

- 257, 2004
- 12) Saito S et al : Frequency of amantadine-resistant influenza A viruses during two seasons featuring cocirculation of H1N1 and H3N2. *J Clin Microbiol* **41** : 2164-2165, 2003
- 13) Suzuki H et al : Emergence of amantadine-resistant influenza A viruses ; Epidemiological study. *J Infect Chemother* **9** : 195-200, 2003
- 14) WHO global influenza program surveillance network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerg Infect Dis* **11** : 1515-1521, 2005
- 15) Barr IG et al : The emergence of adamantane resistance in influenza A (H1) viruses in Australia and regionally in 2006. *Antiviral Res* 2007
- 16) Sugaya N et al : Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin Infect Dis* **44** : 197-202, 2007
- 17) WHO : Use of influenza antivirals during 2003-2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance. *Weekly Epidemiol Rec* **17** : 156, 2005
- 18) Kiso M et al : Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir ; Descriptive study. *Lancet* **364** : 795-765, 2004
- 19) Hatakeyama S et al : Emergence of influenza B virus with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* **297** : 1435-1442, 2007
- 20) Le GM et al : Isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* **437** : 1108, 2005
- 21) Hayden FG, Douglas RG, Simons R : Enhancement of activity against influenza viruses by combinations of antiviral agents. *Antimicrob Agents Chemother* **18** : 536-541, 1980
- 22) Ilyushina NA et al : Combination chemotherapy, a potential strategy for reducing the emergence of drug-resistant influenza A variants. *Antiviral Research Epub*, Feb, 2006

* お知らせ *

第11回 乳幼児けいれん研究会
国際シンポジウム2008

会 期 : 2008年(平成20年)4月10日(木)~11日(金)
会 場 : ロイヤルオークホテル スパ&ガーデンズ(大津)
〒520-2143 滋賀県大津市萱野浦23番1号
会 長 : 竹内 義博(滋賀医科大学小児科)
主 題 : 熱性けいれんとその関連疾患
主 催 : 乳幼児けいれん研究会
事 務 局 : 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学小児科内
高野 知行
TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230
E-mail : iss2008@belle.shiga-med.ac.jp
URL : <http://www.iss-jpn.info/>



インフルエンザを取り巻く治療・予防の
現状と課題



Ⅲ. 海外でのインフルエンザ対策の 現状

Suzuki Hiroshi
鈴木 宏*

*新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染症医学講座公衆衛生学分野教授

はじめに

インフルエンザ対策として、これまでの例年の流行への対策に加え、高病原性トリインフルエンザからの新型インフルエンザ発生によるパンデミックへの対策がある。しかし、この分け方は便宜的であり、基本的にはインフルエンザ対策である。この2つの大きな違いは、流行の規模、致死率の違いからくるものであり、特に緊急を要し、世界中で新たな取り組みともなる新型インフルエンザ対策の迅速な整備が望まれている。両者の対策計画は、海外の先進国の大部分では十分であるが、開発途上国の対策の不十分さが問題となっている。特に問題点として、不十分なワクチンや抗ウイルス薬の供給がある。

世界的なインフルエンザ対策は、WHOの主導により行われてきた。特に新型インフルエンザ発生を懸念し、1946年に世界に4つの協力センターを設立した¹⁾。その後、現在ではFluNetとして世界100カ所以上の国ごとのナショナルセンターを加え、各国での診断技術の確立によるグローバル・インフルエンザ・サーベイランス網の構築により、的確なワクチン株の選定、抗ウイルス薬の適正使用が推進されてきた。

例年のインフルエンザ対策

グローバルには、流行と気候との関連から、四季を有し冬期間にインフルエンザが流行する温帯と、年間を通して流行し、時には雨季に流行をもつ熱帯、亜熱帯の大きく2つに分けられる。日本、欧米が含まれる

温帯における対策は、日本とほぼ同じである。一方、熱帯、亜熱帯でのインフルエンザ対策は、本疾患の保健・医療における位置づけや重要性が把握されていないことから、ないがしろにされてきた。しかし、高病原性トリインフルエンザの流行がこれらの国でのみ発生し、新型インフルエンザへの危険もあり、これをきっかけとして例年のインフルエンザにおける対策の重要性への認識が高まってきている。

1. 予 防

一般的な予防策に加え、ワクチンによる予防が最も重要な点である²⁾。ワクチン接種事業は、世界中でこの10年で倍増しているが、新型インフルエンザが懸念され、WHOが2000年にワクチン接種事業を推奨したことが大きい。なかでもカナダ、韓国、米国、日本では大きな伸びを示している³⁾。しかし、ワクチンを製造しているのは日本を含めて12カ国のみであり、生産量は最大で4.2億人分にすぎず、例年のワクチン接種事業をグローバルで普及させるには不十分である。最近の接種事業推進に対応して生産量が増加しつつあり、後で述べるパンデミック対策によるワクチン製造への土台ともなっている。

接種事業では、米国が先頭を走って接種対象者などへの指導的な方向性を示している。ワクチンの対象として、日本と同様に高齢者、医療従事者、免疫力の弱い人やHIV/AIDSの患者を含むハイリスク患者と、これらの人々を介護する家族などへの接種を勧めている国は多い。日本ではまだあまり行われていない妊婦への接種を対象としている国もある。少数国ではあるが、アスピリン投与を長期間行っている小児への接種を勧

表1 主要な新型インフルエンザ対策

1. H5N1ウイルスへの曝露機会の減少
2. 早期警鐘システムの強化
3. 早期封じ込めの強化
4. パンデミックへの連携機能の確立
5. グローバルな科学的研究・開発との連携

める国がある一方で、特に学童への接種も最近勧められつつある。

接種活動推進に際し、国から補助を行っている国は少ないが、補助を積極的に行うと接種率は高まる傾向がみられるとされる³⁾。しかし、接種事業が高い国において、カナダでは全員に補助されている一方で、韓国では補助がないなどと、関連性は一様でない。

ワクチン株の選定は、1998年からWHOが年2回の会議を開き、北半球、南半球への最適な株を選定してきた。北半球での接種は流行の始まる前の9～10月、南半球は3～4月に行われている。しかし、流行状況が不鮮明な亜熱帯、熱帯での最適な株の選択や、接種時期の選定への一致点はまだない。これらの国の多くでは、この事業への予算は少なく、グローバルな支援が必要となっている。

2. 治療

治療への抗ウイルス薬には、インフルエンザA型のみにも効果があるアマンタジン(シンメトリル[®]など)とリマンタジン(本邦未承認)、そしてA型とB型インフルエンザの両者に有効なノイラミニダーゼ(NA)阻害薬として、ザナミビル(リレンザ[®])、オセルタミビル(タミフル[®])がある²⁾。日本では現在、抗ウイルス薬は日常診療で使用されているが、これは世界的には極めてまれであり、日本がオセルタミビルの最大使用国とされている。

インフルエンザは変異しやすいウイルスの代表である。実際、最近日本を含むアジア地区と米国での高率なアマンタジン耐性A/H3N2株発生がみられ^{4,5)}、同様にA/H1N1でも高率に発生し始めた。一方、発生が少ないとされていたオセルタミビルにあっても、耐性株発生が問題となっている。このように耐性株出現対策が必要となりつつあり、耐性株を有する患者への当該薬剤による治療は無効であるとし、各国で対策を立てているが、今後抗ウイルス薬の感受性試験結果と臨床での効果を密に検討する必要がある。

3. 一般的対策

手洗いは各国で強調され、最近の流れは、新型イン

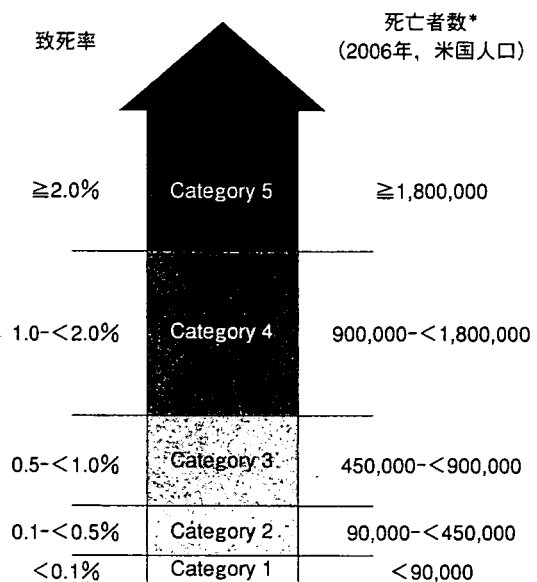


図1 米国におけるパンデミック対策の重症度カテゴリー分類

*: 罹患率30%(特に何らかの対策をとらないと仮定)。

フルエンザとの関係もあり、「咳エチケット」として罹患者のマスク使用を推奨している。

新型インフルエンザ対策

現在アジアに流行中のA/H5N1による汎流行が起これば、世界中で200万～5,000万人が死亡すると試算されている。WHOを中心としてグローバルな指導と対策を行っており、世界の178カ国で国家対策を既に策定している⁶⁾。対策には主要な5つの活動を含む(表1)。特に早期発見のために、遅くとも発生2週以内に把握可能なリアルタイムのサーベイランスが望まれている。

日本では、フェーズ4までの対策はあるが、米国では詳細なフェーズ6までの対策があり、流行株の致死率によりカテゴリー1～5までに分けられている(図1)^{7,8)}。対策は、ワクチン接種、抗ウイルス薬使用、学校の閉鎖、移動制限、社会的対人距離の確保(ソーシャルディスタンス)、大集会の中止などにより流行のピークを遅らせ、罹患者数を抑制し、流行による様々な影響を減少させることである(表2, 図2)。特に多くの開発途上国単独での実行は難しく、WHOや世界銀行、NGOなどの援助は不可欠であり、なかでも根幹となるワクチン事業、抗ウイルス薬の調達は重要となる。

表2 米国におけるパンデミック時の市民における対処法

対処法	パンデミック重症別カテゴリー		
	1	2	3
<家庭>			
患者の自発的隔離(抗ウイルス薬治療との併用)	推奨	推奨	推奨
患者家族の自発的隔離(抗ウイルス薬による予防と併用)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
<学校：小児の社会との接触>			
学校閉鎖, 学校関連活動中止, 乳幼児保育活動の中止	あまり推奨しない	考慮する (4週以下)	推奨 (12週以下)
学校外の社会活動, 接触の縮小	あまり推奨しない	考慮する (4週以下)	推奨 (12週以下)
<職場・社会：成人の社会との接触>			
社会活動の縮小(電話会議の推奨, 対面会議法の改善)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
人との接触間隔を広くする(交通, 職場での密集度の減少)	あまり推奨しない	考慮する	推奨
社会での人との接触を減少すべく集会(スタジアムや劇場での集会, 興行)の延期, 中止, 集合法の改善	あまり推奨しない	考慮する	推奨
職場の日程, 勤務法の改善(電話, ITによる勤務, 時差出勤)	あまり推奨しない	考慮する	推奨

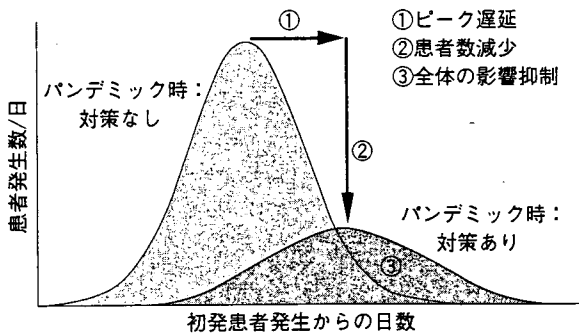


図2 パンデミック対策の効果

1. 予 防

抗ウイルス薬の予防投与があるが、ワクチンが予防の基本である。ワクチン株として、これまでの多くはベトナム株による製造がなされてきた。しかし現在は、このクレード1からクレード2へ、しかも2a, 2b, 2cへと推移しており⁹⁾、実際の流行ではどうなるかは不明である。このことから、抗原が少し変異してもカバーできる(クロスプロテクション)ワクチンの開発がなされている。この決め手として挙げられるのがア

ジュバンドの開発であり、既に海外の製薬会社2社(グラクソ・スミスクライン社, ノバルティスファーマ社)ではこれを解決している。製造法として、日本と同様な全粒子以外に、例年のワクチンと同様なスプリットワクチンがある¹⁰⁾。なお、A/H5N1ワクチンの製造は、米国、英国、フランス、カナダ、日本、中国、そしてベトナムで進行中である。問題点として、流行が始まってからワクチンが市場に出るには6カ月を要することと、全世界での必要量の確保があるが、まだ不十分なままである。また、ワクチン供給量の制限もあり、ワクチン接種対象者のうち、医療、食料、水道、電信・電話などの関連者は優先すべきグループとされている。

抗ウイルス薬の予防投与も可能であるが、長期間の投与となることに加え、治療での抗ウイルス薬確保を最優先することから、実現性は低い。

ワクチン接種、抗ウイルス薬投与に加えて、学校閉鎖、旅行制限を含む社会活動の制限が考えられ、これを基にしたモデルから早期にしっかりと対応をすることで、流行の縮小に効果があるとの報告がある。

なかでも流行の源とも考えられる小児への対応が重要で、学校、幼稚園、遊び場の閉鎖が強調されている。検査も重要となる。フェーズによっては、流行地からの出発時の患者搭乗制限もある。

2. 治療

新型インフルエンザはA型であり、既述した3つの抗ウイルス薬のいずれも有効と思われるが、オセルタミビルを備蓄の第一対象薬剤としてWHOは国家備蓄を推奨し、それに加えてWHO、オセルタミビルの製造会社独自の備蓄も行っている¹¹⁾。国家備蓄には莫大な国家予算を必要とし、開発途上国では世界銀行、NPOなどの支援を期待している。しかし、これに応えるだけの生産が不十分であり、グローバル製造ネットワークによる委託生産などにより増産し、年間4億人の治療が可能な状態を目指している。

ザナミビルも備蓄候補になっている。さらには、耐性株の問題もあるが低価格、長期貯蔵可能で大量な生産量のアマンタジンもWHOでは推奨している。しかしA/H5N1は、クレードによっては全株耐性のクレード1、10%前後のクレード2と、株によって耐性率が異なり、流行ごとの検討は必須である。また、服用後すぐに耐性株が容易に出現しやすいことに加え、副作用があることなどから、主役というよりは脇役として分類されている。

治療に際しては、オセルタミビルでも通常の倍の投与量、ないしは少し長めの日数が必要とされ、ザナミビルでは静注薬の導入、耐性株の発生から2剤併用(アマンタジンとの併用)なども考慮されている。これに加え、抗菌薬もある。ステロイド投与については、まだ推奨はされていない。また、新たな動きとして、過去の経験から、治療した人の血清を用いることに加え、この経験から派生したモノクローナル中和抗体の予防法も研究されている。

おわりに

新型インフルエンザ発生が危惧され、WHOを中心として新型インフルエンザ発生対策への長い助走を行っているが、これを契機として、毎年発生する例年のインフルエンザへの対応も、これまでの先進国中心のものからグローバルなレベルで進行中である。その際には、インフルエンザを人獣共通感染症として、ヒ

トと獣の両者を視野に入れた対策が重要となるなど、きめ細かいモニタリング活動が必要と思われる。さらには、対策を最適に行うべく、より効果の優れたワクチンや抗ウイルス薬の開発が望まれている。いずれにおいても、国際的な団結をもつての対応が特に望まれている。



献

- 1) Kitler ME, Gavinio P, Kavanchy D: Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine* 2002; 20: S5-S14.
- 2) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56 (RR-6): 1-54.
- 3) The Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group: The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997-2003. *Vaccine* 2005; 23: 5133-5143.
- 4) Saito R, Li D, Shimomura C, et al: An off-seasonal amantadine-resistant H3N2 influenza outbreak in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2006; 210: 21-27.
- 5) Saito R, Li D, Suzuki H: Amantadine-resistant influenza A (H3N2) virus in Japan, 2005-2006. *N Engl J Med* 2007; 356: 312-313.
- 6) World Health Organization: WHO activities in avian influenza and pandemic influenza preparedness, January-December 2006, World Health Organization, Geneva, 2006 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/WHOactivitiesavianinfluenza/en/index.html).
- 7) Homeland Security Council: National strategy for pandemic influenza implementation plan one year summary, The White House, Washington DC, 2007 (<http://www.whitehouse.gov/homeland/pandemic-influenza-oneyear.html>).
- 8) Community strategy for pandemic influenza mitigation, U.S. Department of Health and Human Services, Washington DC, 2007 (<http://www.pandemicflu.gov/plan/community/commitment.html>).
- 9) Webster RG, Govorkova EA: H5N1 influenza—continuing evolution and spread. *N Engl J Med* 2007; 355: 2174-2177.
- 10) Subbarao K, Luke C: H5N1 viruses and vaccines. *PLoS Pathog* 2007; 3: e40.
- 11) World Health Organization: Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus, World Health Organization, Geneva, 2007 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage07/en/index.html).

Overseas' Prevention and Control Plan of Influenza

Hiroshi Suzuki*

*Division of Public Health, Department of Infectious Disease Control and International Medicine, Niigata University, Graduate School of Medical and Dental Sciences

By the leadership of the World Health Organization, not only seasonal influenza but also pandemic waves were occurring at global level. For seasonal influenza, vaccination grew steadily over the past decade and this growth was most striking in countries outside North America and Western Europe. With higher levels of vaccine use, these countries will be better prepared to confront the next influenza pandemic. However, vaccine use in subtropical and tropical countries was limited, because questions about influenza burden in those regions remain unanswered.

Pandemic preparedness was most urgent matters, but the distribution of scarce resources (notably antiviral drugs and vaccines) would probably be inequitable. Most affluent countries have stockpiled antiviral drugs and could rely on their capacity to produce vaccines or agreements to obtain vaccine rapidly. By contrast, lower-income countries would find it difficult to access sufficient quantities of these globally scarce resources. Therefore, a greater international commitment to share scarce stocks of antiviral drugs and vaccines is required.

「発熱」に対する薬物療法 ⑩

中野 貴司*

- 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの有効性について教えてください。
またワクチン接種時の発熱に対する投薬で考慮すべきことはありますか？

乳幼児にはインフルエンザのワクチンをうったほうがよいのですか？

インフルエンザが通常のかぜより遥かに重症であるということは、誰もが理解している。そして乳幼児は、高齢者と並んでもっともインフルエンザの被害を受けやすい。肺炎など呼吸器系合併症、熱性けいれん、脱水による入院や重篤なインフルエンザ脳症はこどもや親にとって大きな脅威である。予防手段があるならば是非とも実施したい。不活化インフルエンザワクチンはどの程度有効で安全なワクチンと評価されているのかについて概説する。

ワクチンに対する評価、それは時代とともに推移した

かつては小中学生を対象とした集団接種(1962年から勧奨接種、1976年から予防接種法に規定)が行われていた¹⁾。「学齢期集団は感染増幅の場であり、そこから周囲へ流行が拡大する」という考え方に基づいていたが、それに対する異論やワクチンそのものの有効

性が低いという意見もあり、1987年に接種の判断は「個人(保護者)の意志」に委ねられた。その後接種率は低迷し、1994年の法改正で任意接種ワクチンとなった。

1990年代後半になり「インフルエンザ脳症」が社会的注目を集めるようになった。死亡や後遺症に至る本病態をワクチンで予防したいという気持ちが、小児の接種率上昇に繋がった。学童集団接種を再評価する報告²⁾もなされた。この頃すでに欧米では、小児はインフルエンザ重症化のハイリスク者であるという考え方により、接種が勧告される国も多かった。2004年米国では、小児における接種勧告対象年齢が6ヵ月以上2歳未満児と規定され、2006年には6ヵ月以上5歳未満にまで拡大された³⁾。このような情勢の中、わが国では小児への接種に関してさまざまな意見がある。

乳幼児においてインフルエンザワクチンはどれくらい有効なのでしょうか？



1 わが国における全国共同研究

厚生労働省の研究事業(厚生科学研究, 新興・再興感染症研究事業)により、全国共同

* 国立病院機構三重病院 国際保健医療研究室長

研究が実施された。1999(平成 11)年度「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」⁴⁾でプロトコルを確立し、2000～2002(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」⁵⁻⁷⁾が、小児科医療機関による多施設共同研究として行われた。

6歳未満児をワクチン接種群と非接種群にエントリーし、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完全に終息するまで、発熱などの症状を返送ハガキにより毎週調べた(発病状況調査)。2000年度2,337例、2001年度2,612例、2002年度2,913例の解析対象について、多変量解析によりワクチン接種群のオッズ比を計算した。

その結果、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、インフルエンザ流行期にワクチン非接種群では100人が発熱するならば、接種群では70人台に減少する(ワクチン有効率20%台)という意味である。各年度とも統計学的有意差が認められ、明らかにワクチンの効果を示していた。また、本研究では結果指標として発熱を用いたので、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はある。すなわち、「有効率は20%台以上」というべきであろう。

2 乳児などとくに低年齢の子どもに対する効果は？

厚生科学研究のデータ⁵⁻⁷⁾について、1歳未満児と1歳以上6歳未満児という年齢階級別

に有効性が解析された。1歳以上児の調整オッズ比は2000年度0.72、2001年度0.76、2002年度0.74で、ワクチン接種により有意に発熱リスクが減少していた。それに対して1歳未満児では、2000年度1.45、2001年度0.71、2002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ったため結論には至れないが、乳児における発病防止効果は乏しい可能性がある。

さらに2002年度研究について、1歳ごとに年齢階級分類を行い発病阻止効果が検討された⁸⁾。その結果、1歳未満児と1歳以上2歳未満児ではワクチン接種による有効性が検出されなかった。

3 高齢者における成績との比較

乳幼児とまったく同一のプロトコル研究ではないが、対比のため高齢者における有効率を紹介する。厚生科学研究により、3年間の全国共同研究が実施された⁹⁾。老人福祉施設や病院に入所中の65歳以上高齢者で、接種者(1回接種)と非接種者を比較した。比較的大きなインフルエンザ流行があった1998/99シーズンでは、予防接種を受けることにより死亡リスクが0.2以下(有効率80%以上)、発病リスクが0.45～0.66(有効率34～55%)に減少していた。米国の高齢者でも、ほぼ同様の有効率が報告されている¹⁰⁾(表1)。

年少の子どもたちで有効率が低いとしたら、その理由は何ですか？

現行ワクチンには、流行株との抗原性不一致、粘膜免疫の誘導が不十分といった短所はあるが、それは小児、成人とも共通である。乳幼児でとくに有効率が低い理由があるとしたら、何であろうか。

表1 これまでに報告されているインフルエンザ不活化ワクチンの有効性

対象年齢層	調査国	効果の指標	有効率	引用文献
6歳未満小児	日本	発病阻止	22~25%	5~7)
健康成人	米国	発病阻止	70~90%	10)
65歳以上高齢者	日本	死亡回避	80%以上	9)
高齢者	米国	死亡回避	80%	10)
65歳以上高齢者	日本	発病阻止	34~55%	9)
高齢者	米国	発病阻止	30~40%	10)

成人は、過去の感染により H1 や H3 ウイルスに対する免疫を有する。新型ウイルスには太刀打ちできないが、少々の抗原変異にはある程度の交差免疫をもつ。すなわち、成人への接種ではブースター効果を期待できるが、年少児は感染既往がなく基礎免疫を有しない。不活化インフルエンザワクチンが、免疫学的メモリーのない個体に十分なプライミング効果をもたない場合には、乳幼児での効果は成人に比して劣る。

また、小児は感冒罹患などに際して発熱をきたす頻度が成人より高い。全国共同研究の項でも述べた「冬季の非インフルエンザ性発熱疾患」の頻度が小児では高く、見かけ上の有効率が低くなっている可能性もある。

こどもに接種した場合の副反応はどうですか？

接種後 48 時間の副反応調査^{5~7)}では、接種局所の発赤 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。発熱が認められた者は、37.5℃以上 2.7~4.6%，38.0℃以上 1.3~2.8%，39.0℃以上 0.2~1.4% であった。発熱の頻度が高齢者のデータ⁹⁾と比較して高いが、前項でも述べたように、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。不活化インフルエンザワクチンは、小児でも安全に接種できるワ

クチンである。

予防接種後の発熱について教えてください

① ワクチンと発熱

不活化ワクチンでは、ワクチン成分や添加物が発熱の原因となり得る。接種当日から 2 日後くらいの間に認められるが、最近のワクチンの純度は高く、発熱頻度はきわめて低い。

生ワクチンは弱毒化されたワクチン株が体内で増殖し発熱をきたすので、接種後数日以上経過してから出現することが多い。対象疾患の主要症状が発熱である場合は、副反応としての頻度も高い。

② 麻疹ワクチンと発熱

麻疹は小児の代表的な熱性疾患であり、生ワクチン接種後 7~10 日頃に発熱を認める場合がある。近年臨床試験が行われた麻疹・風疹混合ワクチン(MR ワクチン)の成績では、数%の接種者で 38~39℃台の発熱が報告され、37.5℃以上の発熱頻度は 20%以上であった。前述のインフルエンザワクチン副反応調査より接種後の観察期間が長く、発熱者にはワクチンによる副反応以外に「紛れ込み」も含まれるが、麻疹生ワクチンは一定の頻度で発熱という副反応を認めるワクチンである。

表2 ワクチン接種後の発熱

ワクチンの種類	副反応として発熱を認める時期	解熱薬の投与	解熱薬の種類
不活化ワクチン	接種当日～数日以内	必要に応じて可	アセトアミノフェンなど
生ワクチン	接種後1週間目頃	必要に応じて可	アセトアミノフェンなど

③ ワクチン後の発熱への対処

麻疹ワクチン後の発熱は、通常1～3日程度で軽快する。元気にしていれば解熱薬を使用する必要はない。ぐったりしているとか食欲がない場合など、解熱薬により本人の安楽が期待できる場合は投与する。通常の感染症罹患時と同様に、アセトアミノフェンが第1選択薬剤である。熱性けいれんに対するジアゼパム坐剤も、ほかの発熱時と同じよう使用してよい(表2)。

。 参考文献 。

1) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 予防接種の手びき, 第9版, 215-233, 近代出版, 東京, 2003

2) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonson L, Tashiro M: N Engl J Med, 344: 889-896, 2001
 3) Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas R: MMWR, 55(RR-10): 1-42, 2006
 4) 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)
 5) 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)
 6) 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)
 7) 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)
 8) 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.
 9) 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)
 10) CDC: Chapter16; Influenza. In National Immunization Program Pink Book 9th ed.: 233-253. CDC, Atlanta, 2006. <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/flu.pdf>

*

*

*

mouse model. *J. Biol. Chem.*, 280 : 42826-42830, 2005.

- 4) Ralph, G.S. et al. : Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nat. Med.*, 11 : 429-433, 2005.
- 5) Raoul, C. et al. : Lentiviral-mediated silencing of SOD1 through RNA interference retards disease onset and progression in a mouse model of ALS. *Nat. Med.*, 11 : 423-428, 2005.
- 6) Yokota, T. et al. : siRNA-based inhibition of superoxide dismutase expression : potential use in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 314 : 283-291, 2004.

- 7) Kubodera, T. et al. : New RNAi strategy for selective suppression of mutant allele in polyglutamine disease. *Oligonucleotides*, 15 : 298-302, 2005.
- 8) Thakker, D.R. et al. : Neurochemical and behavioral consequences of widespread gene knockdown in the adult mouse brain using nonviral RNA interference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101 : 17270-17275, 2004.

横田隆徳 / Takanori YOKOTA
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科)

疫学

インフルエンザワクチンの有用性

—わが国の不活化インフルエンザワクチンは、どの程度の予防効果が期待できるのか？

Clinical usefulness of inactivated influenza vaccine

インフルエンザはワクチンで予防できるのか？

流行シーズンにはだれもが罹患しうるインフルエンザを、ワクチンにより予防できるのか、肺炎の合併や死亡など重症化を防げるのか、それは皆が注目する点である。ウイルス抗原変異への対処、粘膜免疫獲得など、現行の注射不活化ワクチンに限界が存在することは事実である。

ワクチン有用性の評価には、免疫原性、臨床的予防効果、副反応の頻度や程度が関連する。わが国のこれまでの研究結果をもとに概説する。

高齢者の死亡防止効果80%以上、発症予防効果30~50%台、副反応はおおむね軽微である

65歳以上と60歳以上で基礎疾患を有する者は、予防接種法に基づいたインフルエンザワクチンの接種対象(二類)である。この法制化は、全国多施設共同研究の結果¹⁾に基づいたものであった。65

歳以上の施設入所者を対象にワクチン1回接種で解析した結果、予防接種を受けた群では死亡リスクは0.2以下(有効率80%以上)、発病リスクは0.45~0.66(有効率34~55%)に減少していた。これはアメリカの高齢者における効果²⁾とほぼ一致する。副反応調査では、接種後48時間以内に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、いずれも軽微であった¹⁾。

小児でも有意な発症予防効果あり、有効率は20%台以上

6歳未満児をワクチン接種群と非接種群にエントリーし、接種群は4週間隔で2回接種した³⁾。3シーズン継続して検討した結果、各シーズンとも統計学的有意差をもって接種群の発熱リスクが0.75~0.78に減少していた(有効率22~25%)。結果指標が“発熱”であり、感染性疾患に罹患しやすい小児の冬季発熱者には“非イン

フルエンザ”が含まれ、ワクチンによる発病防止効果が過小評価され、有効率はもっと高い可能性もあると報告されている。接種後48時間以内の副反応調査では、37.5℃以上の発熱2.7~4.6%、38.0℃以上1.3~2.8%、39.0℃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より高いが、これも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。

低年齢児では効果が乏しい可能性あり

小児における研究で年齢別解析を行った結果、1歳未満乳児では接種による有意な発症予防効果が認められなかった³⁾。登録された1歳未満児は少数であり、結論には至れないとしているが、乳児における効果が乏しい可能性が指摘された。平成14年(2002)度の解析⁴⁾でも、2歳未満の児ではワクチン接種による有効性が検出されなかった。過去に免疫学的プライミングを受けていない低年齢児では、不活化インフルエンザワクチンによる予防効果が乏しいのかもしれない。

わが国のインフルエンザワクチン、これまでのあゆみと今後

1960年代、小中学校の学童集団が感染増幅の場と考えられ、インフルエンザ集団接種が開始された。しかしその後、学校での集団接種で流行は阻止できない、ワクチンの有効性が低いなどの議論があり、接種率は低迷した。1994年には予防接種法から外れ、任意接種のワクチンとなった。一方、諸外国では高齢者や基礎疾患を有するハイリスク者への接種が勧告される背景のなかで、個人防衛の観点から接種方式の見直しを求める

意見がだされた。1990年代後半に社会の関心事となった、小児における重篤な合併症“インフルエンザ脳症”を、ワクチンにより予防できるのかも議論された。2001年11月には高齢者に対する接種が法制化された。また、わが国の学童集団接種の有用性を再評価する報告⁵⁾もなされた。

不活化 HA ワクチンは本稿で述べた結果から、インフルエンザ予防の有用な手段であることは確かである。ただし、有効率の点でさらに改善の余地がある。諸外国では経鼻不活化ワクチンや生ワクチンも開発されている。わが国において基礎・臨床の連携により、より有用なワクチンが登場することも期待したい。

1) 平成 9-11 年度厚生科学研究報告書「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)。2000。

- 2) CDC : Chapter 16 : Influenza. In : National Immunization Program Pink Book 9th ed. CDC, Atlanta, 2006, pp.233-253. (<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/flu.pdf>)
- 3) 平成 12-14 年度厚生科学研究報告書「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, 加地正郎)。2003。

- 4) Fujieda, M. et al. : Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine*, 24 : 957-963, 2006.
- 5) Reichert, T. A. et al. : The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N. Engl. J. Med.*, 344 : 889-896, 2001.

中野貴司 / Takashi NAKANO
 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室

*** 次号の特集予告(220巻11号)***

◆ 広がる薬疹の世界——最新の概念・病態・治療

(企画：塩原哲夫 / 杏林大学医学部皮膚科学教室)

薬剤性過敏症候群(DIHS)の患者は、けっして“薬疹らしく”みえる患者ばかりではない。現在 DIHS として治療されている患者のなかにも、かつては難治性の接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎として誤った治療をされていたものもかなりいる。DIHSに限らず、重症薬疹が昨今の医療裁判の場に出てくることの多い疾患となっているのは、このような経緯を知れば納得できるであろう。また、DIHS はしばしば予期せぬ後遺症を起こしてふたたび病院にやってくるが、残念ながら多くの施設では問診を十分にとっていないため、DIHS と後遺症の関連を見逃してしまう。このように、従来の観点だけで薬疹をみていると、現在明らかにされつつある薬疹の病態を見逃すことになる。薬疹(とくに重症薬疹)はあなたの現在みている患者のなかに潜んでいるかもしれない。本特集を精読していただければ、それに気づくこともできるであろう。

特集 冬のウィルス感染症

I. インフルエンザウイルス感染症

インフルエンザワクチンの効果

中野貴司 国立病院機構三重病院臨床研究部国際保健医療研究室

Key Words

不活化インフルエンザワクチン
有効率
相対危険
95%信頼区間
経鼻ワクチン

要旨

かつて小・中学校で、集団接種として行われていた小児に対するインフルエンザワクチンは、現在は任意接種の位置づけである。その効果に関する見解は多様であるが、6歳未満の小児に対する全国多施設共同研究の結果では、実施された3シーズンとも有意差をもって発病予防効果が認められた。ただしその有効率は30%前後であり、十分満足できるものではない。現状では、不活化HAワクチンがインフルエンザ特異的予防の手段であるが、新しいワクチンの開発も望まれる。

インフルエンザワクチンの位置づけ

1. 小・中学生への集団接種

1960～1970年代のわが国では、「学校はインフルエンザ感染増幅の場」という考えかたに基づいて、学童を対象に集団接種が行われていた。1962年から勧奨接種として、1976年以降は予防接種法に定められて、小・中学生に対するインフルエンザワクチン接種が実施された¹⁾。

2. 集団防衛から個人による意志決定へ

しかしその後、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があり、1987年厚生省通知により、接種の判断は「個人(保護者)の意志」に委ねられた。この時点でも「予防接種法に基づいた接種」の位置づけであったが、集団防衛の考えかたは改められた。

3. 予防接種法から外れ任意接種へ

高い接種率の集団接種によっても流行は制御

されていなかったことに対して、世論の批判もあり、その後の接種率は低迷した。そして、1994年の法改正によりインフルエンザは予防接種法から外れ、任意接種のワクチンとなった。

4. 小児を含むハイリスク者の個人防衛

一方、その頃欧米では、高齢者や基礎疾患を有するハイリスク者に対して、個人防衛の観点から接種が推奨されるようになった。その後、小児もインフルエンザによる入院や合併症の頻度が高く、接種推奨対象と考えられるようになった²⁾。

5. インフルエンザ脳症予防への期待

また、わが国でとくに報告が多い「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。急激に進行し死亡や後遺症につながる本合併症を、ワクチンにより予防できるかが関心事となった。さらに、小・中学校でかつて行われていた集団接種を再評価す

る報告³⁾も成された。しかしその一方で、ワクチンの有効性は低いとする声も依然ある。小児に対するインフルエンザワクチンの効果に関しては、さまざまな見解が混沌としているのが現状である。

小児での効果判定に影響する事項

1. 発病予防効果判定のむずかしさ

インフルエンザが流行する冬季は、RSウイルスや他の感染症患者も多い時期である。しかも小児では、成人と比して不顕性感染や軽症者が少なく、有症状者の占める割合が高い。インフルエンザ予防接種を受けたにもかかわらず、当該シーズン中に発熱や呼吸器症状を呈する者は、成人より小児で目立つであろう。

2. 現行の注射用不活化ワクチンの限界

注射用不活化ワクチンは気道粘膜免疫誘導が不十分である、インフルエンザウイルスの頻繁な抗原変異に対応できないなど、もともとその有効性にある程度の限界があることは事実である。ウイルス変異によるワクチンの弱点は、小児でより影響が強いと考えられる。なぜなら、成人の大多数は、過去にインフルエンザの感染既往がある。新型ウイルスの出現までは対応できないにしても、少々の抗原変異に対しては、免疫学的メモリーによりある程度の交差免疫を期待できる。しかし、小児では、インフルエンザ罹患歴がなく基礎免疫を有しない者の割合が高く、とくに低年齢児ではそれが顕著となる。

また、罹患歴のない小児に対する不活化ワクチンの免疫原性についても議論がある。免疫機構の未成熟な年少児において、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ということがしばしば問題となり⁴⁾、とくに乳児など年少児では、抗体反応が不良であるという報告がある⁵⁾。

表1 ワクチン有効率を算出する際の四分表と計算式

		接種		計
		あり	なし	
発病	あり	a	b	m ₁
	なし	c	d	m ₀
計		n ₁	n ₀	N

非接種群における発病率： $p_0 = b/n_0$

接種群における発病率： $p_1 = a/n_1$

ワクチン有効率： $(p_0 - p_1) / p_0 = 1 - p_1/p_0$

相対危険： p_1/p_0

ワクチン有効性の指標

1. ワクチン有効率、相対危険

ワクチン有効率は、予防しようとする当該疾病について、非接種群における発病率（あるいは感染率） $[p_0]$ と接種群におけるそれ $[p_1]$ から計算される。表1のような四分表を作成し計算するとわかりやすい（表1）。

ワクチン有効率を求める計算式 $[(p_0 - p_1) / p_0]$ は、変形すると $[1 - p_1/p_0]$ となる。 $[p_1/p_0]$ は相対危険（RR: relative risk）に一致し、1から相対危険を差し引いた値がワクチン有効率である。ここで注意しなければならないことは、「有効率70%」という表現は“100人の接種者のうち70人は発病しない”という意味ではなく、“ワクチンを接種せずに発病した人のうち70%は、接種をしていれば発病を回避できた”という意味である⁶⁾。

2. 検定、区間推定（95%信頼区間）

表1により計算した相対危険と、ワクチン有効率は、総サンプル数が少ないとか、群による偏りが大きい場合は、統計学的に有意でない場合がある。すなわち有意差検定が必要であり、 χ^2 検定やFisherの直接法を行う。

ワクチンが発病リスクを下げる場合は、相対危険（RR）は1未満である。もし、ワクチンという要因が5%の有意水準で統計学的に有意に発病リスクを下げるのであれば、RRの95%信

頼区間は1を超えることはないはずである。

ワクチン有効率の95%信頼区間は、1からRRの95%信頼区間上限値・下限値を差し引いて計算される。この下限が0を下回る場合は、ワクチンの有効性は5%の有意水準で統計学的に有意ではないということになる⁶⁾。

わが国の小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

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」により、3年間にわたって全国多施設共同研究が実施された⁷⁾。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（接種者に引き続いて来院する接種非希望者）にエントリし、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）を毎週はがき返送により調査し、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。

本研究における接種群と非接種群の振り分けは無作為抽出ではなく、接種を希望して来院し、研究への協力を得た者が接種群、接種者に引き続いて来院する接種非希望者で研究への協力を得た者が非接種群という振り分けである。臨床の現場では、研究登録対象のサンプル抽出には、つねに苦勞がある。

インフルエンザ流行期の発熱を指標として、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。その結果、ワクチン接種群では発熱リスクが0.7台（3シーズンの調整オッズ比は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%であった。ただし本研究では、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ており、「冬季に流行する非インフルエンザ性発熱疾患」が含まれ

ているかもしれず、有効率はもっと高い可能性がある。

乳児や低年齢小児での効果

過去の罹患既往やワクチン免疫原性の観点から、低年齢児における効果は興味深い。厚生科学研究⁷⁾により、年齢別検討の結果が示されている。1歳以上の児では、ワクチン接種により、各年度とも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歳未満児が少数であったため、最終結論にはいたれないが、乳児における発病防止効果が乏しい可能性には留意する必要がある。

平成14年度登録者に関しては、年齢階級別解析の結果が別に報告されている⁸⁾。「2歳以上の小児ではワクチン有効率が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」というのがその結果である。別の対象を用いて接種後抗体反応を解析した報告⁹⁾でも、2歳未満児では、抗体獲得に劣る結果が出ている。現行のインフルエンザワクチンによる乳児など、低年齢児の発病予防効果については、今後さらに検討したい事項である。

不活化インフルエンザワクチンの安全性

ワクチンの有用性を論じる際には、疾病予防効果とともに安全性の検討も忘れてはならない。3年間の厚生科学研究⁷⁾で、接種後の副反応について、ハガキ返送による調査が実施された。接種後48時間以内の発熱が、37.5℃以上2.7～4.6%、38.0℃以上1.3～2.8%、39.0℃以上0.2～1.4%であった。

もともと小児は、発熱性疾患に罹患する頻度が高く、とくに本調査は冬季に実施されたものである。観察された発熱の程度と頻度は、一般

乳幼児で認められるものに比べて重度ではないと考えられた。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。その他、重篤な副反応は報告されず、小児に対してもおおむね安全なワクチンと考えられた。

米国での接種推奨対象

米国においては、2004年から生後6カ月以上2歳未満の小児、2006年にはさらに対象が拡大され6カ月以上5歳未満の小児にまで、不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されるようになった²⁾。本年齢層はインフルエンザに罹患すると、合併症などにより受診や入院のリスクが増大するというのが理由であった。

アスピリン常用内服児や慢性疾患を有する児に対しては、米国では、子どもたちの年齢にかかわらず接種が推奨されている。前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、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。米国における接種推奨対象を、まとめて表2に示す。

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推奨対象となっている。わが国と比較すると、「子

表2 米国における不活化インフルエンザワクチンの接種推奨対象 (文献2) より引用して作成)

A. 小児に関連する接種推奨対象者	
1.	6カ月以上5歳未満の小児
2.	慢性疾患を有する6カ月以上の小児
3.	6カ月以上19歳未満のアスピリン常用内服者
4.	医療関係者、保育施設勤務者、5歳未満小児の家族
B. 成人・高齢者に関連する接種推奨対象者	
1.	50歳以上の成人および高齢者
2.	慢性疾患を有する成人および高齢者
3.	介護をうける施設入所者
4.	妊婦
5.	医療関係者、介護従事者

どものインフルエンザは、ワクチンによりできる限り予防を心がける」という考えかたが一貫している。

新しいワクチン

現行の注射用不活化インフルエンザワクチンの弱点を克服することめざして、新しいワクチンも開発された。国内では、まだ入手できないが、それらについて概説する。

1. 経鼻弱毒生ワクチン

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[®]) が、米国で認可されたのは2003年のことであった。鼻腔内に限局した感染をおこし、体温の高い下気道には侵入しない特徴をもつ。血中抗体とともに、気道局所免疫も獲得される^{9) 10)}。海外臨床試験の成績では、小児・成人とも、また流行ウイルス株と抗原性が一致しなかったシーズンでも80～90%の有効率と報告された^{11) 12)}。

副反応として、軽度のインフルエンザ様症状 (発熱、呼吸器症状、筋肉痛など) が認められる^{2) 10)}。米国で接種できる対象は5歳以上50歳未満の健常者であり、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、免疫不全宿主、高齢者など) に対しては、従来の不活化ワクチンが推奨される²⁾。

2. 経鼻不活化ワクチン

経鼻投与不活化ワクチンについては、免疫原性をどのように高めるかが従来からの課題であった⁹⁾。アジュバントとして、大腸菌易熱性毒素 (LT) を添加した経鼻不活化ワクチンが、2000/01流行シーズンにスイスで導入され、その効果が期待された。しかし安全性の問題があり、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¹⁴⁾。今後、有効かつ安全な経鼻不活化ワクチンの実用

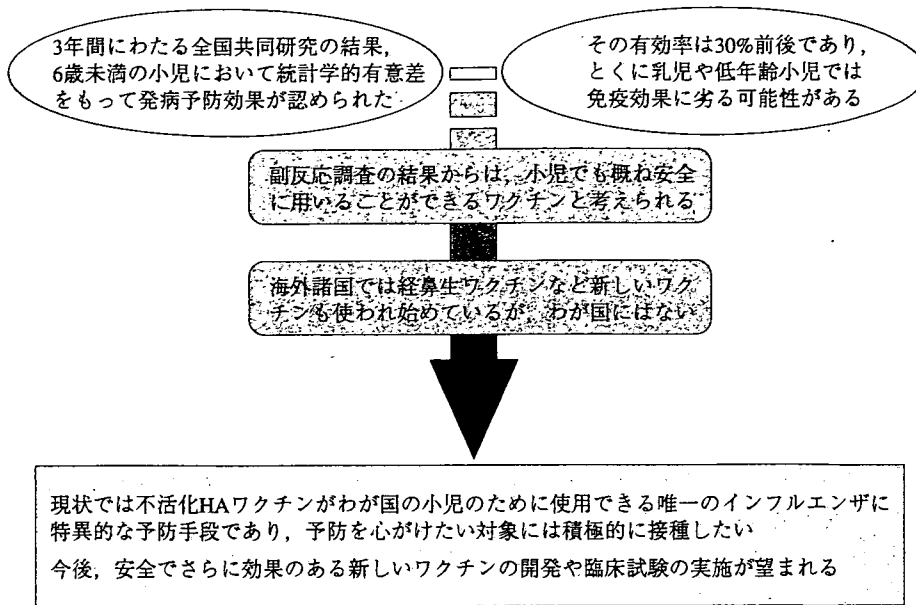


図 小児に対するインフルエンザワクチン

化に期待したい。

結 語

わが国の不活化インフルエンザHAワクチンの6歳未満の小児に対する有効率は、30%前後である。十分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。

また現行の不活化ワクチンは、接種者の年齢やウイルス型別により発症予防効果に差がある可能性がある。小児喘息患者を対象とした調査研究のデータでは、ワクチン株から抗原変異したA香港型ウイルスに対する有効率が2～6歳児では53.3%、7～14歳児では78.1%、ワクチン株と抗原性が一致したB型ウイルスに対する有効率は2～6歳児では有意差なし、7～14歳児では60.0%と報告されている¹⁵⁾。

さらに効果の高いワクチンの登場は待ち望まれるが、現状では、唯一の特異的な予防手段である。罹患予防を心がけたい対象、重症化の可能性のあるハイリスク者には接種をすすめたい。本稿のまとめを図に示す。

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, 215-233, 2003
- 2) CDC: Influenza. National Immunization Program Pink Book 10th ed.. CDC, Atlanta, 235-256, 2007
- 3) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS et al.: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 344:889-896, 2001
- 4) 中野貴司: 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫効果. 小児科 45:1537-1542, 2004
- 5) 入江 伸, 藤枝 恵, 伊藤一弥・他: 4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答. 感染症誌 81:284-290, 2007
- 6) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性一点推定と区間推定. 小児感染免疫 18:283-291, 2006
- 7) 平成12-14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: 神谷齊(12, 13年度), 加地正郎(14年度)
- 8) 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

- 9) Kemble G, Greenbert H: Novel generations of influenza vaccines. *Vaccine* 21:1789-1795, 2003
- 10) Harper SA, Fukuda K, Cox NJ et al.: Using Live, Attenuated Influenza Vaccine for Prevention and Control of Influenza. *MMWR* 52 (RR13): 1-8, 2003
- 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* 338:1405-1412, 1998
- 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* 136:168-175, 2000
- 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* 18:899-906, 1999
- 14) 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
- 15) Sugaya N, Nerome K, Ishida M et al.: Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. *JAMA* 272:1122-1126, 1994

著者連絡先

〒514-0125 三重県津市大里窪田町 357
国立病院機構三重病院臨床研究部
国際保健医療研究室
中野貴司

第11回乳幼児けいれん研究会：国際シンポジウム2008のお知らせ

会 期 2008 (平成20) 年4月10日 (木曜) ~ 11日 (金曜)
会 場 ロイヤルオークホテル スパ&ガーデンズ (大津)
〒520-2143 滋賀県大津市萱野浦 23-1
主 題 「熱性けいれんとその関連疾患」
主 催 乳幼児けいれん研究会 (代表: 小児神経学研究所 福山幸夫)
会 長 竹内義博 (滋賀医科大学小児科教授)

事 務 局 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学小児科
TEL 077-548-2228 FAX 077-548-2230
e-mail : iss2008@belle.shiga-med.ac.jp
ホームページ <http://www.iss-jpn.info/>