

図1. 第2期(DTトキソイド)接種後の年次別局所反応

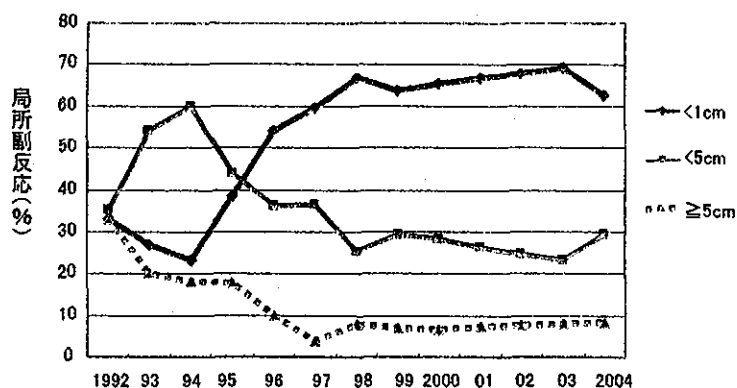


表1. 2期として接種されたDTトキソイドの接種後の局所副反応と乳幼児期に接種されたDTPワクチン (平成16年度)

乳幼児で接種されたDTPワクチン	A製DT接種後局所副反応(%)			B製DT接種後局所副反応(%)		
	0~<1cm	1~5cm	5cm以上	0~<1cm	1~5cm	5cm以上
4回ともA製造所(N=84)	36.9	36.9	8.3	15.5	1.2	1.2
4回ともB製造所(N=40)	—	2.5	—	92.5	—	5.0
4回の製造所が混在(N=30)	10.0	13.3	3.3	43.3	23.3	6.6
不明または3回以下(N=11)	27.2	63.6	—	—	9.1	—

DTPワクチン: A製造所(Lot33-39, C001-003) HS活性: 0.067±0.042
 B製造所(Lot050-084) HS活性: 0.066±0.023

DTトキソイド: A製造所(Lot23-24) 抗原量: D(50Lf/ml), T(10Lf/ml)
 B製造所(Lot46-48) 抗原量: D(50Lf/ml), T(10Lf/ml)

表2. 接種されたDTトキソイドの製造所と接種医別の局所副反応発生率(%) (平成16年度)

接種医	DT製造所	局所副反応#1(%)			
		0~<1cm	1~5cm	>5cm	>10cm
K	A	47.1	37.7	15.1	0
TU	A	50.0	50.0	0	0
M	B	83.9	9.6	7.0	0
TA	B	95.1	2.4	2.4	0

#1 局所副反応: 接種2日目における接種局所の発赤最大径

予防接種要注意者の現状 —福岡県予防接種センター平成15・16年度報告—

岡田 賢司（国立病院機構福岡病院小児科）、楠原 浩一（九州大学病院小児科）
青木 知信（福岡市立こども病院・感染症センター感染症科）
津村 直幹（久留米大学医学部小児科）、松尾 勇作（麻生飯塚病院小児科）
宮川 隆之（産業医科大学小児科）、岡田象二郎（福岡県医師会）
松山めぐみ、佐野 正、香月 進（福岡県保健福祉部健康対策課）

目的

平成7年予防接種法改正に伴い接種要注意者が定められたが、その対応や実態は不明な点が多い。福岡県では平成15年度から、かかりつけ医で接種できなかった接種要注意者は予防接種センターを紹介され、センターでワクチン接種を行っている。県民の利便性と医療機関の専門性を考慮し、県内4ブロック6病院に予防接種センター機能を付与している。

福岡県における接種要注意者の現状を平成15年度のまとめと平成16年度第3四半期までを報告する。

結果

平成15年6月～平成16年3月（平成15年度）に接種要注意者としてかかりつけでは接種できずに福岡県内予防接種センターに紹介された件数は742件であった。これは、定期接種対象人口（平成16年1月の県内0～7歳半人口約35万人）の約0.21%にあたる。年齢は、0-1歳131件(17.7%)、1-2歳367件(49.5%)、2-3歳50件(6.7%)、3-4歳66件(8.9%)、4-5歳45件(6.1%)、5-6歳28件(3.8%)、6-7歳20件(2.7%)、7-7.5歳35件(4.7%)であった（図1）。接種されたワクチンは、麻しんワクチンが全体の37%、DTPワクチンが31%、日本脳炎ワクチンが15%であった（図2）。紹介理由を図3に示す。接種液へのアレルギーが最多で43%、心臓血管系疾患が13%、けいれんの既往が12%、発育障害8%、前回予防接種での副反応5%などであった。

平成16年4月～12月までに730件紹介されている。年齢分布および接種されたワクチンの分布に平成15年度と比較して大きな変化は認められていない。かかりつけ医で接種できなかった理由にも大きな変化はなかった。接種液へのアレルギーが40%と前年に比較してやや減少、心臓血管系疾患が15%とやや増加、けいれんの既往が10%、発育障害10%と変化はなかった。

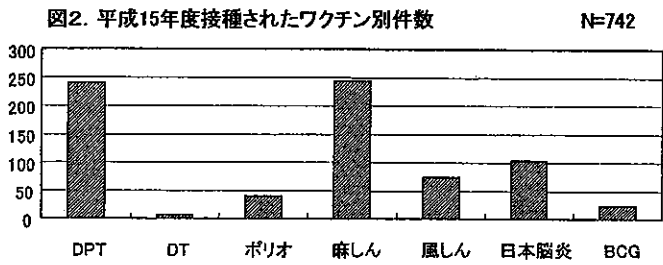
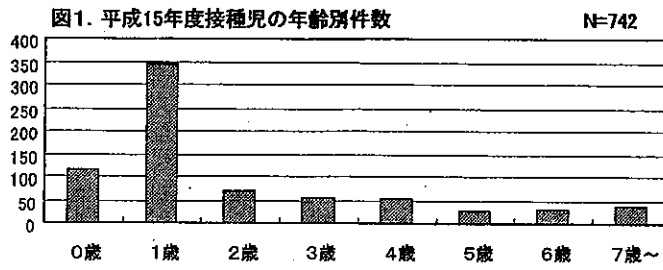


図2. 平成15年度予防接種センター受診理由 (N=756件)

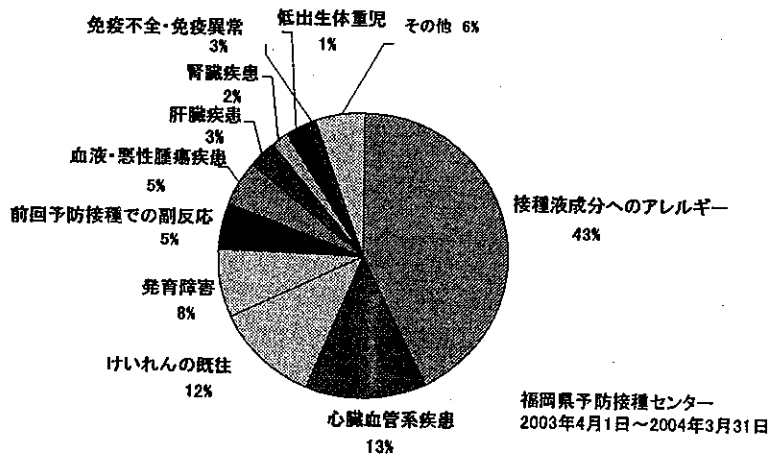
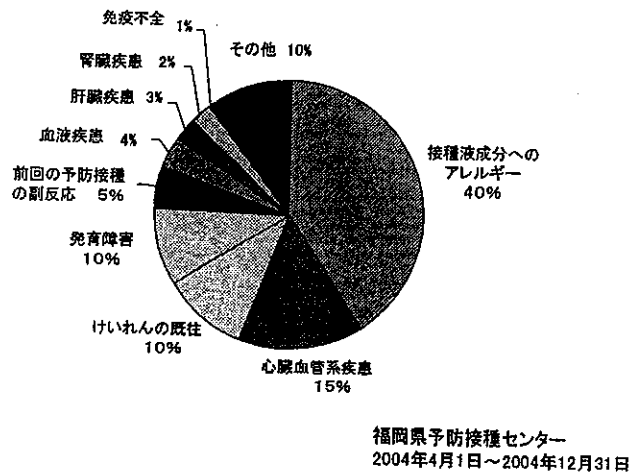


図3. 平成16年度予防接種センター受診理由 (N=730件)



2003－2004年シーズンにおける横浜市内における 1歳未満インフルエンザ・ウイルス感染児に関する検討

森 雅 亮、横田 俊平（横浜市立大学医学部小児科）

矢崎 茂義、勝 呂 宏（横浜市小児科医会）

はじめに

2003－2004年のインフルエンザ流行シーズンは、シーズン途中で抗インフルエンザ薬オセルタミビル（タミフル®）の製造・販売会社より、ラットへの大量のオセルタミビル投与により中枢神経障害が発生したことを根拠に、1歳未満の乳児へオセルタミビルを投与しないよう依頼があったことは周知の通りである。シーズン途中で、明確な説明がないままに、このような形式の依頼が発信されたことで、臨床の現場は大きな混乱をきたした。しかし、厚生労働省は、ラットの実験根拠が臨床場面と大きくかけ離れていることから、1歳未満の投与について、特に禁止したわけではない²⁾。そこでオセルタミビルは1歳未満の乳児には適用がないが、オセルタミビル投与が是非とも必要な場合は、1歳未満の乳児には安全性、有効性が確立していないこと、新たにラットで副作用が生じたことを家族に説明をした上で、処方することに関して問題はないと考えられる。しかし、一部では、オセルタミビルが1歳未満の乳児には禁忌になったと誤解し、代替としてアマンタジン（シンメトリル®）を乳児に使用している現実がある。アマンタジンは日本では小児の適応はなく、米国でも小児に適応があるも

の1歳未満には適応がない³⁾。本剤の副作用を考慮した場合、アマンタジンを乳児に投与することには問題があると考えて良い。また、本邦では0～2歳の乳幼児はインフルエンザ脳症発症のリスク年齢であることも無視することはできない⁴⁾⁵⁾。

そこで、我々は小児科医自身で乳幼児に対するオセルタミビルの効果、安全性について信頼性の高いデータを出すべきであると考え、横浜市小児科医会の協力を得て後方視的調査を行ない、1歳未満のインフルエンザ罹患児の症例解析を実施したので報告する。

目 的

2003-2004年シーズンにおける横浜市内の1歳未満インフルエンザ・ウイルス感染児について、オセルタミビルの効果、安全性を含め、抗ウイルス薬の投与状況および投与後の有害事象の発現状況を把握し検討した。

対象と方法

2003年12月1日～2004年3月末日において、A型またはB型インフルエンザ・ウイルスに感染した1歳未満患児144例を対象とした。後方視的に、1)患者背景：性別、月齢、体重、基礎疾患、ワクチン接種、2)臨床経過：抗ウイルス薬投与の有無（「有」では1日投与量・投与日数）、体温の推移、有害事象の有無（「有」では発現日・重篤度・因果関係）、等の項目について調査を行なった。

結 果

横浜小児科医会の83名の医師から、1歳未満のインフルエンザ罹患144例に関しての回答が得られた。当該患者が診療を受けた医院あるいは病院（49名）は、青葉区5施設、旭区2施設、泉区1施設、磯子区4施設、神奈川区1施設、金沢区4施設、港南区4施設、港北区4施設、栄区1施設、鶴見区6施設、戸塚区5施設、中区1施設、西区1施設、保土ヶ谷区4施設、緑区2施設、南区4施設で全例横浜市内であり、ほぼ全市域にわたって存在していた。

生後7か月以降の症例が全体の70%弱を占めたが、それ以前の月齢が少ない症例でもインフルエンザに罹患していた(図1)。また、3か月未満の発症例は10例みられ、うち7例は経過観察のため入院となっていた(表1)。

診断方法としては、迅速キットのみでの診断が89%を占めており、A型76%、B型2%、A・B型特定できない症例が11%認められた(図2)。また、インフルエンザワクチン歴のある症例(図3-a)、基礎疾患がある症例(図3-b)はいずれも9%であった。感染源の検索では、全症例の78.5%が同定可能で、兄弟姉妹39.3%、両親28.1%、祖父母3.0%の順であった。また、来訪者からの感染症例はなかった(図4)。インフルエンザ・ウイルス陽性で抗ウイルス薬を投与された症例のうち、17例に血液検査が施行されており、その血液検査を施行した15例(88.2%)の症例が入院管理とされていた。

抗インフルエンザ薬の投与がなされた症例は99例(68.8%)、投与された抗ウイルス薬はオセルタミビルが73例、アマンタジンが26例であった(図5-7)。抗ウイルス薬投与後の有害事象の出現は、抗ウイルス薬投与症例中2例に認められ、1例はオセルタミビル(オセルタミビル投与例全体の1.4%)、他の1例はアマンタジン(アマンタジン投与症例全体の3.8%)によるものであった(表2)。オセルタミビルの有害事象は10か月男児に生じ、事象は痙攣で重症度は重度であったが軽快をみた。アマンタジンの有害事象は6か月女児に生じ、事象は不機嫌で重症度は軽度で回復していた。いずれも軽快し、主治医の判断では抗ウイルス薬の副作用とは考えられなかった。

考 察

2003-2004年のシーズン中にインフルエンザに罹患した1歳未満児144例について、抗ウイルス薬の投与状況および投与後の有害事象の発現状況を検討した。1歳未満の乳児へオセルタミビルを投与しない旨の勧告が製薬会社から出されて

いたにもかかわらず、抗インフルエンザ薬投与が行なわれた 99 例(70%)のうち約 4 分の 3 にオセルタミビルが処方されていた。このことは、実際の臨床現場での本薬剤のニーズが高かったことを示唆しており、本調査の結果からも臨床的にはオセルタミビルを使用せざるを得ない症例が多く存在すると考えられた。オセルタミビル、アマンタジンとも有害事象は 1 例ずつみられたのみで、いずれも主治医の判断で薬剤による副作用とは考えられなかった。

これまで生後 6 か月から 5 歳以下の乳幼児、特に 6 か月から 23 か月の乳幼児は、インフルエンザによる重篤な合併症や入院のリスクが非常に高く、65 歳以上の高齢者と同程度にハイリスク群に属しているとの報告がなされている⁶⁷⁾。乳児の免疫の未熟性と以前のウイルスに対する被曝の欠如が乳児のインフルエンザが重篤化する理由と考えられ⁸⁾、米国では 6 か月から 23 か月の乳幼児にインフルエンザワクチンが定期接種として 2003 年 5 月から導入されて積極的な方策が採られている⁹⁾。しかし、一方では乳児のインフルエンザは 1 歳以後のそれと比較して症状が軽いとの報告もみられており¹⁰⁾¹¹⁾、1 歳未満のインフルエンザ罹患児がどのような臨床経過および転帰を示しているかを詳細に報告したものは少ない。

さらに、とりわけ 1 歳未満の乳児のインフルエンザ・ウイルス感染が注目されるのは、昨年度のインフルエンザ流行期に、米国ロッシュ社の動物実験において生後 7 日のラットへの大量オセルタミビル投与(1,000mg/kg、本邦小児投与量の 500 倍に相当)により脳内への薬物の高濃度移行が認められたことを根拠に、販売元である製薬会社が 1 歳未満の乳児へ同薬を投与しない旨の勧告を通知した¹²⁾ためである。これは臨床現場で大きな混乱をきたし、多くの診療医を困惑させる結果になった。この通知に対し厚生労働省は、動物実験の結果のみで 1 歳未満児への投与を禁忌にする十分な根拠にならないという文書を提示し、1 歳未満児へのオセルタミビル投与については安全性、有効性に関する十分なデータがないた

め、得失を十分考慮し、保護者の同意を得て慎重に投与するように求めた²⁾。また、本邦では0～2歳の乳幼児はインフルエンザ脳症発症のリスク年齢であることも周知の事実である⁴⁾⁵⁾。このため、今回1歳未満の乳児のインフルエンザ・ウイルス感染の実態を調査し、抗ウイルス薬の効果、安全性についての検討を行なったことは意義が深いと考えられる。

また、本調査から、本邦および米国でも1歳未満で認可されていないアマンタジン³⁾が実際には26例(18.1%)に投与されている実態を把握することができた。本邦では小児に認可が取れていないアマンタジンを処方することにより重篤な副作用が生じた場合、処方した医師の責任が問われる可能性がある。このようにアマンタジン処方が1歳未満の患児に漫然と行われないように社会的啓蒙を行なうことも大切な点であり、小児においてアマンタジンが全く使用できない現状ではやはり経口薬としてはオセルタミビルに依存せざるを得ないであろう。

今後は2004-2005シーズンから3年間にわたり、より精度を高めるために各区分別の人口による定点施設を設定し、1歳未満のインフルエンザ患児の前方視的調査を行なうことにしている。それにより、1歳未満児の感染の実態を把握するとともに抗ウイルス薬の効果、安全性を明確にすることを目的に置いて、データの蓄積を図りたい。

文献

1. Iacuzio D. Dear Healthcare Professional letter. Roche Laboratories Inc. 2003.
2. 日本小児科医会ホームページ. http://jpa.umin.jp/jpa_info01.htm 「商品名タミフルの乳児に関する使用について（質問）」に対する厚生労働省医薬品安全局安全対策課からの回答. 2004.
3. Bridges CB, et al. Prevention and control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. April 25; 52 (RR-8) :1-36, 2003.
4. Kasai T et al. Encephalopathy associated with influenza epidemics. Lancet 355:1558, 2000.
5. Morishima T, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza edipemic in Japan. Clin Infect Dis 35:512-7, 2002.
6. Neuzil KM, et al. Effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. N Engl J Med 342:225-31, 2000.
7. Izurieta HS, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. N Engl J Med 342:232-9, 2000.
8. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. Paediatr Respir Rev. 4:99-104, 2003.
9. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Reduction of the influenza burden in children. Pediatrics 110:1246-52, 2002.

10. Sugaya N, et al. Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization. *J Infect Dis* 165:373-5, 1992.
11. Sugaya N, et al. The impact of winter epidemics of influenza and respiratory syncytial virus on paediatric admissions to an urban general hospital. *J Med Virol* 60:102-6, 2000.

表1. 3か月未満児のプロフィール

月齢	性別	体重(kg)	インフルエンザ型	基礎疾患	感染源	抗ウイルス薬	種類	入院の有無	有害事象
0	M	4.4	A	なし	兄弟姉妹	-	-	+	/
1	F	5.2	A	なし	兄弟姉妹	-	-	+	/
1	M	4.5	A	なし	両親	-	-	-	/
1	M	4.9	A	なし	兄弟姉妹	+	Os	+	-
1	M	6	A	なし	不明	+	Os	-	-
1	M	記載なし	A	なし	兄弟姉妹	-	-	+	/
2	F	4.5	A	低出生体重児	両親	-	-	+	/
2	M	7.3	AB特定できず	喘息性気管支炎	不明	+	Os	-	-
2	F	6	A	なし	祖父母	+	Am	+	-
2	F	4	A	なし	兄弟姉妹	+	Os	+	-

註: Os オセルタミビル、Am アマンタジン

表2. 抗ウイルス薬投与後の有害事象の出現

・抗ウイルス薬投与99例中2例に有害事象(+)

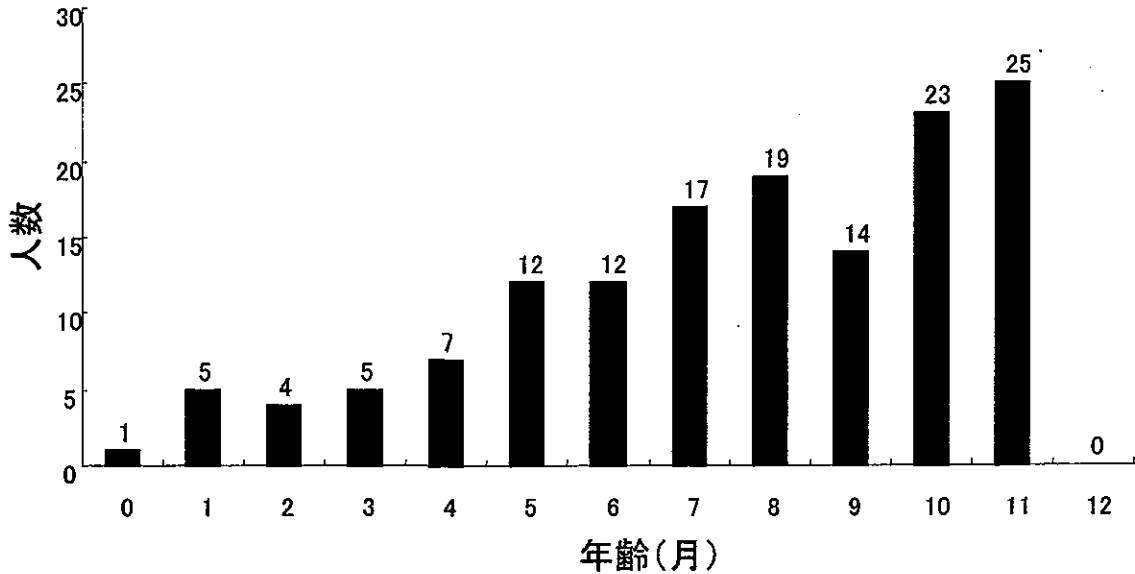
① オセルタミビル (1/73例)

症例: 10か月, 男児. 発症日: H12.2.14
 現病歴: 2.14 近医でインフルエンザA型と診断され、オセルタミビルを処方。
 2.16 痙攣、意識障害にて、2.17紹介され入院。頭部CT, MRIにて左頭頂～
 後頭部に病変(+), 右片麻痺のため、インフルエンザ脳症と診断。
 入院時血液検査: WBC 7310, Hb 11.5, Plt 19.7万, AST 65, ALT 26, LDH 391
 NH3 30, CRP 0.1, Na 135, K 4.2, Cl 101
 オセルタミビル投与量: 4.1 mg/kg/日、投与日数: 5日
 有害事象: けいれん (重度)、予後: 軽快、薬剤との因果関係: どちらともいえない

② アマンタジン (1/26例)

症例: 6か月, 女児. 発症日: H16.1.28
 現病歴: 1.28 インフルエンザA型と診断され、アマンタジンを処方。翌日から
 不機嫌となったが、その後症状消失。
 血液検査: なし
 アマンタジン投与量: 2.0 mg/kg/日、投与日数: 3日
 有害事象: 不機嫌 (軽度)、予後: 回復、薬剤との因果関係: どちらともいえない

図1. 対象となった患儿月齢



註:3か月未満児は10例。このうち7例は経過観察目的で入院。

図2. 診断方法

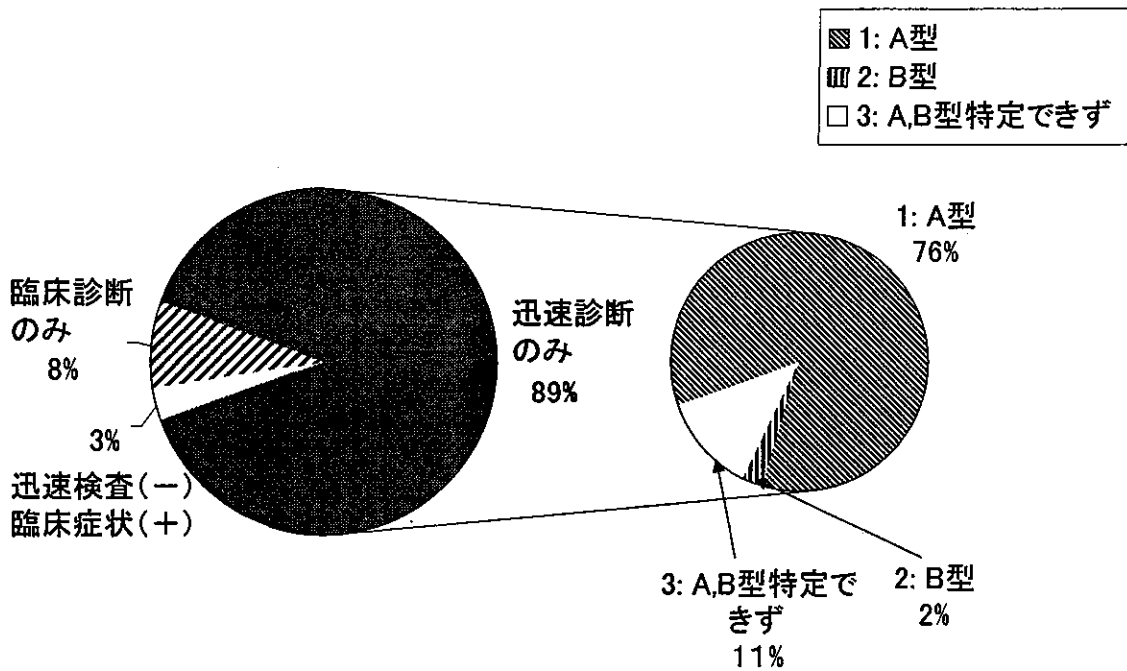


図3. インフルエンザワクチン歴と基礎疾患

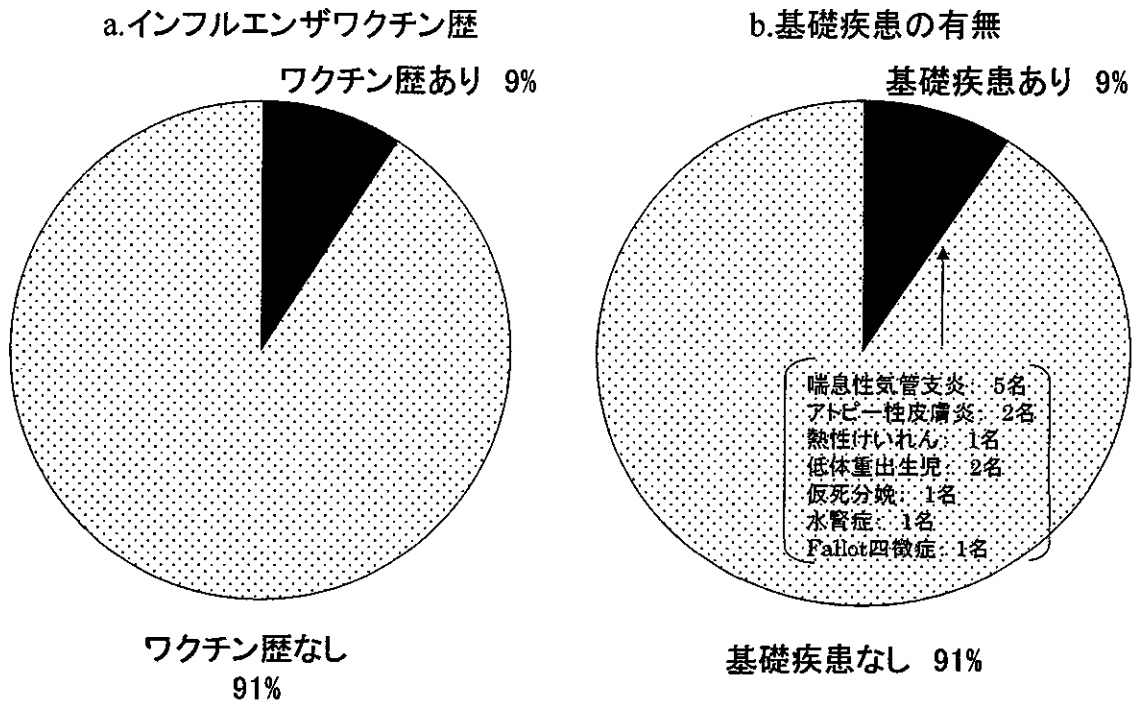


図4. 感染源の検索

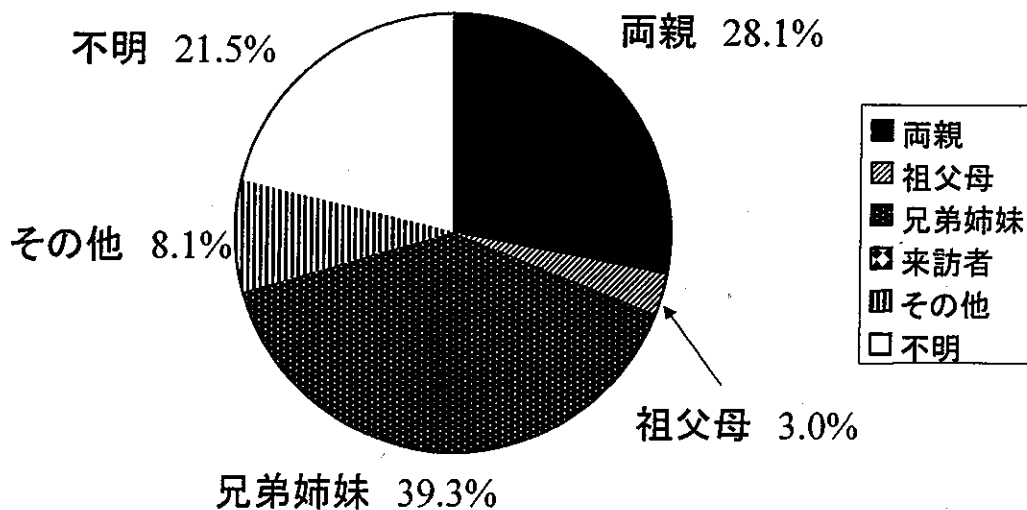


図5. 抗インフルエンザ薬の投与

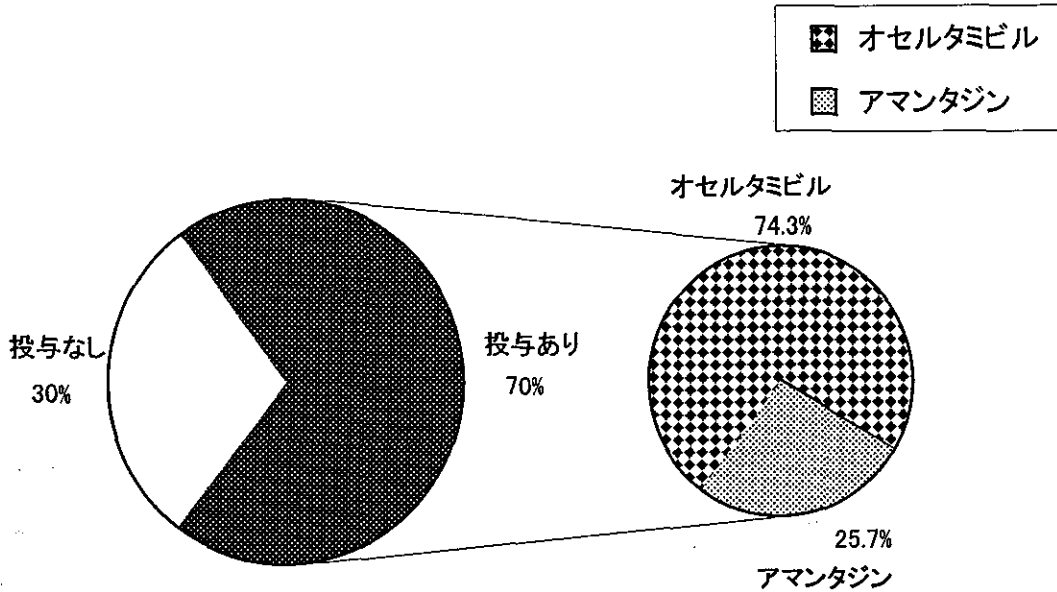


図6. オセルタミビルの投与状況

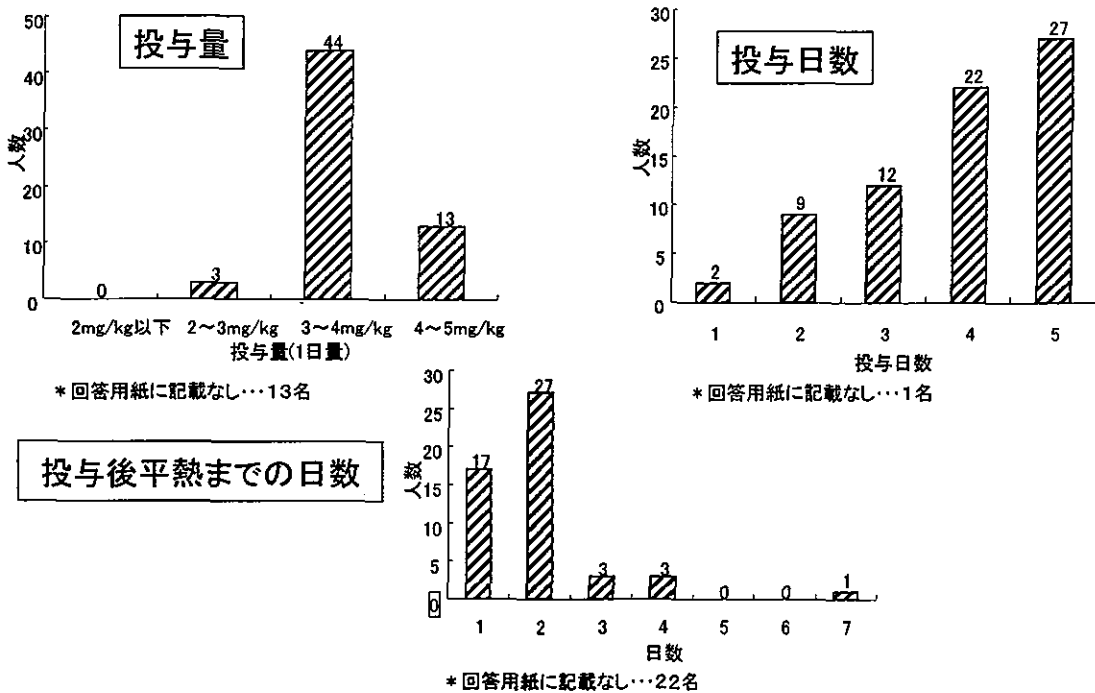
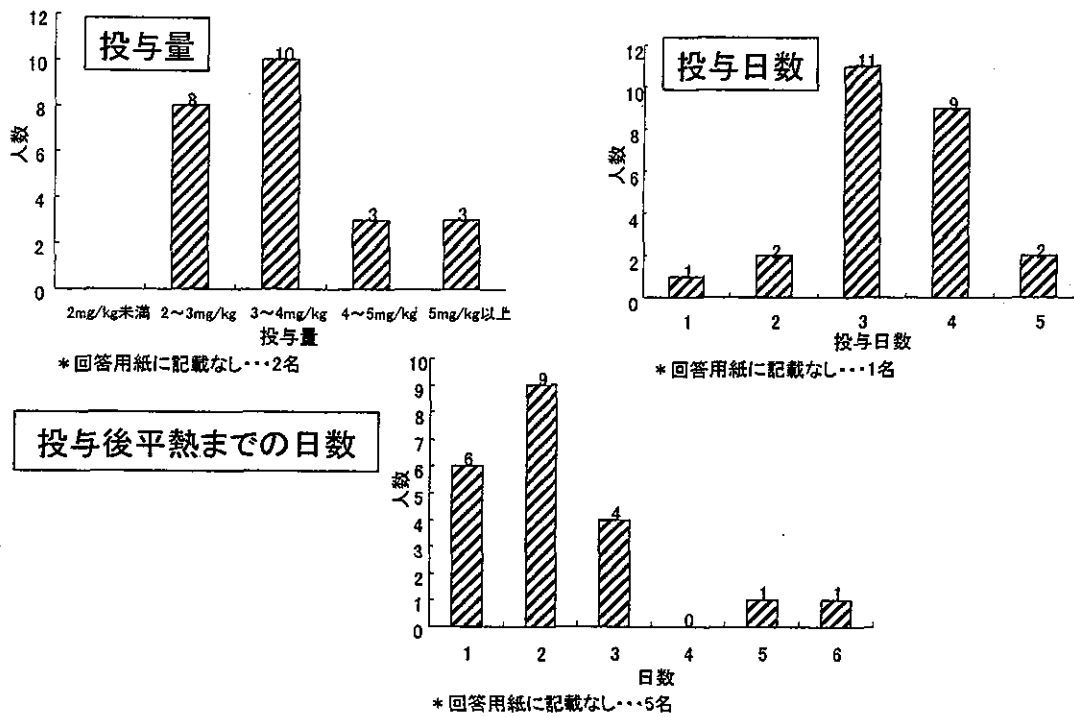


図7.アマンタジンの投与状況



Effect of Oseltamivir on the Course of Fever Following Influenza Virus Infection in Children.

Eitaro Suzuki ¹⁾, Kiyoshi Ichihara ²⁾, and Andrew M Johnson ³⁾

1) Suzuki Pediatric Clinic, Ube, Japan

2) Faculty of Health Sciences, Yamaguchi University Medical School, Ube, Japan

3) Department of Pediatrics (Emeritus), University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, NC, U.S.A.

Abstract

Objective: There have been many reports regarding the effectiveness of oseltamivir for prevention and amelioration of influenza virus infection. However, there has been no clear report regarding factors associated with its effectiveness nor the time course of fever with or without the drug.

Methods: With the cooperation of our community parents, we obtained a time course of body temperature (BT) during influenza virus infection, from onset to recovery, from 118 children (1 to 12 years of age) during the 2001-2 influenza epidemic, and from 421 children of the same age range during the 2002-3 epidemic. In the first season, oseltamivir was not available for clinical use, and only acetaminophen was prescribed for fever exceeding 39.0°C. Therefore, the BT patterns represent essentially the natural clinical course of fever. Diagnosis for that year was made by culture and identification of the antigens for influenza. Three types A/H1N1, A/H3N2, and B were epidemic. In the second season, when type A/H3N2 and B viruses were epidemic, oseltamivir was prescribed to every child who was diagnosed by a rapid immunological test for the virus. The courses of fever in patients who were prescribed oseltamivir within 24 hours after the onset of fever were compared with those in patients in the first season.

Results: For the first season, the intensity of fever in terms of its height and duration was most prominent in type A/H3N2. Type B disease showed a lower initial fever but tended to have a prolonged course than Type A/H1N1 disease. There was statistically significant age-related difference in the prevalence of each type. For age group 1~6, comparison of fever between the two seasons was possible for type A/H3N2. Suppression of the fever by oseltamivir was very prominent. Although there were no matching data for the first season, its effectiveness on type B was also apparent, although there was a fraction of individuals who did not respond well to the drug. For the age group 7~12, comparison of fever between two seasons was possible for type B, for which oseltamivir was also effective in suppressing the fever. However, its suppression was more prominent in type A/H3N2, although there were not enough subjects in the first season.

These observations in the fever patterns were confirmed by the Kaplan-Meier “life curve” drawn for the period until normalization of the fever. In children with 1~6 years of age, curves showed that oseltamivir shortened the fever period of A/H3N2 by 28 hours at the mid-point. In the first season, the initial portion of the curve was appreciably higher for type A/H3N2 than type A/H1N1. No apparent differences in the period were observed between type A/H3N2 and B diseases. In children with 7~12 years of age, oseltamivir shortened the period for the normalization of type B fever by 28 hours at the mid-point. However, corresponding period for type A/H3N2 disease was shorter by 32 hours than that for type B disease.

Conclusion: By comparing BT patterns with or without oseltamivir, we could observe how the BT patterns were modified by the drug. The effectiveness of oseltamivir in the pediatric population varies with type of the influenza virus and with the age of the affected children.

Original cases with influenza virus infection

- 1) fever greater than 38°C.
- 2) at 1 to 12 years of age
- 3) without vaccination prior to the season.

type	2001-2		2002-3			Total
	1-6 yo	7-12 yo	oseltamivir admin		Sum	
			within 24 h	after 24 h		
A/H1N1			0	0	0	
A/H3N2	31	4*	86	66	152	
B	5*	15	125	61	186	
Sum	31	15	211	127	338	

type	2001-2		2002-3		Total
	1-6 yo	7-12 yo	Sum	Sum	
A/H3N2	31	4*	31	86	
B	5*	15	15	75	
Total	31	15	46	211	

2001-2		2002-3	
1-6 yo	7-12 yo	1-6 yo	7-12 yo
50	36	50	36
50	75	50	75
100	111	100	111
Sum	Sum	Sum	Sum
117	140	117	140
257	257	257	257

Selected cases for comparison of the BT patterns
 Excluded from the study for the comparison of BT patterns

All children with 1 to 12 years of age.

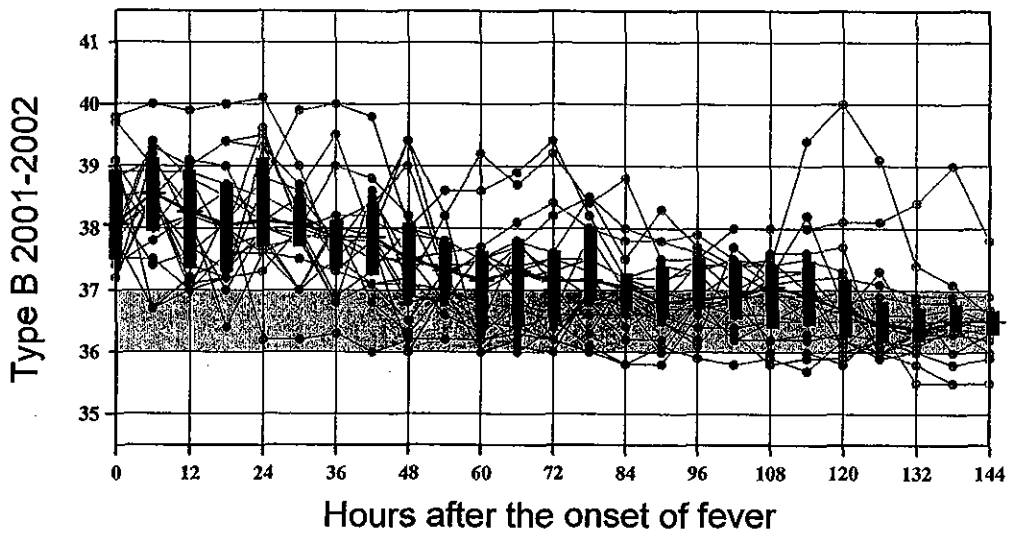
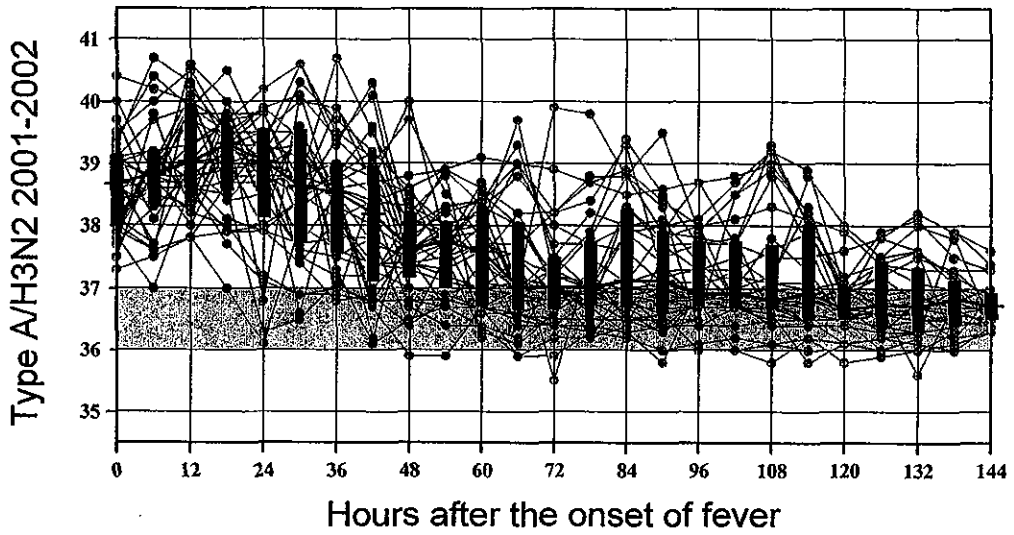
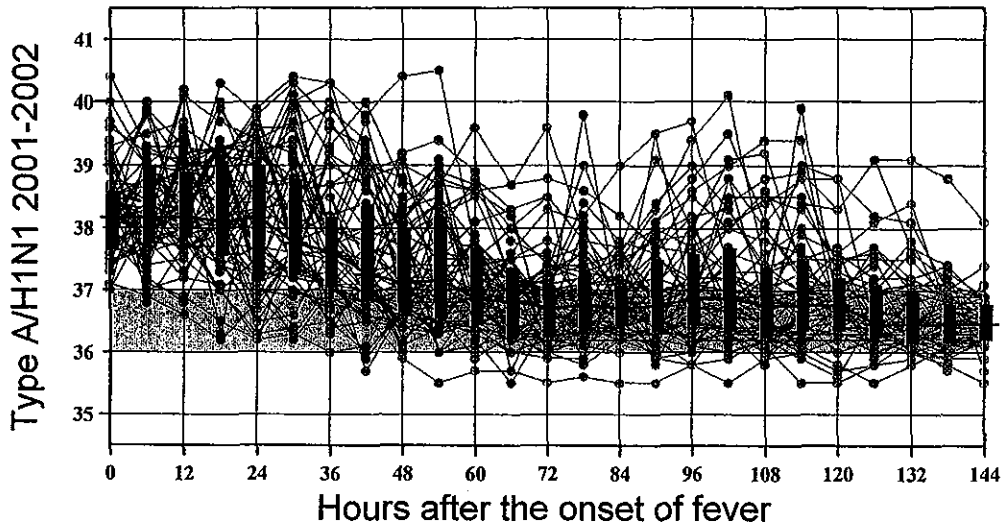
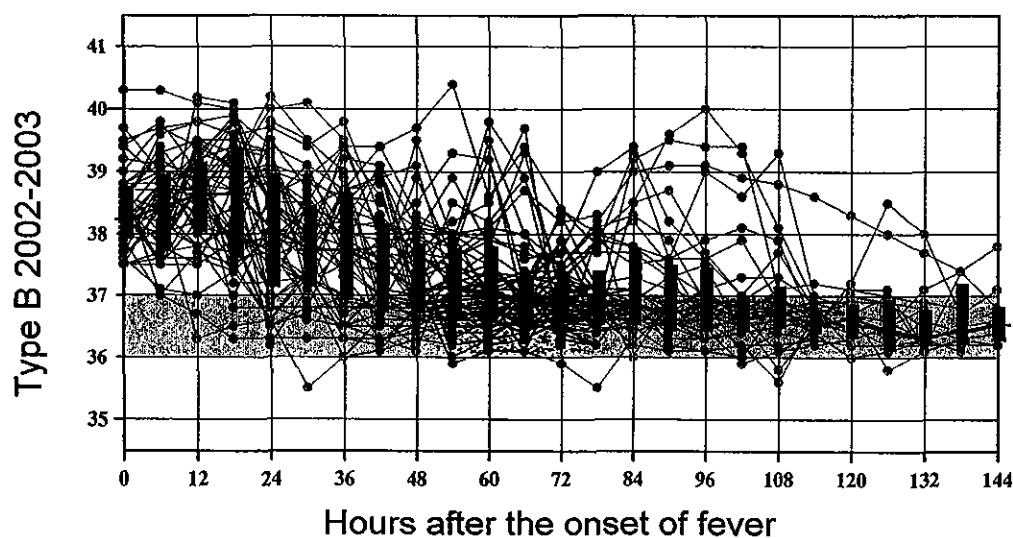
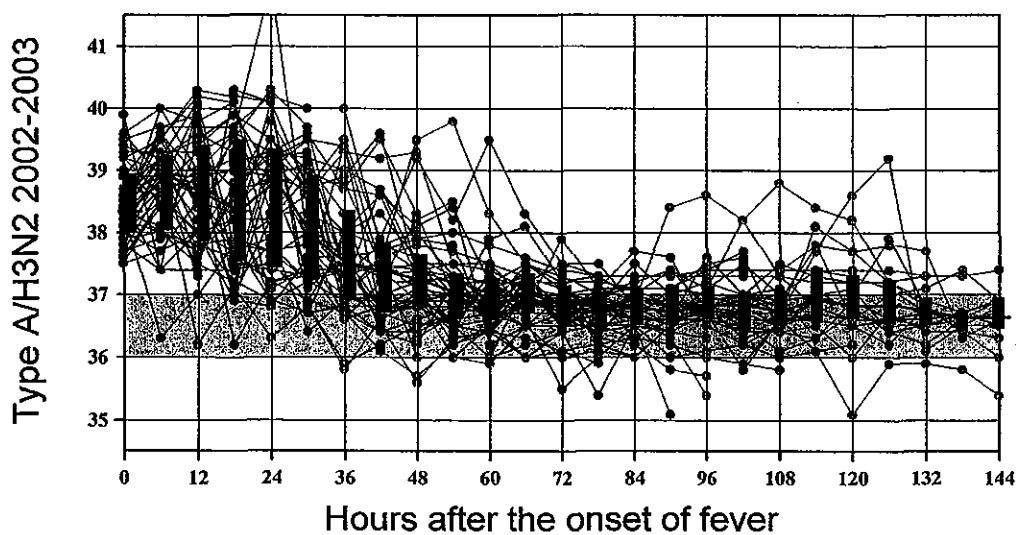
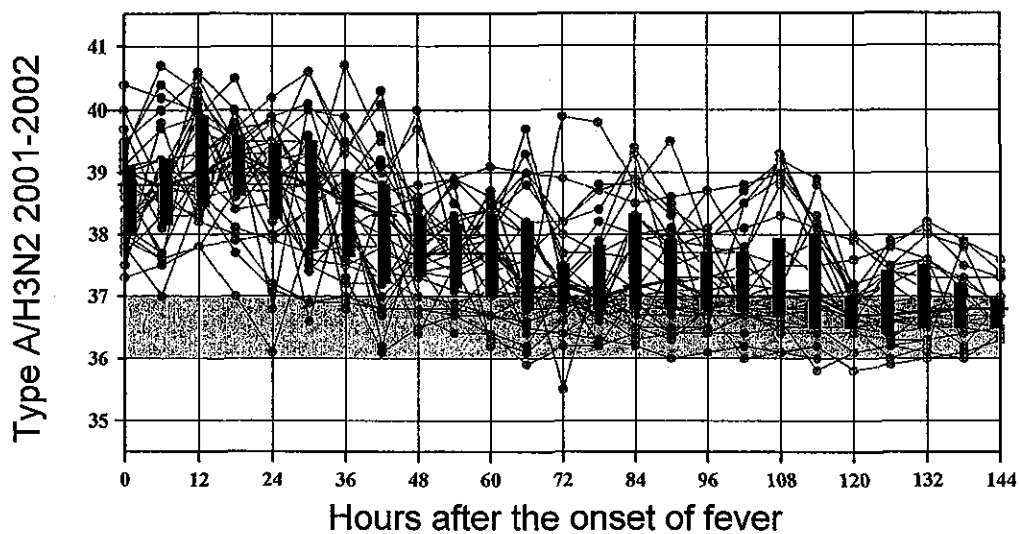


图 2

Cases are limited to children with 1 to 6 years of age.



3