

インフルエンザワクチンの有用性

中野貴司¹⁾

【SUMMARY】 ワクチンの有用性は、有効率と安全性とにより評価される。現行の不活化インフルエンザワクチンは、高齢者に対して死亡回避80%以上、罹患予防30~50%台の有効率であり、米国のデータとはほぼ一致する。小児に対しても統計学的に有意に罹患予防効果があるが、わが国の全国多施設共同研究では有効率20%台であった。今後さらに有効なワクチンの開発が待たれるが、現行ワクチンの副反応は全年齢層で概ね軽微であり、インフルエンザ特異的な予防手段として有効に活用したい。〔臨床検査 52:53-56, 2008〕

【KEYWORDS】 インフルエンザワクチン、有効率、副反応

はじめに

1. ワクチン有用性の指標

ワクチンの有用性は、その効果と安全度により評価される。ワクチンは病気を予防するための手段であり、接種によりどれくらい発症を予防あるいは重症化を防ぐことができるかが効果を判定する基準である。また、効果が高いことと合わせて、安全性が保証されなければ良いワクチンとはいえない。すなわち接種により生じる副反応の頻度や程度は最小限であることが望ましい。

2. 有効率を計算する方法

ワクチンの発病予防効果(有効率)は、非接種群における発病率 $[p_0]$ と接種群における発病率 $[p_1]$ から、表1のような四分表を用いて計算される¹⁾。ワクチン有効率は、計算式 $[(p_0 - p_1) /$

表1 インフルエンザワクチンによる発病予防効果(ワクチン有効率)を算出するための四分表と計算式

		インフルエンザ ワクチン接種		計
		あり	なし	
インフルエンザ発病	あり	a	b	m_1
	なし	c	d	m_0
計		n_1	n_0	N

ワクチン非接種群における発病率： $p_0 = b/n_0$

ワクチン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

$p_0]$ によって求められるが、この式は $[1 - p_1/p_0]$ と変形することができ、 $[p_1/p_0]$ は相対危険(relative risk: RR)と呼ばれる。すなわち、1から相対危険を差し引いた値がワクチン有効率となる。

この計算式からわかるように、“有効率70%”という表現は“100人に接種すれば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²⁾。

接種したワクチンが統計学的有意差をもって有効かどうかを論じる際には、さらに検定・区間推定・95%信頼区間の計算などを行う必要がある。これら詳細については、文献¹⁾や統計学に関するテキストをご参照いただきたい。

1) SAKANO Takashi 国立病院機構三重病院 臨床研究福岡県保健医療研究室・室長

表2 不活化インフルエンザワクチンの有効率¹⁾ 日米の比較

対象者	国名	指標	有効率 ¹⁾
高齢者	日本	死亡回避 罹患予防	80%以上 34~55%
	米国	死亡回避 入院回避 罹患予防	80% 30~60% 30~60%
65歳未満健康常成人	米国	罹患予防	70~80%
6歳未満小児	日本	罹患予防	22~25%

¹⁾文献2, 3, 5)より

インフルエンザワクチンの有効率

1. 高齢者

2001年11月にわが国で高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が法制化される根拠となった厚生科学研究の結果²⁾を紹介する。全国の老人福祉施設・病院に在所・入院している65歳以上の高齢者で、インフルエンザワクチン接種群(接種希望者に対して流行シーズン前に1回接種)と非接種群(接種を希望しなかった者)を対象として、インフルエンザ流行期の罹患状況調査を多施設共同研究として実施した。比較的大きなインフルエンザ流行があった1998/99シーズンを解析した結果、65歳以上の施設入所者では、予防接種を受けることにより、死亡のリスクが0.2以下(有効率80%以上)、発病のリスクが0.45~0.66(有効率34~55%)に減少していた(表2)。

海外でも、高齢者に対する不活化インフルエンザワクチンの有効率はほぼ同様の成績である。米国の要約³⁾では、65歳以上の高齢者における罹患予防効果は30~40%、死亡回避は80%で、わが国の結果と一致する。入院回避については50~60%の有効率としている(表2)。これらのデータに基づき、米国では50歳以上の者に対して不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されている。

2. 小児

同一プロトコルを用いた全国の小児科医療機関による多施設共同研究が厚生労働科学研究として実施された⁴⁾。インフルエンザ流行前に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名ごとに、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1週間間隔で2回接種した。(インフルエンザ流行期を通じて、児の症状(発熱、鼻汁、咳など)を調査書式ハガキ返送により毎週調査し、2000年度12)年度2,337例、2001年度2,612例、2002年度2,913例を解析した。

インフルエンザワクチンによる発病防止効果を、多変量解析によりオッズ比を計算した結果、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、各年度とも統計学的有意差があった。すなわち、ワクチンの有効率は22~25%という結果であった。

3. 有効率はもっと高い?

本稿で紹介した研究^{2,4)}では、発病防止効果(有効率)を解析する結果指標として、インフルエンザ流行期の発熱を用いている。その理由は、すべての調査対象者の発熱機会にウイルス分離や迅速診断を漏れなく実施することは現実的には不可能だからである。インフルエンザは季節・地域流行する傾向が著しい疾患であるから、流行期における発熱者を「インフルエンザ」と定義し解析したわけである。

しかし、インフルエンザが流行する冬季は、RSウイルスなど、他のウイルス感染症の患者も多い。そうすると、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」が相当数含まれているであろう。すなわち、本調査で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り、不活化インフルエンザワクチンの有効率はもっと高いのかもしれない。

4. 現行ワクチンの弱点

現在わが国で使用されているのは、ウイルスの赤血球凝集素(hemagglutinin: HA)蛋白を主成分とする注射用不活化ワクチンである。本ワクチンは、流行するインフルエンザウイルス株の抗原性がワクチン株と合致しない場合は効果が乏しい、注射製剤であるため気道粘膜免疫の誘導が不十分である。など効果の限界がもともと存在することは指摘されている。

表3 不活化インフルエンザワクチンの年齢別1回接種量と接種回数
の規定一日米の比較

国	接種対象者の年齢	1回接種量	接種回数
日本	1歳未満	0.1 ml	2回
	1歳以上6歳未満	0.2 ml	2回
	6歳以上13歳未満	0.3 ml	2回
	13歳以上	0.5 ml	1回または2回
米国	6か月以上3歳未満	0.25 ml	1回または2回*
	3歳以上9歳未満	0.5 ml	1回または2回*
	9歳以上	0.5 ml	1回

*米国では9歳未満小児であっても、過去に接種歴があれば接種回数は1回で可。

また、過去にインフルエンザ罹患歴がなく、免疫機構が未成熟な年少児において、現行の不活化ワクチンで十分な防御免疫を誘導できるのかはしばしば議論され⁶⁾、特に乳児などでは抗体反応が不良という報告もある⁷⁾。

5. 乳児における有効率は低い?

厚生労働科学研究⁸⁾において、1歳以上ではワクチン接種により流行期の発熱リスクが各年度とも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としているが、注目すべき事実である。年齢階級別に解析した結果⁹⁾でも「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」と報告されており、低年齢児での発病予防効果に劣る可能性がある。

ただし、不活化ワクチンの年齢別接種量に関して日米間で大きな差異がある(表3)こともしばしば議論される。1回接種量が少ないために低年齢児での免疫付与が不良であるのかどうかについてさえいまだ定かでないが、今後検討が必要な事項である。

6. 新しいインフルエンザワクチン

注射用不活化ワクチンの弱点を克服するために、新しいワクチンも開発されている。残念ながら国内ではまだ入手できない。

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ワクチン(商品名:FluMist[®])は、2003年に米国で認可された。鼻腔内に限局した感染を起こし、体温の高い下気道には侵入しない。免疫効果については、血

表4 インフルエンザワクチン接種後に観察された有害事象

		65歳以上高齢者*	6歳未満小児**
発熱	37.5℃以上		2.7-4.6%
	38.0℃以上	0.5-1.3%	1.3-2.8%
	39.0℃以上		0.2-1.1%
接種部位	発赤	8.8-17.6%	10.6-18.9%
	疼痛	1.3-3.0%	—
	硬結	—	7.6-12.0%
	腫脹	2.8-6.6%	6.6-11.4%

*文献2)より

**文献5)より

中抗体、気道局所免疫とも上昇が認められる¹⁰⁾。流行株とワクチン株の抗原性が一致しなかったシーズンでも80-90%の有効率が報告された¹¹⁻¹³⁾ことは、注目に値する。現状で副反応が強いという報告はないが、米国での接種対象は5歳以上50歳未満の健康者であり、インフルエンザが重症化しやすいハイリスクグループに対しては、従来の不活化ワクチンが推奨されている。

2) 経鼻不活化ワクチン

インフルエンザウイルスの侵入門戸である気道粘膜の免疫を直接高める経鼻不活化ワクチンへの期待は、以前から大きい。アジュバントとして大腸菌易熱性毒素(heat-labile toxin:LT)を添加したワクチンが、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、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、安全性の問題から使用が中止された¹⁴⁾。今後、さらに安全かつ有効な経鼻不活化ワクチンの実用化に期待したい。

副反応

1. 高齢者

厚生科学研究¹⁾では、接種後48時間以内の副反応について調査が行われた。その結果、37.5℃以上の発熱0.5~1.3%、発疹0~0.6%、接種局所の発赤8.8~17.6%、疼痛1.3~3.0%、腫脹2.8~6.6%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4)。

2. 小児

小児の全国多施設研究²⁾でも、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副反応調査を行った。発熱が観察された例は、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。高齢者より発熱の頻度が高いが、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。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、それぞれの症状はいずれも軽微であった(表4)。

おわりに

現行の不活化インフルエンザワクチンが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康成人で、高齢者や小児ではそれより劣る。接種後の副反応は全年齢層において軽微であり、安心して使用できるワクチンと考える。有効率の点で今後さらに改良が必要ではあるが、インフルエンザ特異的な予防手段として有効に活用したい。

文 献

1) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性—点差

- 定と区別難定。小児感染免疫 18:283-291, 2006
- 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: 榎谷西)
- 3) CDC: Chapter16 - Influenza. In: National Immunization Program Pink Book 9th ed. CDC, Atlanta, pp.233-253, 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12~11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: 榎谷西, 加地正郎)
- 6) 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
- 7) 大江伸, 藤枝忠, 伊藤一典, 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
- 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

治 療

異常言動は薬剤の副作用か

中野貴司

NAKANO Takashi/独立行政法人国立病院機構三重病院臨床研究部医療保健推進研究室長

2005 年末頃から特にわが国で盛んに議論されてきたインフルエンザ罹患児の異常言動について、これまでの発表や報告を中心に紹介する。インフルエンザが中枢神経系に悪影響を及ぼす疾患であることは、脳症や熱性けいれんを併発する事実から推察される。薬剤内超濃のない児にも異常言動は出現しており、その主たる原因はインフルエンザであると考え、オセルタミビルをはじめ各種薬剤がその頻度や程度を増大する作用がないかについては、多数例を集計解析した疫学研究の結果を待って最終的に判断したい。特に「飛び降り」や「飛び出し」については、詳細な検討が必要と考える。

KEY WORDS

インフルエンザ

小児

異常言動

オセルタミビル

飛び降り

1 異常言動について

1. 定義

“身体所見の異常”“異常な検査値”などは日常よく用いる言葉であるが、「異常言動」とはどのような症状を意味するのか、“異常”という単語は、国語辞典では“普通ではない”“普通ではなくて、どこか変わったところがある”と解説されている。異常言動とは、「その状況下で、通常とは考えられない言葉を発すること、通常とは考えられない行動をとること」と定義できる。

2. インフルエンザと異常言動

異常言動は、意識や行動をつかさどる中枢神経に生じた器質的あるいは機能的障害により起こる。器質的病変の例として、たとえば辺縁系脳炎では行動異常や人格変化などの症状が最も目立つ場合がある。機能異常の例をあげるならば、子どもが寝ぼけることや高熱時にうなされるのは、脳機能の微調整に何らかの異常をきたした状態からしれない。では、インフルエンザ罹患児ではどのような異常言動が観察され、その発症機序はどう説明できるのか。

インフルエンザに罹った子どもたちが、意味の通じない言葉を発することや、周囲から理解できない行動をとる

治療

ことがあることは、臨床医たちは以前から経験的に知っていたとする意見が多い。しかし、それが熱熱による熱せん妄やいわゆる“ぼけけ”と異なるものか同一なのかについて詳しく解析した臨床報告は少ない。

インフルエンザ児の異常言動が明記された資料として、森島らによる厚生労働科学研究インフルエンザ脳症研究班(2000～2002年)の報告書がある(表1)。これは、自身のお子様が不幸にしてインフルエンザ脳症を発症してしまった家族が、脳症の前駆症状としてあげた症状である。研究班で作成した「インフルエンザ脳症ガイドライン」では、インフルエンザ脳症が疑われる患者への初期対応として“意識障害”“けいれん”“異常言動”の3つの症状に注意することを喚起している。

3. 異常言動の病態と原因

異常言動が脳症に至る前駆症状の可能性を忘れるべきではないが、本症状を呈するすべての児が脳症をきたすわけではない。多くの異常言動は一過性であり、後遺症なく回復する。2006年シーズンに当院のインフルエンザ入院児で私たちが経験した異常言動は、症状は表1に類似していたが、幸い脳症に進展した者はいなかった²⁾。

厚生労働科学研究において、インフルエンザに伴う随伴症状の調査が行われた。本調査では、異常言動は表2に示すように分類された。このなかで「A. 事故につながったり、他人に危害を及ぼす可能性のある異常な行動」は、生命の危機や後遺症に直結する可能性があり、特に大切である。

表1 インフルエンザ脳症の子どもたちに認められた異常な言動

- ・自分の手を噛んだ、椅子とどきってかじりついた
 - ・ついてないテレビをみて、顔が赤る、お花畑のたくさん走ると口をきった
 - ・笑った後、顔に涙を打ち付けて、キーキー号んだ
 - ・突然赤ちゃんのような寝り方で眠のわらない事があった
 - ・知っている言葉をとりとめもなく喋った
- インフルエンザ脳症時の会(おさないのち)より

(平成17(2006)～19(2008)年度、厚生労働科学研究、新興再発感染症研究事業「インフルエンザの流行経過中に発生する脳炎・脳症の疫学および病態に関する研究」) 総合研究報告書(主任研究員 森島信雄)より引用

表2 異常言動の分類

- A. 事故につながったり、他人に危害を及ぼす可能性のある異常な行動
 - ・飛び降り、飛び出し
 - ・他人に危害を及ぼす可能性のある行動
- B. 幻視・幻覚・感覚の錯乱
 - ・存在しないものが見える、目の前にあるものが見えない、よく知っている人を認識できず
 - ・身体感覚が正しく認識できない、自分のいる状況が把握できない
- C. うわごと・歌を唱う・無意味な動き
 - ・状況にそぐわない言葉を言う、話す内容がぼろぼろで筋道が通らない、勝手にする言葉が出る
 - ・大声で叫ぶ、奇声をあげる、突然歌を唱う、舌を出す、うわごと
- D. おびえ・恐怖・怒り・泣き出す・笑う・無表情・無反応
 - ・理由なくおびえる、泣く、怒る、笑う、暴れる
 - ・無表情、反応が鈍い、反応が定まらない
- E. 何でも口に入れてしまう
 - ・何でも口に入れる、自分の物をかじる、点滴の液を水さしゅぶる

(平成18(2006)年度、厚生労働科学研究、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する調査研究」) (担当 藤田保子)調査票より引用して作成

このような観点から、インフルエンザ罹患児で観察される異常言動の病状経過や発生機序を解明する必要があるが、異常言動の報告は抗インフルエンザ薬が世に出た最近になり急増した。特に、インフルエンザ治療薬として最も頻繁に使用されるオセルタミビル(タミフル[®], oseltamivir; OTV)との因果関係有無が盛んに議論されており、異常言動発現に薬剤が関与しているかどうかは、最も注目される関心事である。

2 学会報告

1. 第37回日本小児感染症学会学術集会(2005年11月、鎌倉)¹⁾
 派(医薬品ビジネス研究所)が、インフルエンザ罹患時の突然死や精神神経系症状例を文献報告などから引用し、OTVと睡眠中突然死、異常行動死と

の関連の可能性を指摘したり、その機序として、未分化体リン酸オセルタミビルが小児の未熟な血管収縮門を通過し、脳中に高濃度に移行し、中枢抑制剤を生じ得ることを述べ、インフルエンザ罹患時の高サイトカイン状態でも誘発された血管収縮門をリン酸オセルタミビルは通過しやすいと考察した(演題 B-31)。

2. 第 38 回日本小児感染症学会学術集会(2006 年 11 月、高知市)

星野ら(埼玉医科大学総合医療センター)は、自験例 2 例(10 歳女児、8 歳男児)がインフルエンザ A 型罹患時に OTV 常用量を処方され、内服開始 1.5~2 時間後にせん妄・興奮状態となったことを報告した。OTV の血液・髄液中濃度を測定し、関連を検査することが必要と提唱した(演題 D-23)。

浜ら(医薬ビジランスセンター、英のチェック)は、文献や自施設へ寄せられた情報をもとに“熱せん妄”と“OTV 使用後のせん妄・異常言動・幻覚”の違いについて検討した。後者は高熱のピークが過ぎた解熱期あるいは平熱時に起こり、“熱せん妄”とは異なる現象であることが示唆されるとした(演題 D-23)。また、OTV 使用後に現れる中枢神経症状は、ベンゾジアゼピン剤などによる中枢抑制症状と類似しており、ほかの動物実験を参照して薬剤との因果関係を指摘した(演題 D-25)。

林(高槻赤十字病院)らは、新薬承認情報集の動物実験結果をもとに OTV と中枢抑制症状および死亡との用量-

反応関係について触れ、脳中未分化体濃度上昇との関連性を示唆した(演題 D-24)。

藤原ら(小児感染症研究グループ)は、2005 年 12 月から 2006 年 1 月に受診した A 型インフルエンザ患者の調査を行った。検討対象 867 例中、OTV 投与前から精神神経症状を認めた例が 32 例(検討対象の 3.7%)であった。投与前に精神神経症状がなかった 835 例に対して投与後 95 例(投与前精神神経症状なし例の 11.4%)に精神神経症状を認めた。全体での精神神経症状発現率は 14.6%で、低年齢、高体温、発熱持続例に起こりやすかった(演題 D-26)。

横田ら(厚生労働省調査研究班)は、インフルエンザに伴う随伴症状に関して全国 12 都県の小児科医に対する調査研究の結果を報告した。医師と患者家族に対する調査票を用いて、インフルエンザ経過中に生じた臨床症状、使用薬剤について集計解析した。0 歳から 15 歳のインフルエンザ罹患小児における異常言動の発現率は 10.5%であった。使用薬剤では、OTV 90.0%、アセトアミノフェン 39.4%などが上位を占めた。薬剤使用開始と異常言動発現は、発熱第 1~2 病日に集中していた。OTV 使用群での異常言動発現率は 11.9%、非使用群では 10.6%であり、有意差を認めないと報告し、随伴症状と薬剤使用との時間的關係など、次シーズンにおける継続調査の必要性を提唱した(演題 B-26)。

私たちは、2005/2006 流行シーズンに自施設へ入院したインフルエンザ患者について、異常言動という症状に注

目して解析したり、入院 50 例のうち、11 例(入院例の 28%)は異常言動が主訴であった。異常言動は男児に多く、比較的年長の幼児・学童が目立った。11 例中 6 例(異常言動児の 42.9%)では、抗インフルエンザ薬投与前から異常言動を認めた。抗インフルエンザ薬投与後に異常言動が発現した 8 例中、OTV 内服後の症例が 6 例、ザナミビル(リレンザ®、zanamivir ; ZMV)吸入後の症例が 2 例であった。一部の症例で一過性の脳波除酸化があり、異常言動の主原因としてインフルエンザウイルス感染による一過性脳機能異常の可能性を指摘した(演題 B-27)。

3. 第 110 回日本小児科学会学術集会(2007 年 4 月、東京都)

浜(医薬ビジランスセンター)、横田らの「インフルエンザに伴う随伴症状の発現状況に関する厚生労働省調査研究班」報告に対して批判的検証を行い、OTV 投与前例では異常言動発現の頻度が高い可能性があることを指摘した(演題 P1-073)。

高松(医療問題研究会、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター)らは、日本小児科学会と米国 FDA による「OTV と死亡の因果関係の見解」について言及し、公開資料をもとに検討を行った結果「自殺」「心筋炎」「脳炎」などと扱われている症例のなかに、OTV との関連が強く疑われるものや解熱後の異常言動により発生した事例があると発表した(演題 P1-074)。

横田ら(厚生労働省インフルエンザ随伴症状研究班)は、第 38 回日本小児感染症学会学術集会での報告に加えて、

治療

患者家族のアンケートから異常言動の内容を、おびえ・恐怖(8.7%)、幻覚・幻視(5.9%)、突然の大声・うわごと(12.8%)、憤怒・高笑(8.5%)、指を食物のように噛む(0.7%)などに分類した。また多変量解析により、OTV服用は熱性けいれんや意識障害の出現と明確な関連性は認めないと報告した(演題 O3-005)。

4. 第29回日本中毒学会学術集会(2007年7月、東京都品川区)¹⁾

福家ら(琉球大学)は、OTV服用後に転落死した事例の生体試料から、OTVの活性代謝物と未変化体を調べた。測定法は彼らの開発によるものであり、固相抽出法後にUV検出器付き高速液体クロマトグラフで定量分析した。その結果、未変化体はいずれの臓器においても検出限界以下であった。オセルトアミビルカルボキシレート(活性代謝物)は血液中では治療レベルに相当し、臓器分布では肝臓が最も高濃度であり、次いで腎臓であった。脳においては、検出限界以下であった。

5. 第39回日本小児感染症学会学術集会(2007年11月、横浜市)¹⁴⁾

森田(国立病院機構岡山医療センター)らは、2006/2007インフルエンザ入院例91例を解析した。OTV内服例は60例(全入院例中の66%)であった。インフルエンザ罹患中に異常言動を認めた症例が16例あり、OTV内服後に異常言動を認めた症例は7例(内服例の12%)であった。内服なしで異常言動を認めた例は3例(非内服例の10%)であった。OTV内服

の有無と異常言動など神経合併症発現について、統計的に相関関係は認めないと報告した(演題 B-7)。

田辺、富永(市立秋方市民病院)らは、2006年12月から2007年4月の受診患者について、精神神経症状とインフルエンザ罹患、OTV投与との関連性を検討した(演題 B-9, 10)。インフルエンザ罹患患者においては、異常言動を呈する者の割合が、非インフルエンザ患者よりも有意に高率であった。異常言動を呈した者のなかにはOTV内服例が多い傾向にあり、さらなる検討が必要と考察した(演題 B-9)。感染に伴う異常言動は発熱を伴い夜間に起こることが多いが、インフルエンザ感染に合併する場合は日中に起こりやすいこと、症状の反復や暴れる・動き回るなどの激しい動きが多いことを報告した。またOTV非内服例では、発熱後24時間以上を経過してから異常言動を認めた例も目立った(演題 B-10)。

高橋ら(日本小児科学会神奈川東地方会感染症委員会)は、インフルエンザに伴い異常言動を呈した原内症例のうち、特に「飛び出し・飛び降り」など事故につながり得る症例の臨床的特徴を、2005/2006と2006/2007シーズンの報告例について詳しく解析した。その結果、これらの異常言動は男児に多く(80%以上)、10歳以上の者が63.2%を占めた。OTV使用例は47.4%と半数以下であり、原因としてOTV以外の別要因を考慮する必要があると考察した(演題 B-11)。

高宮(高宮小児科)は、2002/2003から2006/2007シーズンに経験したイン

フルエンザ罹患に伴う異常言動を呈した37例を検討した。OTV服用後1例、服用前10例、アマンタジン服用後2例、服用前1例、抗インフルエンザ薬非服用3例という結果であり、OTV内服後以外でも異常言動が認められた。一方、解熱してから異常言動を起こした症例もあり、熱せん妄だけでは説明できないことを示唆した。また、OTVを内服した複数機会に異常言動を認めた症例もあり、OTVが異常言動の発現を助長させている可能性は否定できないと考察した(演題 B-12)。

3 論文報告

1. 小児感染免疫 18巻4号(2006年12月)

インフルエンザ罹患時の異常言動がOTVとの関連を含めて学術集会で議論されるようになったのは2005年末からである。私たちは、早速2005/2006流行シーズンのインフルエンザ罹患児を対象として、異常言動の原因、病態へのアプローチを試みた。その結果は第38回日本小児感染症学会学術集会(2006年11月、高知市)で報告し(前述)、日本小児感染症学会の学会誌である「小児感染免疫」へ論文発表した⁹⁾。内容についてはすでに前項で述べたが、論文からの引用である(図1)に示すように、異常言動をOTV使用前から認めた症例も数多くあり、少なくともOTVのみがインフルエンザ罹患における異常言動の主因とは考え難い。ただし、「飛び降り」や「飛び出

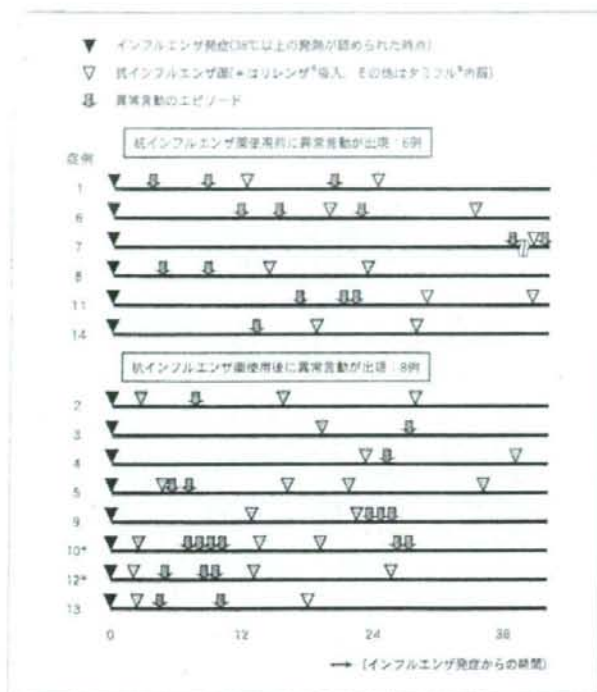


図1 発症、抗インフルエンザ薬使用と異常言動の時間関係
(文献7より引用)

し」という最も問題となっている特徴的行動の発現を助長している薬剤がないかに関して、さらに検討を行うべきであると考察した。薬剤の関与に関して最終結論を導くためには、抗インフルエンザ薬はもちろんであるが、併用薬すべてについて多数例を対象とした検証が必要と考えている。

2. 日本小児科学会雑誌111巻1号(2007年1月)

原らは2005/2006流行シーズンに、インフルエンザに伴う異常言動・行動を主訴に自施設へ入院あるいは外来受診し、追跡調査ができた18例に対する解析の結果を発表した¹¹⁾。全例インフルエンザA型であり、10例は異常言動・行動出現前にOTVを服用していた。5例は何ら服薬がなかった。異

常言動は私たちの症例同様発熱期(ほとんども発熱後24時間以内)に出現し、すべて38°C以上の発熱を伴っていたが、一過性で後遺症なく回復した。本調査研究で観察された異常言動・行動は熱せん妄であり、一過性せん妄は小児のインフルエンザ合併症としてしばしば認められ、夜間睡眠中に出現する機会が多いという特徴を指摘した。OTVの直接的な副作用とは考えにくい。個体のせん妄への感受性に同薬が影響を及ぼす可能性までは否定できないとしている。また、抗ヒスタミン剤や抗コリン作用を有する薬物を含む総合感冒剤についても多数例の検討が必要であることを提唱している。

4 抗インフルエンザ薬と異常言動

2007年11月末に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の小児に関する諮問委員会(Pediatric Advisory Committee)において、製薬会社が提出した資料から紹介する。

1. オセルタミビル(タミフル®、oseltamivir; OTV)ーHoffmann-La Roche社¹²⁾

本薬剤認可以降、世界中でのべ4,800万人の患者がその処方を受け、うち75%は日本で使用された。日本では特に小児への使用例が多く、約半数を占めるとされる。したがって我が国では、のべ1,759万人の小児へOTVが処方されたことになる。これに対して米国小児患者への処方量は285万人、

治療

ほかの国々をすべて合算しても23万人である。日本ではこれまでに、薬物の約6倍量のOTVが小児に対して使用されたことになる。

OTV内服後に異常言動が報告された症例の数は、日本1,745例、米国55例、その他の国々8例である。これらと処方量からOTV使用後の異常言動の頻度を算出すると、100万処方あたり日本99例、米国19例、その他の国々35例となる。また、特にわが国では2005年から2007年にかけて、異常言動例の報告が急増した。しかし、同一時期にインフルエンザ患者数やOTV使用量が飛躍的に増加したとか、製剤成分や規定投与量が変化したわけではない。本時期に急に増えたのは、本件に関するメディアのレポートである。また、厚生労働省から異常言動に注意すべき旨の通告が出たこともあり、医療関係者や一般国民の「異常言動」に対する認識が敏感になった可能性も指摘している。また、米国の研究では、OTV投与による神経精神症状出現リスクの増大はなかったとしている。

これまでに報告されたOTV投与後の異常言動と事故や怪我に繋がる「飛び降り」「飛び出し」の概略について、Hoffmann-La Roche社は表1のようによまとめている。そして、異常言動がインフルエンザ罹患により起こるのか、その程度や頻度をOTVが増悪させないかについての確定は現状では困難で、さらに基礎実験や臨床研究を継続すべきとしている。

表1 OTV内服後に認められたインフルエンザ罹患児の異常言動

1. 異常言動の初発時期は、3割以上がインフルエンザ発症後2日以内
2. 異常言動発症時に発熱を認められた者は44%
3. 異常言動は、男児に多い(性別は2:1)
4. 年齢分布では、小学生以上の年長児が多い
5. 87%の症例では、後遺症なく回復
6. 特に、「飛び降り」「飛び出し」について
(1)2005/2006と2006/2007の2シーズンで7例(男児、女児)の報告(全例が日本)
(2)転落による事故(飛び降り)が、死亡や後遺症につながるケースが多い
(3)7例中5例ではほかの異常言動も観察された
(4)死亡例が3例あるが、自殺と考えられる者はいない

【FDA: Pediatric Advisory Committee Briefing Document for Tamiflu[®], Hoffmann-La Roche 説明資料、2007年11月】より引用

2. ザナミビル(リレンザ[®], zanamivir; ZMV) - GlaxoSmithKline 社⁽¹⁾

1999年3月から2007年3月までの、世界総流通量推計は399万治療コースである。使用対象者の年齢分布は不明で、本集計のなかにはパンデミック対策用の備蓄分も含まれている。日本では、2005/2006流行シーズンに10万治療コース、2006/2007流行シーズンに50万治療コースが処方された。米国の処方量は、2007年8月までに166万治療コース(21~50歳) + 14万治療コース(小児と思春期世代)と推計される。

動物実験や薬物体内動態から考えて、ZMVが直接中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低く、各国でのレビュー結果でも各種神経精神症状や異常言動のリスクを増加させるという証拠は得られなかったとしている。インフルエンザには中枢神経合併症があり、特に日本ではインフルエンザ感染症の報告がほかの国々よりも高い頻度で認められ、異常言動が多いこともこれと関係している可能性を指摘している。

OTV投与後と比較すれば報告数は

遙かに少ないが、2007年春にはZMV吸入後の異常言動症例が報告された。この理由については、異常言動に関するメディア報道や厚生労働省通告により社会の関心が高まり、報告数の増加した可能性を示唆している。また、2005年から2007年にかけての2年間で日本におけるZMV使用量は5倍に増え、使用後偶発的に異常言動を呈する児が目立つようになったのではと述べている。

ZMV吸入後の異常言動は、すべて日本からの報告であった。18歳未満の者が92%を占め、小学生以上の年長児が多かった。これら異常言動のほとんどは一過性のものであり、ZMVによる治療を継続したが異常言動は軽快した。「飛び降り」は1例もなかった。今後さらに各種データを収集してゆくことも述べられている。

5 異常言動は薬剤の副作用か

異常言動の主な原因は、薬類よりもインフルエンザウイルス感染であろうと推

である。その理由は、インフルエンザは中枢神経に影響を及ぼす疾患であり、抗インフルエンザ薬を使用しない・併せて異常言動が認められるからである。ただし、薬剤がインフルエンザ罹患時における異常言動の頻度や程度を増大させないかについては、多数の患者を対象とした疫学研究の結果を行って判断したい。検討対象薬剤はOTVのみならずすべての薬剤であり、特に注目すべき異常言動は重大な事故につながる「飛び降り」「飛び出し」である。

References

- Okumura, A., Nakano, T., Fukumoto, Y. et al.: Delirious behavior in children with influenza: its clinical features and EEG findings. *Brain Dev.* 27: 271-274, 2005.
- 小林哲子, 中野真樹, 筑地かつは, 堤俊隆: インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討. *小児感染症* 18: 371-376, 2006
- 第37回日本小児感染症学会学術集会. プログラム・抄録集. 2005年11月
- 沢 六郎: リン酸オセルタミビル(タミフル®)による突然死. 異常行動死: その因果関係の考察. *小児感染症* 15: 56-57, 2006
- 第38回日本小児感染症学会学術集会. プログラム・抄録集. 2006年11月
- 星野恭子, 桑島道明, 高田紫子, 田村正隆: タミフル®内服1-2時間後に発作性の興奮状態を呈したインフルエンザA型の2児症例. *小児感染症* 19: 109-107, 2007
- 藤原史博, 佐藤 碧, 日比成美ほか: A型インフルエンザの精神神経症状における oseltamivir の関与の検討. *小児感染症* 19: 107, 2007
- 第16回日本小児科学会学術集会. プログラム・抄録集. 2007年4月
- 第28回日本中毒学会学術集会. プログラム・抄録集. 2007年7月
- 第39回日本小児感染症学会学術集会. プログラム・抄録集. 2007年11月
- 津 啓太, 田辺幸也, 中尾英彦ほか: インフルエンザの経過中に異常言動・行動を呈した症例の検討. *日児誌* 111: 38-44, 2007
- Hoffmann-La Roche: Pediatric Advisory Committee Briefing Document for Tamiflu®. 2007年11月
- GlaxoSmithKline: Pediatric Advisory Committee Meeting: Relenza® (zanamivir) Inhalation Powder; Review of Neuropsychiatric and Behavioral Events. 2007年11月

各論

インフルエンザ

中野 貴司 国立病院機構三重病院小児科

キーポイント

インフルエンザは誰もが罹患する疾患であるからこそ、院内感染予防のために、手洗いや咳エチケットなど標準的な予防策を日頃から徹底したい。疾患特異的な対策として、流行シーズン前の予防接種が有効である。重症化ハイリスク者が感染源と濃厚に接触した場合は、抗インフルエンザウイルス薬の予防投与も選択肢である。

はじめに

インフルエンザの流行期には、あらゆる世代の人たちが本疾患に罹患する。特に小児では、学校や保育園が流行増幅の集団となることもあり、多くの患者発生をみる。例えば、たまたま虫垂炎や気管支喘息など非感染性の疾患で入院したとしても、その時はインフルエンザ潜伏期であり入院数日後に発熱をきたす場合もある。このような患者が発病者となって、院内での感染が拡大する。

また、ありふれた疾患であるからこそ、歯医者や医療従事者がインフルエンザに罹っていることもしばしばあり、周囲の成人から小児患者へ感染伝播が起こる。

そして、インフルエンザは通常の感冒とは異なり重篤な疾患である。熱性けいれんや肺炎の合併、さらにはインフルエンザ脳症、ライ症候群、心筋炎など大きな健康被害につながる可能性もあり、院内感染によってもたらされる影響は甚大である。本稿では、インフルエンザという疾患の特徴を考慮した感染源、感染経路、感受性者対策について概説する。

潜伏期・伝播様式

潜伏期と伝播期間

インフルエンザの潜伏期は、通常1~4日で平均2日といわれる。発症の24時間前から他の者に感染させるリスクがある。

患者からのウイルス排出は、発症後3日間がもっとも多く、7日間程度持続する。乳幼児や免疫不全宿主が罹患した場合は、ウイルス排出期間がより長いといわれる。

伝播様式

通常の感染経路は飛沫感染である。気道分泌物や唾液に存在するインフルエンザウイルスの直接飛沫により感染するので、感染源と1m以上の距離が開いていれば伝播リスクは低い。複数病棟の病室では、ベッドの距離に注意したい。

ただし、インフルエンザウイルスは環境表面でも一定期間は生き延びるといわれる。したがっ

連絡先：国立病院機構 三重病院小児科
〒514-0125 三重県津市大平塚田 302

小児科 Vol.49 No.5

709

表1 「咳エチケット」の啓発

1	咳、くしゃみをする際には、ティッシュなどで口と鼻を押さえ、他の人から顔をそむけ、1m以上離れる
2	呼吸器分泌物（鼻汁や痰）を含んだティッシュを、すぐに蓋付きの廃棄物箱に捨てられる場所を整える
3	咳をしている人にマスクの着用を促す
4	マスクの着用は、説明書をよく読んで正しく着用させる
5	院内でサージカルマスクなどが入手できるようにする（例えば、売場で販売）
6	鼻汁や痰など分泌物に接触したときは、手洗いを促す
7	上記行動の意義を、患者、家族、付き添いの医師等、関係者らに向けてしっかりと伝え、実践する

〔厚生労働省「平成19年度「新型インフルエンザ総合対策について」より引用改変〕

で、汚染した手指やドアノブなどを介しての接触感染も発生する。また、狭い空間で多人数が長時間一緒に過ごすなど特殊な環境下では、空気感染に似た伝播様式も起こり得る。換気などへの気配りが大切である。

感染源対策

患者

時に起こり得る空気感染のことを考えれば、陰圧空調あるいは他の部屋とは別個の空調を有する部屋にインフルエンザ患者を収容することが理想であるが、わが国の医療機関の実状からそのような対応は困難である。個室入院あるいはインフルエンザ患者同士で同室入院させる、というのが現実的な対応策であろう。

また小児では、発症直前や発症後インフルエンザと診断されるまでにすでに周囲の者に濃厚に接触している場合も多く、診断確定時点で直ちに隔離しても、すでに2次感染が始まっていることも多い。そのような際でも、できる限り伝播を最小限に食い止めることを心掛けたい。

面会者

インフルエンザの院内感染に際して、外部からの病原体持込が原因となることはしばしばある。入院患者が外部者と接触することは必要最

小限にとどめたい。

また、米国疾病管理予防センター（CDC）も推奨する「咳エチケット」を助行することが、院内感染予防に有効である（表1）。

医療従事者

流行シーズン前にインフルエンザワクチンを接種しておくことが大切である。ワクチンの有効率は、高齢者や小児より働き盛りの健康成人でもっとも高く（後述）、自らの罹患予防と同時に、職場で接触する患者たちへの感染伝播の防止にも役立つ。

医療従事者への抗インフルエンザ薬予防投与は、新型インフルエンザ出現など特殊な場合を除いては一般的には勧められない。

罹患してしまった場合は、速やかに勤務を停止する。解熱後2日間を経過するまでは、自宅で療養する。勤務再開後、咳や鼻汁が認められる場合はマスク着用などにより周囲への伝播を防ぐ。

感染経路対策

感染経路の遮断

飛沫感染を防ぐために、近距離での濃厚接触を避ける。患者の気道分泌物への曝露が起こらないようにすることがもっとも大切である。す

てに述べたように環境が汚染され接触感染する
場合があるので、その経路を遮断する手洗いは
有効な予防手段である。マスクなどの防護具の
利用やうがい・除菌も効果がある。“咳エチケット”
啓発の重要性はすでに述べた(表1)。

環境の整備

一般的な感染予防対策でもあるが、環境を清
潔な状態に保つことは大切である。病院では、
ベッド欄、ドアノブ、処置台、医療機器なども
頻繁に清拭を心掛けたい。

感受性者対策

予防接種

インフルエンザに対しては、不活化ワクチン
という特別な予防手段がある。その効果につ
いてはさまざまな議論があるが、これまでに実
施されたわが国や米国の多施設共同研究では、
罹患予防に関して表2に示すような有効率が報
告されている^{2,3)}。麻疹やポリオのワクチンと
比べると罹患予防効果が低く、より有効なワク
チンの開発が待たれることは事実である。しか
し、副反応の程度や頻度は高くなく、接種群で
は統計学的有意差をもって予防効果があり、イ
ンフルエンザを予防すべき対象にはワクチン接
種を心掛けたい。

表2をみればわかるように、乳幼児や高齢者
と比べて、働き盛りの健康者ではワクチンの有
効率が高い。院内感染対策におけるワクチンの
有効な活用法として、インフルエンザ流行シー
ズンが始まる前に医療従事者は予防接種を済ま
せ、自らが患者への感染源となることをできる
限り防ぐことが大切である。

インフルエンザの潜伏期は平均2日と短い
ので、曝露後のワクチン接種による予防は期待で

表2 不活化インフルエンザワクチン接種による罹患予
防効果

対象年齢	国	有効率*
乳幼児(2歳未満)	日本	22~25%
60歳以上(健康成人)	米国	70~90%
高齢者	日本	34~55%
	米国	32~42%

*「発症」のみ

きない。

薬剤予防投与

●投与対象と使用薬剤

抗インフルエンザ薬の予防投与は、ワクチン
による予防にとって替わるものではないが、
ワクチンを補完する目的で上手に使用すれば有
用である。主にインフルエンザが重症化するハ
イリスク群や彼らとの濃厚接触者が対象となる。
曝露後予防として薬剤を用いる場合、できるだ
け早い時期に投与を開始することが望ましく2
日以内が目安である。

米国食品医薬品局 (US Food and Drug Admin-
istration: FDA) は、小児に対するインフルエン
ザ予防薬として4種の薬剤を承認している(表
3)。ただしわが国では、予防投与ができる対象
小児はごく限られており、薬剤の種類も少ない。

また、米国で2005/06シーズンに分離された
A型インフルエンザウイルス(H3N2)の大半は
アマンタジン耐性であったため、CDCはアマン
タジンを治療や予防に用いないよう勧告してい
る¹⁾。

●オセルタミビル

米国では1歳以上の小児に予防投与が認めら
れているが、わが国ではカプセル剤にのみ適応
があり、13歳以上のインフルエンザ罹患による
重症化ハイリスク群が対象である。また、健康
保険適用の対象とはならない(表3)。

13歳以上の者に対して、75mgカプセルを1
日1回、7~10日間程度使用する。投与期間に

表3 抗インフルエンザ薬と予防投与の適応対象

薬 剤 名	商 品 名	投与経路	ウイルス型	予防投与の適応対象	
				米 国	日本(保険外)
アマンタジン ジマンタジン	シンメトレル [®] など (国内承認薬)	経口	A型	1歳以上	適応未認可 (国内承認薬)
オセルタミビル	タミフル [®]	経口	A型とB型	1歳以上	15歳以上(カ「セル」のみ適応)*
ザナミビル	リレンザ [®]	吸入	A型とB型	5歳以上	5歳以上*

*わが国における予防投与適応は「原則としてインフルエンザ患者の同居家族または共同生活者で、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、糖尿病など代謝性疾患、腎臓病等を有する者」である。また、健康受療適用の対象とはならない。

例して海外では、高齢者に対して6週間長期投与された報告(投与群276例、対照群272例)があるが、予防効果は良好であり、問題となる副作用の発現もなかった⁶⁾。

小児への投与量は、海外に準じるのであれば2mg/kg/日を1日1回投与である。わが国でも、2002-03シーズンに小児病棟でのインフルエンザ患者院内発症に際してオセルタミビルを使用した報告がある⁷⁾。発症児3例との病棟内濃厚接触児延べ29例を対象とした調査研究である。予防内服(2mg/kg/日、1日1回、7~10日間投与)を行った13例から発症例はなく副作用も認められなかったが、予防内服を行わなかった16例中11例(69%)はインフルエンザを発症した。

ただしオセルタミビルの使用については、特に10歳代において異常行動発現への注意勧告が厚生労働省からなされており(2007年3月発令、2008年2月現在継続中)、小児に予防目的で使用するには十分なインフォームドコンセントが必要となる。

●ザナミビル

5歳以上の者に対して、10mg/日を1日1回吸入する。オセルタミビルと同様に、健康保険

適用の対象とはならない(表3)。わが国で定められた投与期間は10日間である。長期同投与の例としては、海外で18~69歳の健康成人に対して4週間吸入を継続し、特に問題となる副作用は認められず、予防効果も良好であった⁸⁾。

家族内でのインフルエンザ患者発生に際して、5歳以上の家族全員をザナミビル投与群あるいはプラセボ群に割り付け、予防投薬の効果を検討した研究がある⁹⁾。その結果では、ザナミビル投与群では有意にインフルエンザの家族内2次感染が抑制されていた。

インフルエンザ罹患時の異常行動の原因について最終結論はいまだ出ていない(2008年2月未現在)ので、本薬剤使用時にも説明を付け加えたい。その他本剤吸入による副作用としては、まれではあるが気管支痙攣の報告がある。

おわりに

インフルエンザの院内感染対策について概説した。感染症全般に共通する標準的予防策と疾患特異的な対策をうまく組み合わせ、感染制御に心掛けたい。

文 献

- 1) American Academy of Pediatrics: Influenza. In: Pickering LK et al (eds), Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious

Diseases, 27th ed, Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, pp401-411, 2006.

- 2) CDC: Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings 2007, Atlanta, CDC, 2007.
- 3) 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)
- 4) CDC: Chapter 16: Influenza. In: National Immunization Program Pink Book 9th ed, Atlanta, CDC, pp233-253, 2006.
- 5) 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, 加地正郎)
- 6) Peters PH et al: Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 49: 1025-1031, 2001.
- 7) 新庄正宜ほか: 小児病棟におけるインフルエンザ接触者へのオセルタミビル予防内服効果. *感染症誌* 78: 262-269, 2004.
- 8) Monto AS et al: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults. *JAMA* 282: 31-35, 1999.
- 9) Monto AS et al: Zanamivir prophylaxis: An effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 186: 1582-1588, 2002.

— お知らせ —

第 40 回 日本小児感染症学会

- 会 期: 2008 年 11 月 15 日 (土) ~ 16 日 (日)
会 場: 名古屋市中小企業振興会館 (吹上ホール)
会 長: 浅野 啓造 (藤田保健衛生大学医学部小児科)
テ ー マ: 「基礎と臨床との融合研究から質の高い小児科臨床へ」
演題募集: 2008 年 5 月 29 日 (木) 正午 ~ 7 月 1 日 (火) 正午
演題の申し込みおよび詳細は下記学会ホームページをご覧ください。
問合せ先: 事務局: 第 40 回日本小児感染症学会総会・学術集会
〒470-1192 愛知県豊明市赤松町田楽 1-98
藤田保健衛生大学医学部小児科内
FAX 0562-95-2216
運営事務局: 株式会社オフィステイクワン 担当: 山田 紀子
〒461-0004 名古屋市東区葵 2-5-6
TEL 052-930-6145 FAX 052-930-6146
E-mail: jspid40@cs-otac.com
URL: <http://www.cs-otac.com/jspid40/>

マイコプラズマ, クラミジア

山崎 勉 埼玉医科大学小児科

キ
ボ
イ
ン
ト

Mycoplasma pneumoniae は、ヒトからヒトへの感染をきたし、飛沫感染により伝播する。マイコプラズマ肺炎に対する感染防止対策は、標準予防策に加えて気道症状を有する期間は飛沫予防策も必要である。*Chlamydia trachomatis* は、性行為や母子感染により、ヒトからヒトへの感染をきたす。主に接触感染により伝播し、標準予防策が推奨される。*C. psittaci* は、鳥類や哺乳動物よりヒトに感染し、ヒトからヒトへの感染は例外的である。オウム病には、標準予防策が推奨される。*C. pneumoniae* は、ヒトからヒトへの飛沫感染により伝播し、標準予防策が推奨されるが、気道症状を有する期間は飛沫予防策も必要である。

マイコプラズマ

マイコプラズマ感染の疫学、 感染経路^{1)~3)}(表)

ヒトに病原性を及ぼすマイコプラズマ属には、*Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* などがあるが、ここでは呼吸器感染症の原因微生物として重要な *M. pneumoniae* (以下、マイコプラズマ) 感染について述べる。マイコプラズマ肺炎は世界的に散発ないし流行しており、5~25歳に多発する。時に集団内、家族内での感染が問題となる。マイコプラズマ感染は全年齢に起こるが、肺炎を発症するのは5歳以上、主に学童・成人である。

ヒトからヒトへの感染をきたし、鼻咽頭分泌物などからの飛沫感染により伝播する。潜伏期は2~3週とされ、発病1週間前より咽頭に検出される。感染力は発病時に最大で、10日前後は有する。気道症状が持続する症例でも、マイコプラズマは6週後には消失するとされるが、数週間~数か月にわたって喀痰より検出された

症例も報告されている。

マイコプラズマ感染症の臨床^{1)~4)}

マイコプラズマ感染症の臨床像は、急性上気道炎、気管支炎、肺炎などの呼吸器系感染症のほか、脳炎、中耳炎、多型滲出性紅斑、Guillain-Barré 神経群など、多彩である。呼吸器外症状を呈するものは、小児に多い。

マイコプラズマの院内感染、 施設内感染

マイコプラズマは市中肺炎の原因微生物として重要であるが、院内肺炎の原因としての頻度は低い⁵⁾。Lurie ら⁶⁾が、135例の院内肺炎を前方視的に調査したところ、血清診断でマイコプラズマ感染と判定されたものは1例のみであった。一方、Casalra ら⁷⁾は人工呼吸器を使用後にマイコプラズマ肺炎に罹患した4例を報告した。彼らは、マイコプラズマは人工呼吸器関連肺炎の原因となり、病院感染をきたす微生物であることを指摘している。さらに Klumola ら⁸⁾は、マイコプラズマ感染の流行時に医療従事者を調

連絡先: 埼玉医科大学小児科
〒326-0195 埼玉県入鹿郡毛呂山町毛呂本町2-1-1

新型インフルエンザの予防 — パンデミック対策としてのワクチン



● 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長

中野 貴司 なかの たかし

1983年信州大学医学部卒業。ザナ・中国派遣などを経て1995年より三重病院勤務。日本小児科学会専門医、日本感染症学会専門医・指導医、日本国際保健医療学会理事、日本小児感染症学会評議員、国際小児保健研究会副代表。最近の著書に「予防接種のすべて2006」「日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2007」「図説呼吸器系細菌感染症」

- 新型インフルエンザパンデミックが起こる脅威は、私たち人類に着実に近づきつつあるといわれる。
- WHOや日本政府はその備えを進めており、ワクチンによる予防はパンデミック対策の中で大きな柱の1つに位置付けられる。
- パンデミック段階のフェーズごとに具体的にとるべき行動が示されているが、本稿では、厚生労働省による「新型インフルエンザワクチン接種に関するガイドライン」に示された内容に基づいて概説する。

パンデミック対策としてのワクチン

1997年香港で、H5N1型鳥インフルエンザウイルスによるヒトへの感染事例が初めて報告され、2003年以降は同ウイルスによる重症患者の発生が世界各地で続いている(表1)。また、ヨーロッパでは同じく高病原性鳥インフルエンザであるH7N7ウイルスの患者も報告された。幸いまだこれらウイルスは、ヒトからヒトへ広く伝播するものには変異していないが、新型インフルエンザウイルスが出現し世界流行が起こる脅威は、私たち人類に着実に近づいている印象がある。

このような状況の中でWHO(世界保健機

関)は、新型インフルエンザのパンデミックに対処するための各種プランを事前に準備している。わが国においてもWHOの方針に基づいた対策の策定が進められ、2005年11月には、国としての行動計画である「新型インフルエンザ対策行動計画」が発表された¹⁾。

この計画によれば、関係各省庁は政府レベルで連携し、対策に当たることとされており、厚生労働省は具体的な作業として、①抗インフルエンザ薬の備蓄②ワクチン開発支援と供給体制の確保③サーベイランスと検疫の強化④医療体制の整備⑤情報提供と共有の推進などを進めている。そしてワクチンによる予防は、パンデミック対策の中で大きな柱の1つ

表1. WHO に報告されたヒトの高病原性鳥インフルエンザ A (H5N1) 感染確定症例数

(2008年6月19日現在)

	2003年		2004年		2005年		2006年		2007年		2008年		合計	
	確定数	死亡数	確定数	死亡数	確定数	死亡数	確定数	死亡数	確定数	死亡数	確定数	死亡数	確定数	死亡数
アゼルバイジャン	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	8	5
バングラデシュ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
カンボジア	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	0	0	7	7
中国	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	3	3	30	20
ジブチ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
エジプト	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	7	3	50	22
インドネシア	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	18	15	135	110
イラク	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2
ラオス	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2
ミャンマー	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
ナイジェリア	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
パキスタン	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	3	1
タイ	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	25	17
トルコ	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	12	4
ベトナム	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	5	5	106	52
合計	4	4	46	32	98	43	115	79	88	59	34	26	385	243

(確定症例数は死亡例数も含む。数値は検査により H5N1 感染が確定された患者のみ)
 (WHO 資料 http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2008_06_19/en/index.htm より引用して作成)

に位置付けられている。

パンデミック各段階とワクチン対策

WHO は、パンデミックが起こる以前からピークを迎えるまでを、段階的に6つのフェーズに分類している¹⁾。そして現在は、フェーズ3「ヒトへの新しい亜型インフルエンザウ

イルスの感染が確認されているが、ヒトからヒトへの伝播は基本的には起こらない段階」である。またわが国の「新型インフルエンザ対策行動計画」では、フェーズごとに「A:国内患者非発生」と「B:国内患者発生」に細

表2. インフルエンザパンデミックの各段階におけるワクチンに関する対策

段階	状況	ワクチンに関する対策
フェーズ3A (現状)	新しい亜型インフルエンザウイルスのヒトへの感染が確認されているが、ヒトからヒトへの伝播は基本的には起こらない。また、日本国内で患者は発生していない	1. プレパンデミックワクチンを開発し、治験を実施し、準備を製造貯留する 2. パンデミックワクチン製造用種毒確保など生産計画への対応を準備する
フェーズ4	(4A) ヒトからヒトへ伝播する新型インフルエンザウイルスが確認されているが、感染集団は小さく限られており、かつ国内での患者発生はまだ見られていない (4B) ヒトからヒトへ新型インフルエンザウイルスが感染し、感染集団は小さく限られているが、国内でも患者発生が見られる	1. 新型インフルエンザウイルス株を特定し、パンデミックワクチンの製造を開始する 2. 通常のシーズンインフルエンザワクチン生産時期であっても、パンデミックワクチン生産を優先する 3. プレパンデミックワクチンを、医療従事者や社会脆弱層維持者など対象に、接種を開始する 4. パンデミックワクチンが製造され次第、接種を開始する

分化して行動計画が記載されており、現在のわが国の状況は「フェーズ3A」に相当する。

このパンデミック各フェーズにおいて、講じべき主な事項が「新型インフルエンザ対策行動計画」に示されている。それらの中で、ワ