

第65回日本小児保健協会学術集会 ミニシンポジウム 2

子どもの突然死—最近の話題—

ボツリヌス毒素と乳幼児突然死症候群

森川嘉郎 (森川こどもクリニック)

I. はじめに

わが国で乳幼児突然死症候群として報告される症例は毎年100~150例, そのほかに死因不詳の症例は毎年約300例みられる。このことは国内で原因不明の乳児死亡例が毎日約1例発生していることを意味する。死亡原因を説明できない事例は大きな社会問題となることが多い。

乳児ボツリヌス症は, 米国で1976年に独立疾患として報告され, その後毎年約100例報告されている。一方, わが国では2018年までの過去32年間に36例に過ぎず, その症例数に大きな隔たりがある。本症と乳児突然死との関係は当初から注目され, 諸外国では突然死例の10~20%がボツリヌス菌と関連していると言われている。

本稿ではワクチン接種後に死亡した7例の死因究明の経過を考察し, わが国での乳児ボツリヌス症に関わる問題点について述べる。

II. 細菌性髄膜炎の予防ワクチン

2008年8月 Hib ワクチン, 2010年2月肺炎球菌ワクチン接種開始, 2011年1月から両ワクチン同時接種を奨励したところ, 同年3月に7例の死亡例が報告された。厚生労働省は3月4日両ワクチン接種中止を決定するとともに, 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会および第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会(合同開催)で症例を詳細に検討することにした。その結果, 心疾患, SIDS, ヒトメタニューモウイルス, ノロウイルス, うつぶせ寝, 頻呼吸などが関係する因子とされた。ワクチン接種を再開しないと Hib 感染症, 肺炎球菌感染症の発生状況は変わらないことになり, そのリスクはワクチンが有するリスクをはるかに上回るとの考えから, 全ての死因が明確になったとは言えないが偶発的なニセの副作用による死亡と結論し, 4月1日接種再開を決定した。合同委員会でのボツリヌス症検証の有無は記載がないため不明である(表1)¹⁾。

表1 ワクチン接種後死亡の7症例(2011年3月)

No.	年齢	性別	基礎疾患	死亡日	死亡時状態	解剖	接種との因果関係	調査の結果
1	2歳代	男	記載なし	翌日	うつぶせ寝	あり	不明	呼吸不全
2	1歳代	女	なし	翌日	うつぶせ寝 深夜高熱	あり	不明	ヒトメタニューモウイルス, 急性感染症による死亡の可能性
3	6か月未満	女	なし	3日後	呼吸停止状態で発見	あり	不明	SIDS
4	6か月以上 1歳未満	女	右胸心, 内臓転移, 単心室, 肺動脈弁狭窄	翌日	顔色不良, 眼球上転	あり	不明	
5	6か月未満	男	心腫瘍(消失), 右心室肥大	2日後	呼吸停止状態で発見	なし	不明	
6	6か月以上 1歳未満	男	なし	7日後	うつぶせ寝, 心肺停止状態	あり	不明	SIDS, ノロウイルス
7	6か月未満	女	なし	3日後	2日後から頻呼吸	あり	不明	急性循環不全

薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会および第3回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会(合同開催)資料
2011年3月8日, 3月24日, 3月31日開催

Ⅲ. ボツリヌス菌

ボツリヌス菌, およびその毒素は感染症法上, 特定二種病原体に指定され, 実験施設は biosafety level-2 の基準を要求される。土壌菌の一種であるボツリヌス菌は, 偏性嫌気性グラム陽性の大桿菌で耐熱性芽胞を形成し, 食品などに広く分布する。発芽増殖した菌は強力な神経毒素を産生する。神経毒素は血行性に神経一筋接合部や自律神経節に運ばれ, 神経伝達物質であるアセチルコリンの放出を抑制する²⁾。

Ⅳ. ボツリヌス菌・毒素の検査法—検査可能機関および行政検査の流れ—

マウス接種試験が主体となる。患者糞便の抽出液, あるいは菌培養液を希釈後, 腹腔内に投与し, 24時間以内に特有の症状を呈して死亡することで判断する³⁾。ボツリヌス検査は民間臨床検査機関では実施できない。ボツリヌス検査は行政当局から検査が妥当と判断されることが必要である。行政当局の判断の流れは以下の通りである。患者を診察した医師がボツリヌス検査を必要と判断, 医師は管轄保健所へ連絡する。保健所は医師から症状を聞き取り, 本庁疾病対策課と相談する。検査が必要と判断されれば, 保健所が医療機関で採取した検体を衛生研究所へ搬入する。自治体で実施不可能な検査については都道府県知事, 政令市長, 特別区長から行政検査依頼書を国立感染症研究所に送付する。国立感染症研究所は検査を行う義務があるが, 所長が検査を行うことが不相当であると認めた時はその依頼に応じないこともある。ボツリヌス検査の可否は感染症法に基づき公衆衛生の立場から判断されることになっている。

Ⅴ. 乳児ボツリヌス症

わが国の乳児ボツリヌス症は年間1~2例で, カナダ⁴⁾, イタリア⁵⁾, ドイツ⁶⁾でもその症例数は少ない。しかし, 米国では年間100例近く報告されている。

乳児では芽胞が大腸に長時間滞留すると定着, 発芽, 増殖することがある。症状は自然に治癒する便秘, 哺乳力の減弱から, 入院加療を要する筋緊張低下, 腱反射減弱, 嚥下困難, 呼吸不全, 死亡など, 軽症から重症まで症状に大きなばらつきがみられる。この原因は毒素産生量と吸収のタイミング, 障害が発現する部位の違いによる⁷⁾。

Ⅵ. 乳児ボツリヌス症と突然死の関係

米国では突然死280例中10例⁸⁾, スイスでは59例中9例からボツリヌス菌・毒素が検出されている⁹⁾。ドイツ(ゲッチンゲン近郊)で5年間の1歳未満の突然死57例中11例, 突然死でない18例中4例からボツリヌス菌・毒素が陽性であった。この結果からドイツ全土で年間100~200例のボツリヌス菌関連死亡があると推定されている⁶⁾。最新感染症ガイド(Red book 27th Edition), ハリソン内科学(原著15版)には乳幼児突然死の原因の一つに同疾患が含まれると記載されている。

Ⅶ. 乳児ボツリヌス症の治療法

わが国では呼吸, 栄養に注意しながら, 毒素が体内から自然消失するのを待つ療法が主体となる。米国では2003年に抗ボツリヌスヒト免疫グロブリン製剤(Baby Big[®])が承認され, 2015年までに1,192例に投与され, その有効性は認められている¹⁰⁾。Baby Big[®]の血中抗体価半減期はおよそ28日間で, 便中菌・毒素が長く陽性持続する本症の治療には理想的と言える。

Ⅷ. 感染症法第12条における乳児ボツリヌス症

1. 急性弛緩性麻痺発生届

2018年5月1日から, 急性弛緩性麻痺は感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患となり, 診断した医師は管轄の保健所に7日以内に届け出ることが義務づけられている。診断届出のフローチャートの説明中に乳児ボツリヌス症に関して, 便秘, 対光反射の減弱, 瞳孔散大を伴う弛緩性麻痺であれば, 発生届を提出, 行政検査を要請することが可能とされている。

2. ボツリヌス症発生届

感染症法第12条第1項: 特有の臨床症状とボツリヌス菌・毒素陽性例が対象となる。すなわち, 乳児ボツリヌス症として届出をするには行政検査が認められ, ボツリヌス菌・毒素検査の結果, 陽性症例についてのみ発生届を出すことになっている。

感染症法第12条第6項: 症状や所見からこれで死亡したと疑われる患者については, ボツリヌス菌・毒素の検査をしていなくても届け出ることが義務づけられている。感染症法では「症状や所見」についての具体的な説明はないが, 診察医が病歴, 死体の状態などから総合的に乳児ボツリヌス症の疑いありと判断すれば

表2 乳児ボツリヌス症 IASR 国内情報 (1999~2011年まで) の記事一覧

巻号	年/月	年齢・性	毒素型	症状	鑑別診断	治療	ボツリヌス検査実施までの日数	医療機関	
33	4	2012/4	6m・男	A型	便秘, 哺乳不可能, 啼泣弱い, 活気不良, 筋緊張低下, 眼瞼下垂	重症筋無力症 (テンシロンテスト陽性)	ステロイド	21日	大阪労災病院
33	5	2011/11	7m・男	A型*	便秘, 筋力低下, 哺乳力低下, 座位保持不可能	重症筋無力症 (テンシロンテスト陽性), 脳炎脳症	ピリドスチグミン	23日	広島大学
32	10	2011/10	10m・女	A型	便秘, 筋緊張低下, 眼瞼下垂	乳児ボツリヌス症	浣腸	入院時検査	岡崎市民病院
32	9	2011/09	11m・男	B型	便秘, 哺乳不良	麻痺性イレウス 脳炎・脳症, 髄膜炎	抗生剤, ステロイド, IVIG**	20日	松山赤十字病院
32	4	2011/04	10m・女	B型	便秘, 弛緩性麻痺, 寝返り不能, 意識障害, 哺乳減少	Bickerstaff 型 脳幹脳炎, 乳児ボツリヌス症	IVIG	14日	川崎医科大学病院
28	6	2007/06	3m・女	B型	便秘, 筋力弛緩, 発熱, その後球麻痺, 眼瞼下垂, 瞳孔散大	乳児ボツリヌス症, ADEM, Guillain-Barre 症候群	抗生剤, IVIG	3日	財団法人北野病院
27	10	2006/10	5m・女	B型	便秘, 筋力低下, 哺乳力低下, 眼瞼下垂, 深部腱反射低下	髄膜炎, 敗血症, 脳症, 先天性心疾患, 重症筋無力症, Fisher 症候群, 乳児ボツリヌス症		5日	愛仁会高槻病院
27	2	2006/02	9m・男	E型	便秘, 筋力低下, 眼瞼下垂, 呼吸障害, 意識障害	Guillain-Barre 症候群, 重症筋無力症, 乳児ボツリヌス症	記載なし	3日	国立成育医療センター
26	9	2005/09	9m・女	A型	便秘, 眼瞼下垂, 哺乳減少, 深部腱反射低下	急性脳症, 重症筋無力症 (テンシロンテスト陽性), 代謝疾患	ステロイド, 呼吸器	11日	岡崎市民病院
20	12	1999/12	7m・男	A型*	便秘, 全身性筋力低下, 哺乳力減少, 眼瞼下垂	記載なし	記載なし	記載なし	広島大学

*: A型, B型遺伝子陽性, **: 免疫グロブリン

ボツリヌス症発生届の対象となる。

IX. 乳幼児突然死症候群

1969年に Beckwith は, 健康な乳児が突然, 原因不明で死亡する症例を Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) と定義したが, 乳児ボツリヌス症が独立した疾患とされてからは, それによる突然死は SIDS に含まれない。乳幼児突然死症候群診断ガイドライン (改訂第2版 厚生労働省 SIDS 研究班, 平成24年10月) によると, 感染症としてインフルエンザ, ロタ, ノロ, アデノ, RS, 溶連菌, 百日咳が挙げられているがボツリヌス症については記載されていない。乳児では RS 感染症, 百日咳感染症時に無呼吸になることが知られている。それと同じように乳児ボツリヌス症も無呼吸から死亡に至ることがあることも知られている。乳児が心肺停止状態で搬送された場合, 蘇生させられなければフローチャートに従って病理解剖あるいは法医解剖が必須とされているが, 剖検によってボツリヌス症は診断できない^{6,8,9)}。異常死として警察に届出・検視しても事件・事故の可能性がなければ死因の詳しい探求はされないのが通常である。

X. 乳児ボツリヌス症疫学調査の現状—健康乳児例と乳児突然死例—

森川こどもクリニックでは, 金沢大学医薬保健研究域医学系細菌感染症制御学との共同研究として, 予防接種のために来院した健康乳児の便 (既に約100検体収集している) 15検体についてボツリヌス菌・毒素検査を行い, すべて陰性であった。

神戸大学大学院医学研究科法医学教室で2018年3月死亡 (3か月女児), 4月死亡 (5か月女児) について感染症法第12条第6項に基づいてボツリヌス症発生届を提出し, 行政検査でボツリヌス菌・毒素は陰性であった。しかし, 5月死亡 (3か月男児) について前2例と同様にボツリヌス症発生届を提出したところ, 行政当局は乳児ボツリヌス症を強く疑わせる症状があれば行政検査の対象とするが, 突然死であるだけでは行政検査と認められない, との判断で検査を拒否した。表2に1999~2011年までに乳児ボツリヌス症として病原微生物検出情報 (IASR) に記載された10例の一覧を示す。症状は全例, 便秘, 筋力低下など乳児ボツリヌス症の症状があるにもかかわらず, ボツリヌス検査

実施までの日数は入院当日から入院後23日と大きな開きがある。これは初期症状だけで乳児ボツリヌス症を鑑別診断に挙げることが難しいことを示している。児が突然亡くなれば、親は非常に混乱し、病歴聴取は困難である。また、診察医も乳児ボツリヌス症の臨床経験が少ない。行政当局が行政検査妥当と判断するに十分な「乳児ボツリヌス症を強く疑わせる症状」を聴取することはほとんど不可能である。行政検査の対象を制限するよりも乳児ボツリヌス症が疑われる症例を広く検査し、まず、本邦での実状を把握することが重要である。

XI. 乳児ボツリヌス症診断における問題点

一般に、臨床医は疾患を診断するため病歴、理学的所見、自由を選択できる種々の検査によって鑑別診断を試みる。臨床医は日頃から患者の生死に対峙し、臨床医の勘、臨床経験も大きなウエイトを占める。一方、乳児ボツリヌス症の診断は特殊な状況にある。ボツリヌス菌・毒素は行政検査でのみ可能で、すべての行政検査の可否は行政機関の判断にまかされている。感染症法解釈を重視する行政機関と臨床医の判断の間には大きな乖離を感じる。わが国で乳児死亡例においてボツリヌス菌・毒素検査が行われたのは前述した神戸大学の2例のみであろう。診察医が乳児ボツリヌス症の疑いをもてばボツリヌス菌・毒素の行政検査の対象とすることが必要である。

XII. 結 論

わが国の乳児ボツリヌス症の少なさは人種差、生活習慣の違いがあるかも知れないが、医師の関心の低さ、臨床経験の少なさ、さらに検査機関へのアクセスの悪さが原因になっている可能性は否定できない。生来元気な乳児が突然死亡し、その原因が不明ならボツリヌス菌・毒素検査を行うべきである。死因が判明すれば遺族の苦しみを軽減することになる。わが国でもボツリヌス菌関連死亡例が確認されれば、突然死に至る前に診断することに関心が高まることが期待される。

本稿の要旨は第65回日本小児保健協会学術集会(2018/6/15)「ミニシンポジウム2」で発表した。

文 献

- 1) 岡部信彦. Hib ワクチン, 肺炎球菌ワクチン (PCV7) の一時停止と再開. 小児科 2011; 52 (8): 1191-1198.
- 2) 小崎俊司. Clostridium botulinum. 仲西寿男編. 食品由来感染症と食品微生物. 初版. 東京: 中央法規出版社, 2009: 456-468.
- 3) 国立感染症研究所. ボツリヌス症. レファレンス委員会 地方衛生研究所全国協議会. 平成24年12月07日発行.
- 4) Schwartz KL, Austin JW, Science M. Constipation and poor feeding in an infant with botulism. CMAJ 2012; 184: 1919-1922.
- 5) Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 385-394.
- 6) Böhnelt H, Behrens S, Loch P, et al. Is there a link between infant botulism and sudden infant death? Bacteriological results obtained in central Germany. Eur J Pediatr 2001; 160: 623-628.
- 7) Cochran DP, Appleton RE. Infant botulism—is it that rare? Dev Med Child Neurol 1995; 37: 274-278.
- 8) Arnon SS, Chin J. The clinical spectrum of infant botulism. Rev Infect Dis 1979; 1: 614-624.
- 9) Sonnabend OA, Sonnabend WF, Krech U, et al. Continuous microbiological and pathological study of 70 sudden and unexpected infant deaths: toxigenic intestinal clostridium botulinum infection in 9 cases of sudden infant death syndrome. Lancet 1985; 1: 237-241.
- 10) Payne JR, Khouri JM, Jewell NP, et al. Efficacy of human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism: The First 12 Years Post-Licensure. J Pediatr 2018 Feb; 193: 172-177.