 536-543.
- 4) 松本寿通. 熱性けいれん患児に対するフェノバルビタール22日間連続投与法による麻疹ワクチン接種. 小児科臨床 1985; 38: 2271-2275.
- 5) 予防接種ガイドライン等検討委員会. 予防接種ガイドライン. 2007年改訂版. 財団法人予防接種リサーチセンター. 2007; 52-54.
- 6) 永井利三郎. けいれん性疾患の予防接種. 小児科臨床 2005; 58: 1491-1499.

#### [Summary]

We studied side effects of routine vaccinations for children with febrile convulsion, and compared the side effects in the children vaccinated 1 year or later after the last convulsion and those vaccinated after an interval of less than 1 year. From April 1995 to March 2006, we immunized 141 patients with DPT vaccine, 124 with Japanese encephalitis vaccine, 62 with measles vaccine, and 69 with rubella vaccine. Among patients vaccinated 1 year or later after the most recent seizure, fever occurred as a side effect in 11 of 121 given DPT vaccine (9.1%), 3 of 119 given Japanese encephalitis vaccine (2.5%), 7 of 57 given measles vaccines (12.3%), and 6 of 61 given rubella vaccine (9.8%). Among patients vaccinated less than 1 year after the last seizure, fever occurred as a side effect in 4 of 20 given DPT vaccine (20%), none of 5 given Japanese encephalitis vaccine, 2 of 5 given measles vaccine (40%), and 1 of 8 given rubella vaccine (12.5%). The convulsion occurred in two patients (3.2%) after measles vaccinations. One was a 2.3 year old boy who had a simple febrile convulsion, was immunized 1.6 years after the seizure, and had a nonfebrile convulsion 23 days after immunization. The other was a 2.1 year old girl with epileptic febrile seizures, was immunized 8 months after her most recent febrile convulsion, and experienced a febrile convulsion 9 days after immunization. Because convulsion was noted only after measles vaccination, cautious attention is needed in giving measles vaccine to patients with febrile convulsion.

#### [Key words]

febrile convulsion, routine vaccinations, side effects