

界のインフルエンザ予防に貢献してきた。有効で安全なワクチンであるという評価がある一方で、粘膜免疫、流行株との抗原性不一致、年齢や罹患歴など宿主因子による免疫原性の差異といった効果の限界も指摘される⁷⁾⁸⁾。これらの課題を克服するために開発が進む新しい製剤⁹⁾についても述べる。ただし、通常のインフルエンザに対する新製剤の評価がなされてこそはじめて、新型インフルエンザに応用されることが可能となるであろう。

2. 経鼻生ワクチン

2003年6月、米国で鼻内噴霧用の低温馴化三価弱毒生インフルエンザウイルスワクチン (live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccine: 商品名 FluMist[®], MedImmune社) が認可された。体温の高い下気道に侵入することなく鼻腔内で限局して増殖し、局所免疫が獲得されるとともに血中抗体も上昇する⁷⁾¹⁰⁾。有効性に関する報告^{9)11)~13)}を表5にまとめた。小児を対象に行った二重盲検プラセボ対照臨床試験では、インフルエンザA型(H3N2)およびB型に対し93%と高い有効率が報告された¹¹⁾。成人でもインフルエンザA型(H1, H3), B型に対して85%の有効率を示した¹³⁾。また、ワクチン株(A/Wuhan/359/95)と流行ウイルス株(A/Sydney/05/97)が一致しなかった場合も、80%以上の予防効果を示した¹²⁾。

副反応として、弱毒インフルエンザ株感染に伴う軽度の感冒様症状(呼吸器症状や発熱)がある¹⁰⁾¹⁴⁾。なお、5歳未満児では投与後の喘鳴の出現率がプラセボ群に比べて高率であったため認可されなかった。米国において経鼻生ワクチンは、5~49歳の健常小児・成人の予防接種の選択肢の一つとして位置づけられる。インフルエンザが重症化しやすいハイリスクグループ(慢性疾患を有する者、免疫不全患者、高齢者など)に対しては、従来の不活化ワクチンを推奨している。重度な免疫不全宿主の家族や接触者に対しても、被接種者からのウイルス株排出の可能性のあることから不活化ワクチンの使用が望ましいとされる(表6)¹⁰⁾。

3. 経鼻不活化ワクチン

気道粘膜の局所免疫を獲得させるために不活

化ワクチンを経鼻投与する方法があり、すでに1970年代から試みられていた。しかし、注射に比べて血清抗体の獲得は弱く、免疫原性を高めるためにアジュバントの添加が行われた。スイスでは大腸菌易熱性毒素(LT)を添加した経鼻不活化ワクチンを2000~2001年流行シーズンに実際に導入した。しかしその後、被接種者における顔面神経麻痺発症のリスクが対照群より19倍高いと報告され、使用が中止された¹⁵⁾。現在も開発研究は進行中であり、有効かつ安全な経鼻不活化ワクチンの実用化にも期待したい。

文 献

- 1) WHO. Responding to the avian influenza pandemic threat—Recommended strategic actions. Geneva; WHO: 2005. (WHO/CDS/CSR/GIP/2005.8).
- 2) WHO. Vaccine research and development: current status. November 2005. Available from: URL: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/vaccineresearch2005_11_3/en/.
- 3) WHO. Availability of new H5N1 prototype strain for influenza pandemic vaccine development. March 2006. Available from: URL: http://www.who.int/entity/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avianinfluenzastraains2006/en/index.html.
- 4) WHO. Strengthening pandemic-influenza preparedness and response, including application of the IHR (2005). Report by the Secretariat. 24 April 2006. Available from: URL: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_4-en.pdf.
- 5) WHO. H5N1 avian influenza: first steps towards development of a human vaccine. Wkly Epidemiol Rec 2005; 80: 277.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金特別研究事業・高病原性トリインフルエンザウイルス対策の調査研究班, 平成16年度総括・分担研究報告書, 2005.
- 7) Kemble G, Greenbert H. Novel generations of influenza vaccines. Vaccine 2003; 21: 1789.
- 8) 中野貴司. 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの効果. 小児科 2004; 45: 1537.
- 9) 中野貴司. 弱毒生ワクチンと経鼻不活化ワクチン~欧米における新しいインフルエンザワクチン. 日本医師会雑誌 2006; 134: 1939.

- 10) Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, et al. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. *MMWR Recomm Rep* 2003 ; 52 : 1.
- 11) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1405.
- 12) Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr* 2000 ; 136 : 168.
- 13) Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et al. Evaluation of trivalent live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999 ; 18 : 899.
- 14) Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, type A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. *Vaccine* 2001 ; 19 : 2221.
- 15) Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 896.

* * *

特集・ワクチンの今日の問題点

5. インフルエンザワクチン

国立病院機構三重病院国際保健医療研究室長

中野 貴司

化学療法の領域 (2006年9月号) 別刷

ANTIBIOTICS & CHEMOTHERAPY Vol.22, No.9, 53 ~ 58 (2006)

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目
3番1号 TKi ビル
電話 03(3265)7681(代) FAX03 (3265) 8369

(株) 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目
1番5号淡路町ビル21
電話 06(6202)7280(代) FAX06(6202)5295

5. インフルエンザワクチン

中野 貴司*

わが国で使用されている不活化インフルエンザワクチンの有効性について、これまでに報告された研究結果をもとに概説した。高齢者に対しては、死亡予防 80%, 罹患予防 30 ~ 50%で米国のデータとほぼ一致していた。小児に対しては、統計学的に有意差をもって罹患予防効果があったが、有効率は 30%前後であった。乳児に対する効果については、未だ結論は得られていない。副反応は高齢者, 成人, 小児とも概ね軽微であり、インフルエンザ罹患予防が必要な者, 重症化の可能性があるハイリスク者には接種を勧めたい。

Key Words : インフルエンザ/ワクチン/予防効果/副反応

I わが国におけるインフルエンザワクチンの歴史

当初、わが国では「小児が集団で生活する学校などはインフルエンザ感染増幅の場所となり、そこからさらに地域社会に感染が拡大する」という考え方により、小学生と中学生に対する集団接種が計画された。1962年より勧奨接種となり、1976年からは予防接種法に定められて実施された¹⁾。

その後、学童への集団接種を行っても流行阻止はあまり期待できない、インフルエンザワクチンそのものの有効性が他のワクチンと比較して低いなどの論議もあり、1987年8月の厚生省通知「インフルエンザ予防接種の取扱いについて」により、予防接種法の枠内で実施はするが集団防衛の立場ではなく個人(学童においては保護者)の意志に基づいた接種という考え方に変更された。集団接種により高い接種率を維持していた頃から流行を制御できていなかったことに対する世論の批判もありその後接種率は低迷し、1994年の法改正により予防接種法からは外れ、任意接種のワクチンとして位置づけられた。

一方で、インフルエンザが重症化するのは高齢者や呼吸器疾患などを有するハイリスク者であり、諸外国ではこれら対象への予防接種が勧告される時代の流れの中で、個人防衛の観点から接種方式の見直しを求める意見も出された。さらに、1990年代後半から社会的にも注目を集めるようになった小児における重篤な合併症であるインフルエンザ脳症をワクチンにより予防できるのかどうかも関心事となった。

2001年11月に予防接種法の一部を改正する法律が公布施行され、高齢者においてインフルエンザは予防接種の対象疾病(二類)として位置づけられた。65歳以上の者、60歳以上65歳未満で基礎疾患を有し、基準を満たす者を接種対象とした。インフルエンザワクチンは高齢者の罹患や重症化予防に有効であり、個人予防の積み重ねとして社会全体の疾病予防につながると考え、法に基づいた接種としての普及促進を目指した。ただし、従来からの予防接種法に基づく一類疾病(麻疹、ポリオ、百日咳など)と異なり、二類疾病と規定されたインフルエンザでは個人予防の目的に重点が置かれ、努力義務(予防接種を受けるように努め

Influenza vaccine

* Takashi Nakano 国立病院機構三重病院国際保健医療研究室長

(1411) 53

特集◎ ワクチンの今日的問題点

ること)は課せられていない。

Ⅱ 高齢者におけるインフルエンザワクチンの効果～わが国と米国の研究結果はほぼ一致している

2001年11月の高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の法制化は、下記の研究データに基づく^{2, 3)}。新潟県、名古屋市、大阪府、福岡県、三重県の老人福祉施設・病院に入所(入院)している65歳以上の高齢者で、接種希望者と接種を希望しなかった者のうち調査への協力を同意した者を対象として全国多施設共同研究が行われた。ワクチンの接種回数は、流行シーズン前に1回である。比較的大きなインフルエンザ流行があった1998/99シーズンを検討した結果、65歳以上の施設入所者の場合、予防接種を受けることにより、死亡のリスクを0.2以下(有効率80%以上)、発病のリスクを0.45～0.66(有効率34～55%)に減らすことができた。インフルエンザワクチン接種により、高齢者の罹患や死亡を有意に減少させることができたという結果である。接種後48時間以内の副反応については、37.5℃以上の発熱(0.8%)、発疹(0.2%)、接種局所の発赤(13.3%)、腫脹(4.5%)、痛み(2.3%)などが観察されたが、頻度や程度とも軽微であり重篤な副反応は認められなかった(表1)。

海外でも、不活化インフルエンザ1回接種による高齢者への効果は数多く報告されている。米国における最新の要約⁴⁾では、病弱な65歳以上高齢者(frail elderly persons)に対する罹患予防効果は30～40%でわが国の結果とほぼ一致する。死亡を防ぐことができる割合も80%で本邦と同一

であり、入院回避については50～60%の有効率としている。1982～83年のインフルエンザ流行に際してミシガン州のある地域では、ワクチンを接種していなかった老健施設では、接種していた施設と比べて4倍の死者があった。米国では、50歳以上の者に対しては不活化インフルエンザワクチンの接種が勧告されている⁵⁾。

Ⅲ 小児に対するインフルエンザワクチンの効果と副反応

平成11年度厚生労働科学研究(新興・再興感染症研究事業)「幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性、安全性に関する基礎的研究」⁶⁾により多施設研究プロトコルを確立し、平成12～14年度「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」^{6～8)}が、全国の小児科医療機関による共同研究として実施された。流行シーズン前に6歳未満児をワクチン接種群(接種希望者)と非接種群(接種者1名毎に、以降の連続した受診患児)にエントリーし、接種群には規定量のワクチンを原則4週間間隔で2回接種した。エントリー時に、保護者記入用調査票により生下時体重、通園状況、家族や同胞数などを、医師記入調査票により基礎疾患の有無や長期投与薬剤などを両群とも基礎情報として収集した。副反応調査は、接種後48時間以内の全身および局所症状に関して、調査書式ハガキの返送により行った。発病調査については、当該シーズンのインフルエンザ流行が終息するまで児の症状(発熱、鼻汁、咳など)を調査書式ハガキにより毎週調査した。解析対象数は、平成12年度2,337例、13年度2,612例、14年度2,913例であった。

表1 インフルエンザワクチン接種後に観察された有害事象(日本, 65歳以上高齢者)

調査年と対象者数	全身反応(接種後48時間以内)		接種局所の反応(接種後48時間以内)		
	37.5℃以上の発熱	発疹	発赤	腫脹	疼痛
1997/98 (n = 983)	13 (1.3%)	0	122 (12.4%)	28 (2.8%)	13 (1.3%)
1998/99 (n = 1,086)	5 (0.5%)	0	96 (8.8%)	38 (3.5%)	25 (2.3%)
1999/2000 (n = 1,312)	10 (0.8%)	8 (0.6%)	231 (17.6%)	86 (6.6%)	40 (3.0%)
3シーズン計 (n = 3,381)	28 (0.8%)	8 (0.2%)	449 (13.3%)	152 (4.5%)	78 (2.3%)

(文献2, 3より引用)

表2 インフルエンザワクチン接種後に観察された有害事象 (日本, 6歳未満小児)

副反応の種類	頻度	
発熱 (接種後 48 時間以内)	37.5 °C 以上	2.7 ~ 4.6%
	38.0 °C 以上	1.3 ~ 2.8%
	39.0 °C 以上	0.2 ~ 1.4%
接種局所の症状 (接種後 48 時間以内)	発赤	10.6 ~ 18.9%
	硬結	7.6 ~ 12.0%
	腫脹	6.6 ~ 11.4%

(文献 6 ~ 8 より引用)

ワクチン接種後に観察された有害事象を表 2 に示した。接種後 48 時間以内に発熱を観察した例は、37.5 °C 以上 2.7 ~ 4.6%、38.0 °C 以上 1.3 ~ 2.8%、39.0 °C 以上 0.2 ~ 1.4%であった。接種局所の変化は、発赤 10.6 ~ 18.9%、硬結 7.6 ~ 12.0%、腫脹 6.6 ~ 11.4%であった。過去にインフルエンザワクチン接種歴のある児で局所症状の発現頻度が有意に高かったが、それぞれの症状はいずれも軽微であった。発熱の頻度が高齢者と比較すると高いが、もともと小児は発熱性疾患に罹患する頻度が高いためとも考えられる。

ワクチンによる発病阻止効果は、多変量解析によりワクチン接種のオッズ比を計算した。ワクチン接種によりインフルエンザ流行期における発熱リスクは 0.7 台 (調整オッズ比 0.75 ~ 0.78) に減少し、統計学的有意差があった。すなわち、ワクチン非接種群を 1 とすると接種群ではインフルエンザの罹患が 0.7 台に減少しており、ワクチンの有効率は 20 ~ 30% という結果であった。本研究においては、結果指標としてインフルエンザ最流行期の発熱が用いられており、評価に用いた「インフルエンザ様疾患」には「冬季の非インフルエンザ性発熱疾患」が含まれ、得られた結果はワクチンによる発病防止効果を過小評価している可能性がある (すなわち有効率はもっと高いかもしれない) としている。

IV 米国の小児に対するインフルエンザワクチン接種の考え方と実際⁴⁾

2004 年以降米国では、6 カ月以上 2 歳未満の小

表3 不活化インフルエンザワクチン接種が勧告される対象者 (米国)

• 50 歳以上の成人, 高齢者
• 6 カ月以上, 2 歳未満の小児
• 介護を受ける長期入所者
• 妊婦
• 6 カ月から 18 歳までのアスピリン常用内服者 (インフルエンザ罹患による Reye 症候群のリスクを回避するため)
• 慢性疾患を有する生後 6 カ月以上の者
• 医療関係者や介護に従事する者 (インフルエンザが重症化するハイリスク者への伝播を防ぐため)

(文献 4 より引用)

児に対する不活化インフルエンザワクチンの接種が勧告されている。この年齢では、インフルエンザに罹患すると入院しなければならないリスクが増大するという理由による。米国で現在接種が勧告される対象者 (小児以外も含めて) を表 3 に示した。小児では、6 カ月から 18 歳までのアスピリン常用内服者はインフルエンザ罹患による Reye 症候群のリスクを回避するために接種が勧告されている。生後 6 カ月以上で慢性疾患を有する場合も接種が勧告される。慢性疾患の内容としては呼吸器疾患 (例: 喘息, 肺気腫, 慢性気管支炎), 心循環器疾患 (例: うっ血性心不全), 代謝性疾患 (例: 糖尿病), 腎機能障害, 血液疾患 (例: 鎌状赤血球症), 免疫不全宿主 (例: HIV [human immunodeficiency virus] 感染者), 呼吸機能や気道分泌物異常と関連する疾患などがあげられている。

(1413) 55

V 乳児に対してインフルエンザワクチンは有効か？

1歳未満乳児における接種後の抗体獲得に関するわが国の研究では、抗体上昇良好という報告と不良という報告がある。酒井ら⁹⁾は、1999/2000シーズンに6カ月以上1歳未満の健常乳児8名に規定量の0.1mLを4週間隔で2回接種し、接種前と2回目接種3週間後の血清HI (hemagglutination inhibition)抗体価を検討した。接種前抗体価陰性者のうちAH1:7/8例(87.5%)、AH3:6/6例(100%)、B:6/8例(75%)が、接種後に防御レベル(当時の測定法で128倍)以上の抗体価を獲得した。接種前にAH3抗体価陽性であった2例における2回接種後の抗体価は、4,096倍→8,192倍、128倍→32倍という推移であった。一方山本ら¹⁰⁾は、2000/01シーズンに生後5カ月から10カ月の健常乳児50名に規定量の0.1mLを14～48日間隔で2回接種し、2回目接種14～41日後の

血清HI抗体価を検討した。その結果、防御レベル以上と考えられる40倍以上のHI抗体価を保有した児は、AH1:28/50例(56%)、AH3:12/50例(24%)、B:24/50例(48%)であった。本研究では接種前抗体価は検討されていないが、接種後抗体価の陽性率は低い。

1歳未満乳児における罹患予防効果検討の結果は以下のごとくである。平成12～14年度厚生科学研究⁶⁻⁸⁾では、1歳未満乳児と1歳以上6歳未満小児で年齢別検討が行われた。1歳以上の小児では、調整オッズ比は平成12年度0.72、平成13年度0.76、平成14年度0.74で、各年度ともワクチン接種により有意にインフルエンザ流行期における発熱リスクが減少していた。1歳未満乳児の調整オッズ比は、平成12年度1.45、平成13年度0.71、平成14年度1.84で有意な結果は得られなかった。研究に登録された1歳未満乳児は少数であるため結論には至らないが、乳児における発病防止効果が乏しい可能性が指摘された。

表4 不活化インフルエンザワクチン接種によるインフルエンザ流行期の発熱に対する予防効果の年齢階級別比較(2002/03シーズン厚生労働科学研究)

年齢区分と検討対象	調整オッズ比(95%信頼区間)	p値	有効率(95%信頼区間)
1歳未満 (非接種173, 接種24)	1.84(0.81～4.19)	0.145	～
1歳以上2歳未満 (非接種363, 接種226)	0.99(0.72～1.36)	0.966	～
2歳以上3歳未満 (非接種264, 接種344)	0.61(0.44～0.84)	0.002	39%(16～56%)
3歳以上4歳未満 (非接種222, 接種365)	0.60(0.43～0.84)	0.003	40%(16～57%)
4歳以上5歳未満 (非接種191, 接種311)	0.72(0.50～1.03)	0.071	～
5歳以上6歳未満 (非接種188, 接種242)	0.80(0.55～1.16)	0.24	～
2歳以上6歳未満 (非接種865, 接種1,262)	0.67(0.56～0.79)	0.000	33%(21～44%)
6歳未満小児(全対象) (非接種1,401, 接種1,512)	0.76(0.66～0.88)	0.000	24%(12～34%)

(文献11より引用)

表5 不活化インフルエンザワクチンの予防効果について(日本, 米国の報告より)

対象者	国名	指標	有効率
高齢者	日本	死亡回避	80%
		罹患予防	34～55%
高齢者	米国	死亡回避	80%
		入院回避	50～60%
		罹患予防	30～40%
65歳未満健全成人	米国	罹患予防	70～90%
小児	日本	罹患予防	30%前後

(文献2, 4～8より引用)

表6 現行の不活化インフルエンザワクチンが抱える課題

1. インフルエンザ野外株の抗原変異に対応できるか。
例) 流行株とワクチン株の抗原性が一致しなかった場合, 予防効果に乏しい。
2. 気道における粘膜免疫を誘導できるか。
例) 血清 HI 抗体が高くても, 罹患の予防ができない場合がある。
3. 免疫学的プライミング効果は十分か。
例) 過去に既往のない乳幼児においては, ワクチンの免疫原性が低い可能性がある。

上記の平成14年度研究に登録された6歳未満小児2,913名(接種者1,512名, 非接種者1,401名)を年齢階級別に分類して, ワクチンによる発病阻止効果(インフルエンザ流行期における発熱の有無)を解析した結果が報告された¹¹⁾。表4にその結果を示す。2歳以上の小児における調整オッズ比は0.67(95%信頼区間0.56～0.79, p値0.000)となりワクチン有効率33%で, 6歳未満児全体の調整オッズ比0.76(95%信頼区間0.66～0.88, p値0.000), ワクチン有効率24%よりも効果があるという結果であった。しかしその一方, 1歳未満児や1歳以上2歳未満の児ではワクチン接種による有効性は検出されなかった。

Ⅵ インフルエンザワクチンの今後

現在わが国で使用されている不活化インフルエンザワクチンは, 感染防御能を誘導する主たる抗原である赤血球凝集素(ヘマグルチニン Hemagglutinin: HA) 蛋白が主成分である。エーテル処理により, 副反応に関与するとされるウイルス粒子の脂質分画を除去し精製した製剤で, 1972年か

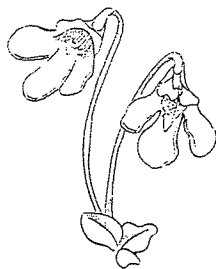
ら用いられている¹¹⁾。副反応の頻度や程度は, 高齢者, 成人, 小児のいずれにおいても軽微である。


有効性については, これまでに述べた研究結果が示すように有意差をもってインフルエンザ罹患を防ぐことは明らかである。ただし年齢による差があり, 最も有効率が高いのは働き盛りの健全成人(70～90%, 米国データ)¹²⁾である。高齢者ではやや劣り30～50%台とされる。小児においても30%前後の罹患予防効果があるが, わが国の乳児に対する有効性については未だ結論が得られていない(表5)。

現行のインフルエンザワクチンが抱える課題を表6に示した。これらを克服するために経鼻不活化ワクチンや生ワクチンが開発され, 海外ではすでに認可されている¹²⁻¹⁶⁾。ただし, これら新しいワクチンにおいても検討課題は残されている。人類にとって大いなる脅威であるインフルエンザに対する唯一の特異的予防手段はワクチンである。基礎および臨床研究が今後もさらに発展することを祈りたい。

文 献

- 1) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美: インフルエンザ, “予防接種の手びき(第9版)”. 近代出版, 東京, 2003, p215-233
- 2) 平成9-11年度厚生科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「インフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷齊)
- 3) 神谷齊: インフルエンザワクチン予防接種の問題点と今後の課題. 日本臨床 58 : 2192-2197, 2000
- 4) CDC : Chapter16 ; Influenza. “National Immunization Program Pink Book 9th ed”. CDC, Atlanta. 2006. p233-253 (<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/flu.pdf>)
- 5) 平成11年度厚生科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「幼児等に対するインフルエンザワクチンの有効性, 安全性に関する基礎的研究」(主任研究者: 廣田良夫)
- 6) 平成12年度厚生科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷齊)
- 7) 平成13年度厚生科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 神谷齊)
- 8) 平成14年度厚生科学研究(新興, 再興感染症研究事業) 報告書: 「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」(主任研究者: 加地正郎)
- 9) 酒井好幸, 堤裕幸, 関公平ほか: 乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチン接種の試み. 日児誌 104 : 1035-1036, 2000
- 10) 山本淳, 内海裕美, 高橋菜穂子: 0歳児を対象にしたインフルエンザワクチン接種における抗体獲得について. 日児誌 105 : 990-991, 2001
- 11) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, et al. : Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. Vaccine 24 : 957-963, 2006
- 12) Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al. : The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N Engl J Med 338 : 1405-1412, 1998
- 13) Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, et al. : Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. J Pediatr 136 : 168-175, 2000
- 14) Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, et al. : Evaluation of trivalent live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. Vaccine 18 : 899-906, 1999
- 15) Mutsch M, Zhou W, Rhodes PR, et al. : Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's Palsy in Switzerland. N Engl J Med 350 : 896-903, 2004
- 16) 中野貴司: 弱毒生ワクチンと経鼻不活化ワクチン～欧米における新しいインフルエンザワクチン. 日本医師会雑誌 134 : 1939, 2006



 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900(代表)

【禁 無断転載・複製】

インフルエンザワクチンの効果と適応

1) 小児

中野貴司

なかの たかし：独立行政法人国立病院機構 三重病院臨床研究部 国際保健医療研究室

● はじめに

成人の大多数は、インフルエンザの感染既往を有する。抗原性が不安定なウイルスであるが、新型ウイルスの出現 (antigenic shift) は別として、少々の抗原変異 (antigenic drift) に対しては免疫学的メモリーの点である程度の交差免疫が期待できる。しかし小児では、成人と状況が異なる。インフルエンザ罹患歴がなく基礎免疫を有しない、かつ免疫機構の未成熟な年少児に対して、現行の不活化インフルエンザワクチンで十分なプライミング効果を期待できるのかどうかしばしば議論となる¹⁾。

また小児、とくに年少児ではインフルエンザ重症化や合併症の頻度が高い。肺炎、中耳炎、熱性けいれん、さらには重篤なインフルエンザ脳症などが問題となる。小児へのワクチン適応を論ずる際には、罹患した場合の重篤度と予防接種により期待できる効果の双方を考慮する必要がある。

● 小児とインフルエンザワクチン

かつてわが国では「学校は感染増幅の場」という考えに基づき、小中学生を対象にしたインフルエンザワクチン集団接種 (1962 年より勧奨接種、1976 年からは予防接種法に基づく) が行われていた²⁾。しかしその後、学童集団接種は地域流行防止に役立たない、ワクチンの有効性が低いなどの論議もあり、1987 年厚生省通知に

より、接種の判断は「個人 (保護者) の意思」に委ねられた。その後の接種率は低迷し、1994 年の法改正で予防接種法から外れ、任意接種のワクチンとなった。

一方欧米では、インフルエンザ重症化のハイリスク者、すなわち高齢者や基礎疾患を有する者、小児へのワクチン接種が勧告されるようになった。個人防衛の観点から小児をどう扱うべきか、わが国ではさまざまな立場の意見がある。また、小児期のインフルエンザ合併症である「インフルエンザ脳症」が、1990 年代後半から社会的注目を集めるようになった。死亡や後遺症につながる本病態を、ワクチンにより予防することができるのかどうかも関心事となった。さらに、小中学校での集団接種を再評価する報告³⁾もなされた。

● 小児におけるインフルエンザの疾病負担

小児がインフルエンザに罹患すると、高熱が長期間持続し、肺炎・気管支炎・中耳炎など呼吸器系合併症の頻度が高い。熱性けいれんも起こしやすく、インフルエンザ流行期は地域における救急車出動や一次・二次医療機関への受診者が急増する。身体的弱者である小児は、高齢者と並んでもっともインフルエンザによる疾病負担が大きい。

米国では、2004 年に 6 ヶ月以上 2 歳未満の小児に対して不活化インフルエンザワクチンの接

種が勧告された。本年齢層はインフルエンザに罹患すると、合併症などにより入院のリスクが増大するというのが理由であった⁴⁾。2006年になり、対象は6ヵ月以上5歳未満にまで拡大された⁵⁾。米国予防接種諮問委員会 (Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP)はこの理由について、「インフルエンザ流行期に医療機関の受診が増える年齢層だから」としている。

現在米国では、アスピリン常用内服児や慢性疾患を有する小児も接種勧告の対象である。前者はインフルエンザ罹患によるライ症候群のリスクを回避するため、後者は基礎疾患によるインフルエンザの重症化、あるいはインフルエンザによる基礎疾患の増悪を防ぐためである。接種勧告対象小児を、まとめて表1に示した。5歳未満小児の家族や保育施設勤務者は、小児に感染を媒介することを防ぐ目的で接種勧告対象となっている。

● 小児におけるインフルエンザワクチンの効果と副反応

3年間の全国共同研究、厚生労働科学研究「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」⁶⁾の結果を紹介する。流行シーズン前に6歳未満児をワクチン接種群と非接種群にエンリーし、接種群には規定量のワクチンを4週間間隔で2回接種した。インフルエンザ流行が終息するまで、児の症状(発熱、鼻汁、咳など)を毎週ハガキ返送により調査し、接種群と非接種群を比較検討した。解析対象数は、平成12年度2,337例、13年度2,612例、14年度2,913例であった。

多変量解析により、ワクチンによる発病阻止効果を検討した。ワクチン接種群では、インフルエンザ流行期における発熱リスクが0.7台(調整オッズ比0.75~0.78)へ有意に減少していた。すなわち、ワクチンの有効率は22~25%という結果であった。インフルエンザ流行期における発熱を結果指標として用いたため、「冬季の非インフルエンザ性発熱疾患」が含まれているかもしれない、本研究の結果はワクチンによる発

表1 米國小児における不活化インフルエンザワクチンの接種勧告対象(文献5より)

- ・6ヵ月以上、5歳未満の小児
- ・6ヵ月以上19歳未満のアスピリン常用内服者
- ・慢性疾患を有する生後6ヵ月以上の者
 - 例) 呼吸器疾患(喘息、肺気腫、慢性気管支炎など)
 - 心循環器疾患(うっ血性心不全など)
 - 代謝性疾患(糖尿病など)
 - 腎機能障害(透析者、慢性腎炎など)
 - 血液疾患(鎌状赤血球症など)
 - 免疫不全宿主(HIV感染者など)
 - 呼吸機能や気道分泌物異常と関連する疾患を有する小児
- ・5歳未満小児の家族、保育施設勤務者(接種対象そのものは成人)
 - インフルエンザ罹患のハイリスク集団である小児への感染を防止するために接種が勧告されている

病防止効果を過小評価し、有効率はもっと高い可能性もあるとしている。

全身および局所副反応についても、ハガキ返送により調査した。接種後48時間以内の発熱が、37.5°C以上2.7~4.6%、38.0°C以上1.3~2.8%、39.0°C以上0.2~1.4%であった。接種局所の変化は、発赤10.6~18.9%、硬結7.6~12.0%、腫脹6.6~11.4%で、いずれも軽微であった。発熱の頻度が高齢者⁷⁾と比較して高いが、もともと小児は発熱性疾患に罹患する頻度が高いためとも考えられた。

● 乳児に対するワクチンの効果

厚生労働科学研究班の結果⁶⁾について、年齢別検討が行われた。1歳以上の小児では、各年度ともワクチン接種によりインフルエンザ流行期における発熱リスクが有意に減少していたが、1歳未満児では有意差がなかった。登録された1歳未満児は少数であり最終結論には至れないが、乳児における発病防止効果が乏しい可能性が指摘された。

平成14(2002)年度研究登録者に対する年齢階級別の解析⁸⁾でも、2歳以上の小児におけるワクチン有効率は33%であったのに対して、1歳未満児や1歳児ではワクチン接種による有効性が検出されなかった。

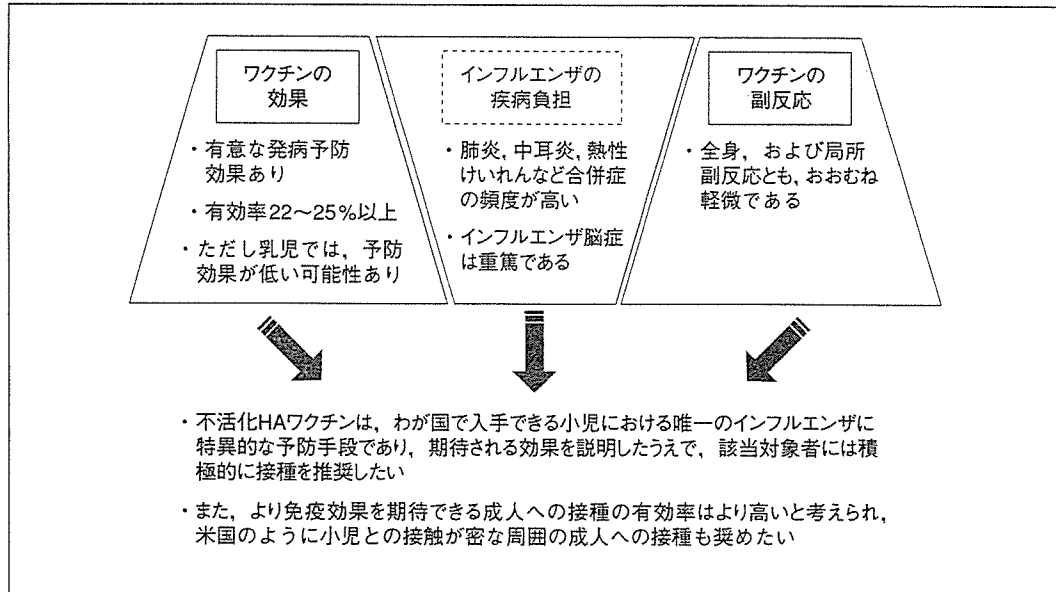


図 1 小児におけるインフルエンザワクチンの効果と適応

● おわりに

わが国の不活化インフルエンザ HA ワクチンの 6 歳未満小児に対する有効率（発病の阻止）は、30%前後と考えられる。十分に満足できる数値ではないが、接種群では有意差をもって発病予防効果が認められた。しかし乳児など低年齢児では、十分な効果を期待できない可能性がある。副反応は、全身・局所反応ともおおむね軽微である。総合的に判断して、インフルエンザ罹患予防が必要な者、重症化の可能性があるハイリスク者には接種を勧めたい（図 1）。

文献

1) 中野貴司. 小児科 2004 ; 45 : 1537-42.

- 2) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. In : 予防接種の手びき. 第 9 版. 東京 : 近代出版 ; 2003. p.215-33.
- 3) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. N Engl J Med 2001 ; 344 : 889-96.
- 4) CDC. In : National Immunization Program Pink Book. 9th ed. Atlanta : CDC ; 2006. p.233-53.
- 5) Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. MMWR Recomm Rep 2006 ; 55 (RR-10) : 1-42.
- 6) 平成 12-14 年度厚生労働科学研究（新興、再興感染症研究事業）報告書. 乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究.（主任研究者：神谷齊（12, 13 年度），加地正郎（14 年度））
- 7) 平成 9-11 年度厚生科学研究（新興、再興感染症研究事業）報告書. インフルエンザワクチンの効果に関する研究.（主任研究者：神谷齊）
- 8) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Vaccine 2006 ; 24 : 957-63.

26 髄膜炎菌

1. 臨床症状

その菌名が示すように、重症細菌感染症である急性化膿性髄膜炎を発症する。悪寒、発熱、頭痛、傾眠傾向、意識障害、易刺激性、頸部硬直などが主要症状である。発疹を認める頻度が高く、斑状疹、斑状丘状疹、紫斑などが出現する。

劇症型が約 10～20% 存在する。紫斑の急激な拡大と血圧低下、多臓器不全をきたす。剖検所見で急性副腎出血 (Waterhouse-Friderichsen 症候群) がみられることがある。病態は重篤な敗血症であり、髄膜炎を伴わない場合もある。劇症型の予後は最も不良で、致死率は 50% に及ぶ。

肺炎を発症する患者が 10% 程度ある。喀痰から菌が分離されないことも多い。ほかに関節炎、心筋炎、心内膜炎、心外膜炎、結膜炎、眼内炎、咽頭炎、尿道炎、子宮頸管炎なども報告されている。米国における臨床病型を図 1 に示した。

神経学的後遺症として聴力障害、言語障害、知能障害、麻痺、てんかんなどがあり、壊疽により四肢の変形や瘢痕をきたす場合もある。

2. 病 因

グラム陰性双球菌である髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis* は、被膜多糖体 (capsular polysaccharide) の免疫化学性により 13 以上の群に分類される。ヒトにおける感染症の起因菌として問題となるのは、A, B, C, Y, W135 である。

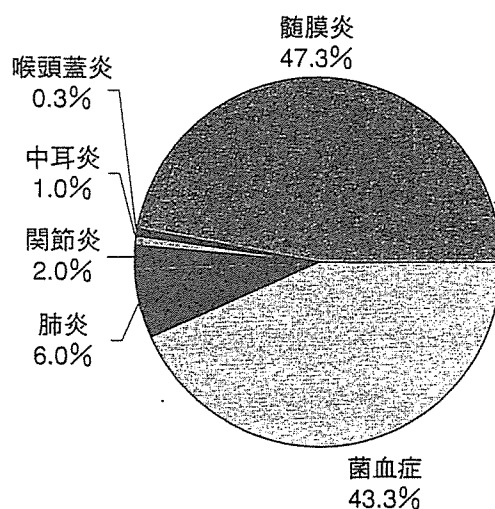


図1 髄膜炎菌感染症による臨床病型(米国; 1992~1996年)

(Centers for Disease Control: Chapter 18; Meningococcal Disease in National Immunisation Program Pink Book 8th ed, Atlanta: CDC; 30 January 2004 <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/mening.pdf> より作図)

3. 疫学

(1) 発生状況

髄膜炎菌には地域や季節流行性がある。表1に2004~2005年シーズンのおもな流行状況を示した。アフリカ大陸、特にサハラ砂漠周辺のいわゆる「髄膜炎ベルト (meningitis belt)」地域(西アフリカのモーリタニアから東アフリカのエチオピアにいたる地域, 図2)では、100年以上にわたって季節的流行が継続しており、A群の頻度が高い。大流行時の年間罹患率は、人口10万人当たり1,000以上にもなる。

欧米においても、毎年相当数の患者が報告される。最も罹患率の高い年齢層は1歳未満乳児である。幼児、学童と年齢を経て罹患率は減少するが、10歳代後半で再増加する。欧米ではA群菌が分離されることは少なく、B群、C群がおもな起因菌である。米国では、1990年代後半にY群菌による患者が急増し、肺炎の合併が目立った。

W135群は新興感染症として注目される。メッカ巡礼に、アフリカ髄膜炎ベルト地域からも多くのイスラム教徒たちが集まる。巡礼者の中か

表1 おもな髄膜炎流行状況(2004～2005年シーズン)

	おもな流行時期	患者数	死亡数	おもな血清群
アフリカ髄膜炎ベルト				
スーダン(North Darfur)	3月14日～25日	71	5	W135
スーダン(その他の州)	1月28日～2月14日	311		A
チャド(チャド北部難民 キャンプ)	1月6日～31日	19	1	W135
チャド(その他の州)	1月1日～3月16日	387	53	A
ブルキナファソ	1月～2月	1,352	297	A
その他の地域				
インド	3月29日～7月1日	441	60	A
中国	11月～1月	546	16	A, C
中国	2月	424	43	
フィリピン	10月1日～2月2日	107	33	A

参考：Epidemic and Pandemic Alert and Response, WHO：Meningococcal disease
http://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/
 Public Health Agency of Canada：International Reports of Meningitis(2005)
http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/men2005_e.html

ら W135 群菌による死亡例が報告されたのは 1995 年であった。2000～2001 年のメッカ巡礼期間中、サウジアラビアで W135 群菌が流行した。そして巡礼者の母国へも感染が拡大し、2002 年ブルキナファソでは 1 万例以上の発症があった。二次感染例や感染源の特定できない患者がヨーロッパでも報告されている。

近年のわが国では発症頻度が低く(図 3)、馴染みの薄い疾患であるが、患者から分離された血清型を図 4 に示した。

(2) 感染源

患者や無症候性保菌者が感染源となる。

(3) 伝播様式

菌は鼻や咽頭など呼吸器粘膜に定着しており、おもに飛沫感染により伝播する。

感染源との密な接触により、感染リスクが増大する。保育園、大学の寮、軍隊など多人数が半閉鎖空間で生活する環境では、しばしば流行が

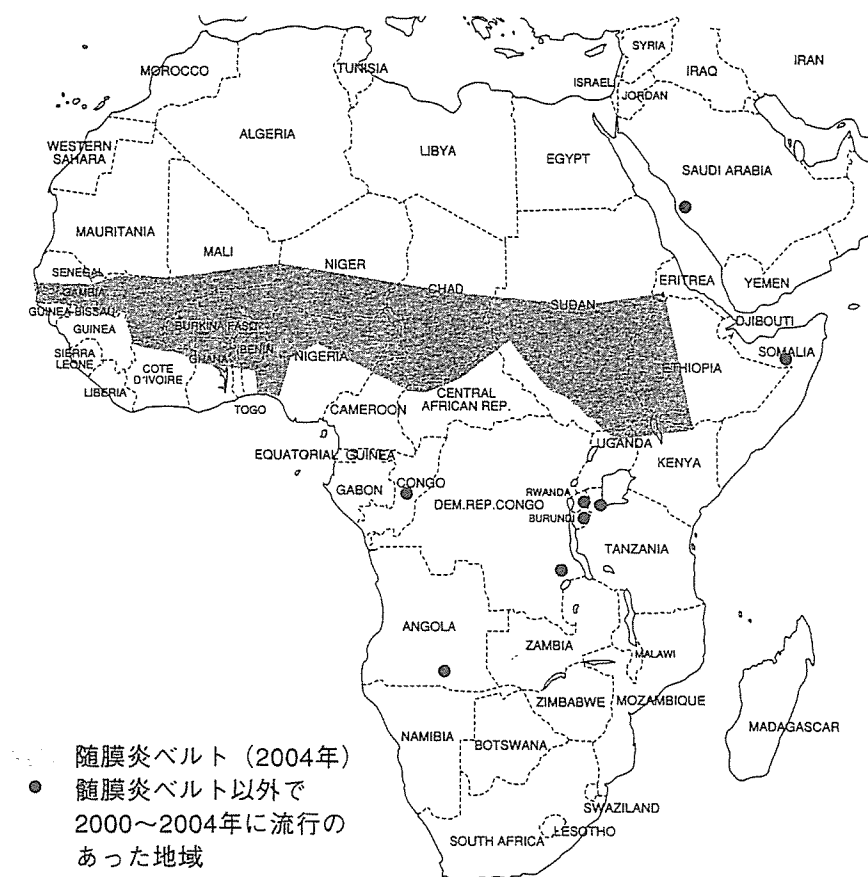


図2 アフリカ随膜炎ベルト

(Centers for Disease Control : Chapter 18 ; Meningococcal Disease in National Immunisation Program. Pink Book 8th ed, Atlanta : CDC ; 30 January 2004 <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/mening.pdf>)

みられる。

(4) 潜伏期

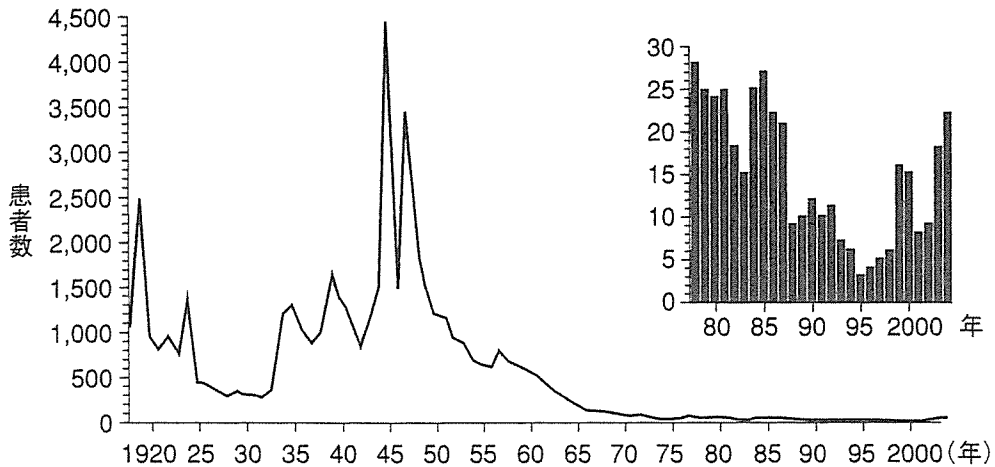
1～10日，多くは4日以内である。

(5) 伝染期間

患者は，有効な治療開始後24時間経過するまでは感染源となる。当該期間中，標準的予防策に加えて飛沫感染予防策が必要である。

4. 検査

血液培養，髄液培養から随膜炎菌を分離する。チョコレート寒天培地



1999年3月までは「伝染病統計」による流行性脳脊髄膜炎患者数
 1999年4月からは感染症発生動向調査（2005年1月6日現在報告数）

図3 わが国における髄膜炎菌性髄膜炎患者報告数の推移(1918～2004年)
 (「感染症の話：髄膜炎菌性髄膜炎」Infectious Diseases Weekly Report Japan 2005年
 第20週(5月16日～5月22日)：通巻第7巻第20号より引用 <http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2005/idwr2005-20.pdf>より作成)

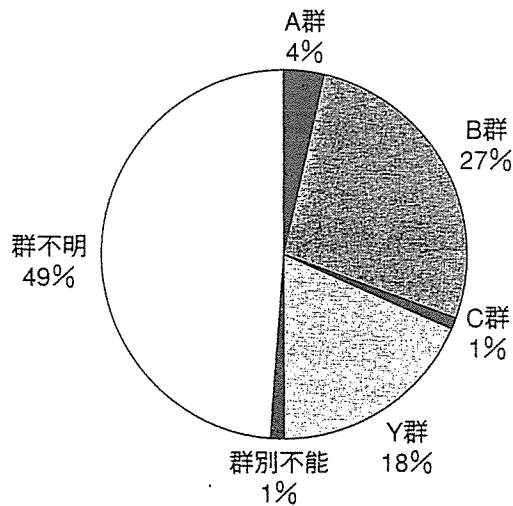


図4 わが国の髄膜炎菌感染症患者から分離された菌の血清群
 (1999年4月～2004年12月；82例)
 (「髄膜炎菌性髄膜炎 1999～2004」IASR Vol. 26, NO. 2 February 2005
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/26/300/tpc300-j.html>より作図)

や Mueller-Hinton 培地で、5～10%濃度炭酸ガス培養を行う。出血斑擦過検体、喀痰、関節液などから菌が分離できる場合もある。出血斑擦過検体、髄液、血液バッフィーコートグラム染色も有用である。

迅速診断法として、髄液検体を用いた抗原検出キットが市販されている(スライデックスメニンギートキット[®]、日本ビオメリュー(株)；A、B、C 群髄膜炎菌、Hib、肺炎球菌診断用)。特定の施設では、臨床検体から群別 PCR 法による検出も可能である。

5. 治療

一刻も早く抗菌薬による治療を開始する。ペニシリン感受性株による髄膜炎や敗血症の場合は、ペニシリン G 25 万単位/kg/日を分 4～6(4～6 時間ごと)静注投与する。1 日最大投与量は 1,200 万単位である。

ペニシリン耐性株(MIC>1.0 μg/ml)や低感受性株(MIC 0.1～1.0 μg/ml)も数%以上報告され、近年増加傾向である。耐性菌の場合は、セフトキシム(200 mg/kg/日、分 4)やセフトリアキソン(100 mg/kg/日、分 2)を用いる。これらの薬剤にも耐性の場合は、クロラムフェニコールが選択候補薬剤である。

重症感染症の場合でも、抗菌薬投与期間は 5～7 日間で十分とされている。

Waterhouse-Friderichsen 症候群に対してはステロイド剤を用いる。髄膜炎に対してステロイドを用いた場合の、難聴などの後遺症予後改善効果は確認されていない。重症病型に対しては、ヘパリン、プロテイン C の投与、血漿交換も考慮される。

結膜炎、咽頭炎、尿道炎、子宮頸管炎などに対しても全身的な抗菌薬投与が必要であり、局所治療のみでは重症感染症に進展する可能性がある。

二次感染予防のため、定着菌の除菌が必要である。リファンピシン 10 mg/kg/回(最大投与量 600 mg/回)を 12 時間ごとに 2 日間投与する。本治療は、通常ペニシリン化学療法終了時に追加されるが、第三世代セフェム(セフトキシム、セフトリアキソン)を用いて治療した場合には実

施する必要はない。

6. 予 防

1) ワクチン

わが国ではワクチンは認可されていないが、諸外国では多価ワクチンや結合型ワクチンが入手できる(表 2)。

ワクチンの免疫原性を評価する方法は、被膜多糖体に対する血清抗体測定(ELISA 法)と血清への補体添加による殺菌能測定がある。しかし、両者ともコマーシャルラボでは実施できない。髄膜炎感染症を予防できる閾値は未確定で、抗体価高値の血清でも殺菌能を認めない場合がある。

未認可ワクチンなので、万一健康被害が発生しても公的な保障制度は適用できないが、アフリカ髄膜炎ベルトなど流行地へ渡航する場合には接種が望ましい。2002 年のメッカ巡礼に際しては、4 価多糖体ワクチンを接種していることがビザ取得の条件と課せられた。米国の大学で入寮する際にも接種が勧告されることがある。近年は、中国やフィリピンでも流行が認められた(表 1)。

渡航者に対しては 1 回接種で対応する。流行地へ再渡航の場合、2～5 年で再接種を行う。

(1) 多糖体ワクチン

髄膜炎菌被膜多糖体を、凍結乾燥した製剤である。成人では、血清殺菌能は接種後 7～10 日で上昇し、2～4 週でピークとなり、その後漸減する。小児では、血清殺菌能や抗体の上昇は成人に比して不良であり、減衰も著しい。しかし、A 群菌に関しては乳児にも予防接種が有効であるという報告が多く、結合ワクチンではない細菌多糖体ワクチンとしてはユニークな特徴である。

2 価(A & C)、4 価(A, C, Y, W135)の多糖体ワクチンはこれまでにすでに数百万以上接種され、接種部位の疼痛と発赤が最も多い副反応である(最高 40%)が、程度は軽く 1～2 日で軽快する。軽度の発熱が、成人の 5%未満で認められる。喘鳴や蕁麻疹は百万接種当たり 1 例程度、アナフィラキシーの頻度はさらに低い。ギランバレー症候群や視神経炎、