

表 主要先進7か国におけるワクチンの接種状況

国名	BCG	DTaP	Hib	HBV	PCV	Polio	Measles	HPV
イタリア	△	○	○	○	△	IPV	○	○
フランス	△	○	○	○	○	IPV	○	○
ドイツ	△	○	○	○	○	IPV	○	○
英国	△	○	○	△	○	IPV	○	○
米国	△	○	○	○	○	IPV	○	○
カナダ	△	○	○	○	○	IPV	○	○
日本	○	○	□	△	□	OPV	○	□

○：定期接種として認められているワクチン。

△：リスクのある人だけに接種が推奨されているワクチン。

□：任意接種。

クチンが含まれていた。

その後、B型肝炎(Hepatitis B Virus ; HBV)ワクチン、インフルエンザ菌b型(*Haemophilus influenzae* type b ; Hib)ワクチン、小児用結合型肺炎球菌(Pneumococcal Conjugate Vaccine ; PCV)ワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチン(human papillomavirus vaccine ; HPV)などの重要なワクチンがそのスケジュールに次々に加えられた¹⁾。2000年には、ワクチンによる貧しい国々の子どもたちの健康の改善を目的として、公的な支援機関と私的な支援機関を結び付けるGlobal Alliance for Vaccines and Immunization(GAVI)が設立され、WHO、ユニセフ(国連児童基金 : UNICEF)との連携を通じて、特に発展途上国における小児のワクチン接種の普及に努めている。



WHOのワクチン 積極奨励の指針

WHOが掲げる各種ワクチン接種に関する定期接種の積極奨励の指針(Recommended Routine Immunizations for Children : Recommendations for all children)²⁾においては、BCG、DTP、Hib、HBV、PCV、OPV、麻疹ワクチン、HPVワクチンの合計8種類がすべての子どもたちに接種されるべきとされている。それ以外にも特定の地域において推奨されているワクチン(日本脳炎ワクチン、黄熱ワクチン、ロタウイルスワクチン)、リスクの高い群に推奨されているワクチン(コレラワクチン、多糖体髄膜炎菌ワクチン、A型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン)、それ以外に、流行性耳下腺炎ワクチン、風疹ワクチン、インフルエンザワクチンの記載がある。各国の予防接種のスケジュールを参照にし^{2~4)}、主要先進7か国においてWHOの積極的推奨指針に掲げられている8つのワクチンがどのように接種されているかをまとめた(表)。以下、各ワクチンについて、それぞれの国の対応の違いについてまとめる。

1. 積極的推奨のワクチン

1) BCG

通常乳児早期に1回の接種である。日本を除く国々で、一定のリスク(家族内で結核の発症者がある蔓延国からの移民など)の下で接種が推奨されている。この背景には、先進国において1950年台から結核の発生率が急激に減少したことが挙げられる。一方で、すべての子どもたちに定期接種されているのは日本のみである。BCGの効果は、乳児において結核性髄膜炎などの重症結核感染症を予防すると言われていたが⁵⁾、それを確実に証明するデータは存在しない。HIV感染者の多い国では、重症結核感染症を予防できるかもしれないという点ではその重要性がより増すわけであるが、HIV陽性児、またはHIV陽性が疑われる子どもへの接種は原則禁止である。

一方で、その弊害として結核への罹患を疑った際に、BCG接種によってツベルクリン反応(tuberculin skin test ; TST)が陽性となり、診断の際に混乱をきたす。すなわち、TST陽性がBCGの影響なのか、あるいは結核への曝露を受けたことによるかの判断は難しい。その影響は接

種した BCG の株、種類によることが大きい。さらには BCG 接種後の副反応として知られている接種部の腫脹、所属リンパ節炎、骨髄炎は、日本の小児における重症結核感染症患者よりも多く報告されており、今後日本国内で BCG をすべての子どもに接種し続けるかは、議論が必要であると考える。

2) DTP

(1) 乳児期

1 歳以下で 3 回の接種、そして 1~6 歳で 1 回の追加接種が推奨されている。すべての 7 개국で定期接種とされており、追加接種がスケジュールに組み込まれている点でもすべて共通である。

(2) 学童、思春期

米国、カナダ、ドイツでは、Tdap と呼ばれるブースターワクチンを用い、破傷風だけでなく、近年増加している成人、特に 10 歳台の百日咳予防対策が行われている。米国、カナダでは、11~12 歳の児に接種し、以後 10 年ごとの接種⁹⁾、ドイツではそれよりも早い時期の 5~6 歳、9~17 歳の 2 回投与を行っている。破傷風ワクチン (Td) はイタリア、フランス、英国、日本において、11~15 歳以降は 10 年おきの投与が推奨されている。

3) Hib ワクチン

乳児期に DPT と同時期に 3 回接種し、12~15 か月時に追加接種を行う。1980 年代後半に欧米を中心に導入され、米国では、このワクチンによる定期予防接種の導入により、Hib による罹患率が約 1/100 にまで減少した⁷⁾。その後、WHO が Hib ワクチンの乳児への定期接種を推奨する声明を出し、現在では世界 100 개국以上で使用されるようになった。残念ながら、日本では、Hib ワクチンの導入が遅れ、2008 年 12 月ようやく市販され、任意接種として開始された。しかしながら、全国の接種希望需要に対して安定した供給ができていないことや、任意接種のため患者の費用負担が極めて大きい (1 回接種に約 8 千円、2010 年 5 月現在) などの問題点を含んでおり、その普及にはもうしばらく時間がかかりそうである。この現状を打破するためにも、速やかな十分量のワクチン供給と接種の定期化が望まれる。

4) HBV ワクチン

DPT と同時に接種し、3~4 回の接種が推奨されている。先進 7 개국において、すべての乳幼児に対する B 型肝炎の Universal ワクチン接種が行われていないのは、日本、英国だけであり、HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対してのみ定期接種となっている。一方で、B 型肝炎は垂直感染だけではなく、血液、性交渉などを通じて水平感染も引き起こす。したがって、これらの感染症を防止するためには、Universal なワクチン接種が必要である。

5) PCV ワクチン

これも Hib ワクチンと同様乳児期に 3 回、その後 12~15 か月時に 1 回の追加接種を行う。主要先進国 7 개국のうち、ドイツ、英国、米国、カナダ、フランスの 5 개국ではすべての児に接種されているが、英国では追加接種のスケジュールが組み込まれていない。イタリアではすべての児に定期接種ではなく、特定のリスクのある集団のみに接種が推奨されている。PCV には 7 価の PCV7 と 10 価の PCV10 がある。

米国では PCV7 (7 価の結合型肺炎球菌ワクチン) の定期小児予防接種への導入により、小児における重症な肺炎球菌感染症疾患の発生率が大きく低下した⁸⁾。一方で、髄膜炎においてはワクチン接種による集団免疫の効果によって、社会での肺炎球菌が減少し、小児での発生率の低下はもろんのこと、ワクチンを接種していない成人においても疾患の発生率が減少していることが確認された⁹⁾。WHO は肺炎球菌感染症による疾病負担が大きいこと、また、PCV の有効性安全性が確認されていることから、各国の小児予防接種プログラムに PCV を優先的に組み込むことを全世界の国々に推奨し¹⁰⁾、PCV を採用する国々は増加の一途をたどっている。日本では 2010 年 2 月に販売が始まったが、任意接種でその価格が高価 (1 回接種に約 1 万円、2010 年 5 月現在) であることから、その接種率の上昇には程遠い現状である。一方で、米国では PCV7 でカバーされない 19 A などの血清型を含めた 13 価の結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13) への移行が行われている¹¹⁾。

6) ポリオワクチン(oral and inactivated Polio vaccine ; OPV/IPV)

ポリオワクチンはDPTと同時期に接種，主要7か国すべてで定期接種として実施されている。WHOはその接種法の容易さからOPVの接種を勧めているが，日本以外の先進国は，IPVを接種しているが，その理由はOPV投与後200～300万人に1人の割合で発生するVAPP(ワクチン関連ポリオ麻痺：vaccine associated paralytic poliomyelitis)をなくすためである。本邦では40万投与当たり1例のVAPPがあり，1981～2000年の間に国内で15例が報告されている。接種者周辺における感染(vaccine contact case ; VCC)も米国で640万投与当たり，本邦では530万投与当たりそれぞれ1例報告されている¹²⁾。2010年春に神戸で発生した症例は，本人がワクチンを受けていないにもかかわらず，保育園内で集団接種を受けた児が排出したウイルスに感染した症例である。

OPVを使用し続ける限りVAPP，VCCは発生し続けることとなり，集団接種を必要としないIPV導入の最大の理由がある。投与回数に関しては，WHOの最低基準で3回とされているが，ほかの先進主要国ではそれに従っているのに対し，日本で定期接種として接種できるのは，2回だけである。

7) 麻疹ワクチン(measles vaccine)

麻疹ウイルスに対する生ワクチンで主要7か国ですべて定期接種に組み込まれている。日本は麻疹・風疹混合(measles-rubella combined ; MR)ワクチンであるのに対し，ほかの6か国では，麻疹・風疹・流行性耳下腺炎混合(measles-mumps-rubella combined ; MMR)ワクチンである。

その理由は，日本でも1988年からMMRワクチンの定期接種が開始されたが，流行性耳下腺炎ワクチンを原因とする無菌性髄膜炎の発症率が想定以上に高く，1993年に接種を中止，MMRワクチンから流行性耳下腺炎ワクチンを除いたMRワクチンが2005年6月に認可され2006年4月から接種が始まった。併せて改正された予防接種法により第1期(満1歳～2歳未満)，第2期(就学前の1年間)の2回接種で定期接種されてきた。

さらには2007年の麻疹の大流行を受け，2008年からは第3期(中学1年生)，第4期(高校3年生)の接種が行われ，その接種率改善と麻疹撲滅への活動が続いている。

8) HPV ワクチン

子宮頸癌，ウイルス疣贅の原因となるヒトパピローマウイルスに対する不活化ワクチンで，初回接種の後，2か月後，6か月後の計3回の接種が必要である¹³⁾。重要な血清型である16，18に対する2価ワクチンと並びに6，11，16，18の4価ワクチンが存在する。血清型16と18は子宮頸癌の約70%を占め，血清型6と11はウイルス疣贅の約90%を占めると言われている。特に子宮頸癌の予防に期待が寄せられている¹³⁾。

このワクチンは，成人期の癌を予防できる極めて有用なワクチンで，先進国で次々と推奨されている。その対象年齢は，米国では11～12歳，英国では12～13歳，フランスでは14歳，ドイツでは12～17歳，イタリアでは11歳の女兒と各国において幅がある¹⁴⁾。日本では10歳以上で10～14歳をその対象としている。しかしながら，HPVに接触する前に接種を行うと予防効果が大きいとだけできるだけ早い時期での接種が望まれる。日本では2009年10月に販売が開始されたが，任意接種であるため高価(1回接種に約2万円，2010年5月現在)であること，接種時の教育をどう行うかなど課題も多く，接種率は低い。

2. 積極的推奨以外のワクチンで主要先進国で定期接種に含まれているワクチン

1) 水痘ワクチン(varicella vaccine)

水痘ウイルスに対する生ワクチンで，1歳以上で1回接種し，その後の追加接種に関しては，米国だけが4～6歳に行っている。ドイツ，米国，カナダでは定期接種されているが，イタリアではリスクのある患者だけを対象とし，日本，英国，フランスでは任意接種である。国内では，稀に起こる脳炎心筋炎などの重症な合併症例は大きな問題である。また特に病院内で発症する患者への対応は，免疫不全患者の予後と死亡率に影響を与え，さらには医療経済的にも大きなインパクトを与えている。したがって，国内において接種率の向上が早急に望まれるワクチンの1つである。

2) ロタウイルスワクチン(rotavirus vaccine ; RV)

乳児下痢症をきたすロタウイルスに対する生ワクチンで、米国では2種類のワクチンが使用されている。最初の投与を生後6~14週以降に行い、Rotateq(RV5)の場合は、2か月おきに計3回投与、Rotarix(RV1)の場合は、2か月おきに2回投与する¹⁵⁾。そして、最後の投与は、8か月までに終了させる。米国、欧州諸国が主導したいくつかの臨床試験でこのワクチンの効果は十分確認されており¹⁶⁾、今後、先進国では入院患者の減少、発展途上国ではロタウイルス感染症による死亡率に寄与するものと考えられる。ロタウイルスによる国内での感染は冬季に多く入院患者を減らす目的でその販売と普及が期待される。

3) A型肝炎ワクチン(hepatitis A virus vaccine ; Hep A)

A型肝炎感染症は、急性肝炎の起因ウイルスとして有名であるが、小児においては明らかな症状のないままウイルスを排出することがあり、特に大人へのウイルスの伝播をきたすことが知られている。このワクチンはHep Aウイルスに対する不活化ワクチンで、1~2歳になるまでに6か月空けて、2回接種を行う。米国では以前、ある一定の発生頻度(10症例以上/10万人)の州で投与が推奨されていたが、2007年から、HAVワクチンは全米の小児に接種されることとなった。その目的は地域でのHerd Immunityを確立することにある。移民が多い米国では定期接種とされているが、ほかの主要先進国では推奨されていない。

4) 髄膜炎菌結合型ワクチン(meningococcal conjugate vaccine ; MCV4)

髄膜炎菌に対する結合型不活化ワクチンである。英国、ドイツ、イタリア、米国、カナダの5か国では、接種時期や回数などは異なるものの、定期接種としてMCV4がスケジュールに組み込まれている。A、C、Y、W-135の4つの血清型が含まれているワクチンであるが、2歳以下の幼児には最初から抗体産生能が期待できず、さらに成人に対しての効果は数年程度しか持続しないとされている。日本では、稀な疾患であるが、起炎菌の半数以上は血清型Bによるものであり、日

本国内の優位な血清群であると推測される。現在のところ、血清型B型髄膜炎菌に対するワクチンは存在しないので、その開発が望まれる。本邦においては疾患の発生率の低さからワクチンは販売されていない。

5) 日本脳炎ワクチン(Japanese encephalitis vaccine)

先進7か国では、日本だけで定期接種となっている。日本で定期接種に含まれていたワクチンであるが、2005年に日本脳炎ワクチンを受けた児童がADEM(acute disseminated encephalomyelitis:急性散在性脳脊髄炎)を発症し、その因果関係が否定できないということから、積極的推奨を控えるよう自治体勧告が行われた。これにより、2005~2009年まで日本脳炎ワクチンの積極的推奨がなくなったが、2009年6月から、以前のマウスの脳を使った不活化ワクチンではなく、Vero細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)を用いたワクチンが市販され、再び積極的推奨が行われるようになった。その間に接種できなかった児に対する接種を今後どうするか、供給量に限りのある新しいワクチンをどう接種するか、など課題が多い。



海外の予防接種制度と 日本の予防接種の比較から 浮かび上がる本邦の課題

1. 定期接種と任意接種

主要先進国の定期予防接種スケジュールを比較してみると、各国間それぞれ差があるが、特に本邦とほかの主要先進国との間での差が大きい。図1,2に米国の予防接種スケジュールを示す。ここで重要なのはすべてのワクチンが横並びに推奨されており、日本である定期接種任意接種という区別はない。特にWHOが世界中の子どもたちに接種すべきとしているHBV、PCV7、Hib-HPVワクチンが国内では任意接種という形で接種者の自由意志に任せられている現状は大きな問題であり、接種率が上昇しない理由の1つとなっている。また、水痘、流行性耳下腺炎などの疾患は、社会に蔓延しており、稀に起こる合併症によって後遺症を残したり、死亡する症例なども報

ワクチン	0か月	1か月	2か月	4か月	6か月	12か月	15か月	18か月	19~23 か月	2~3 歳	4~6 歳
B型肝炎	HepB	HepB									
ロタウイルス			RV	RV	RV ²						
三種混合			DTaP	DTaP	DTaP	<i>see footnote³</i>		DTaP			DTaP
インフルエンザ菌 b 型			Hib	Hib	Hib ⁴		Hib				
肺炎球菌			PCV	PCV	PCV		PCV				PPSV
不活化ポリオ			IPV	IPV							IPV
インフルエンザ							Influenza (Yearly)				
麻疹, おたふくかぜ, 風疹							MMR	<i>see footnote⁸</i>			MMR
水痘							Varicella	<i>see footnote⁹</i>			Varicella
A型肝炎								HepA (2 doses)			HepA Series
髄膜炎菌											MCV

推奨される年齢の範囲(ハイリスク群を含まない)

推奨される年齢の範囲(ハイリスク群)

図1 米国のワクチンスケジュール(0か月~6歳, 2010)

ワクチン	7~10歳	11~12歳	13~18歳
三種混合(百日咳)		Tdap	Tdap
ヒトパピローマウイルス	<i>see footnote²</i>	HPV (3 doses)	HPV series
髄膜炎菌	MCV	MCV	MCV
インフルエンザ		Influenza (Yearly)	
肺炎球菌		PPSV	
A型肝炎		HepA Series	
B型肝炎		Hep B Series	
不活化ポリオ		IPV Series	
麻疹, おたふくかぜ, 風疹		MMR Series	
水痘		Varicella Series	

推奨される年齢の範囲(ハイリスク群を含まない)

推奨される年齢の範囲(キャッチアップ)

推奨される年齢の範囲(ハイリスク群)

図2 米国のワクチンスケジュール(7~18歳, 2010)

告されている。特に水痘の病院内での発生は、大きな問題であり、接触者への対応、免疫不全者への治療、病棟の閉鎖など、その人的、経済的損失は大きい。

一方で、一部地方自治体からの助成はあるものの、原則全額自己負担となる任意接種のワクチン接種率は低い。この背景には予防接種法によって、定期接種として規定されているワクチンが決められており、法律を変えない限り定期接種への

移行が難しいという現状や、依然根強くあるワクチンの副反応を極度に恐れ、接種を控える国民性、“予防”という観点より“治療”に重きをおく政策や国民意識などが挙げられる。米国においては、ワクチンを受けることの利点と不利な点をバランスにかけ、明らかに利点の多いことを認識したうえで、ワクチン接種を強力に推進している。一方で、万が一副反応が発生した場合、国がその補償を全面的に行うという制度も充実している。

2. 同時接種の是非

日本ではワクチンの同時接種が医師の判断が認められる場合に行ってよいということになっているが、国内での同時接種に対する抵抗は依然、根強い。ほかの主要先進国では、いくつかのワクチンを組み合わせた5種混合、6種混合のコンビネーションワクチン接種を実施している。筋肉注射のため、乳児期であっても大腿部に約3種類程度違う種類のワクチンを同時接種している。一方で、本邦では不活化ワクチンであっても1週間の間隔を空けなくてはいけないなどの細かな規定があり、ほかの先進国と比べ、ワクチンが受けにくい体制であるといえる。

3. 筋注と皮下注

日本におけるワクチン接種は基本的に皮下注であり、筋注での接種は推奨されていない。その理由は1970年代に解熱剤、抗菌薬の筋注によって、大腿四頭筋拘縮症の患者が集団発生し、日本小児科学会から、筋注を推奨しない提言がされたためである。しかしながら、諸外国においてワクチン接種の基本は筋注であり、筋注であるがためにワクチン接種後の局所所見は緩和され、また、免疫原性が高くなることも知られている。したがって、生ワクチンを除いて基本的にワクチンは筋注で接種されるべきであり、特に同時にいくつかのワクチンを接種する際には、筋注を行うことは避けることのできない手技である。

4. ワクチン政策の決定機関の不在

米国にはワクチン政策を決定する専門家集団であるACIP(Advisory Committee on Immunization Practice)が存在する¹⁷⁾。この機関は、15名のワクチンの専門家の代表が中心となり、政府機関の代表、各学会の代表などが集まり、国のワクチン政策を決定する。ここで決定した内容は国の政策決定機関に反映され、国のワクチン政策の決定事項となる。例を挙げると、2009年に流行した新型インフルエンザ(A/H1N1)に対する政策は、2009年8月末にすでにACIPからの提言として早急にまとめられた¹⁸⁾。これは常時インフルエンザワクチン政策を検討しているクーキンググループが機能したからである。日本国内においても、この様な専門家集団の意見が直接国のワクチン政策に反映するシステム作りと、それを運営す

るための予算、人員が必要である。



おわりに

主要先進国のワクチン制度は異なるが、特に本邦の制度は、ほかの国の制度と比較して様々な面で遅れが目立つ。ほかの先進国ですでに承認されているワクチンを導入すること、任意接種と規定されているワクチンを定期接種とし、接種率をあげることなど課題は山積みである。そのためには予防接種制度を規定している予防接種法の根本的な見直しや、ワクチン政策決定機関の設立、そして国民へのワクチン接種の正しい知識の普及、啓発活動が必要であると考えられる。

文 献

- 1) WHO recommendations for routine immunization. http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html(2010年5月19日現在)
- 2) National Childhood Vaccination Schedule (European Union). <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>(2010年5月19日現在)
- 3) 2009 Immunization Schedule (US). <http://www.cispimmunize.org/>(2010年5月19日現在)
- 4) Recommendations from the National Advisory Committee on Immunization (NACI) (Canada). <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/is-cv/index-eng.php>(2010年5月19日現在)
- 5) Rodriguez LC, Diwan VK, Wheeler JG : Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 22 : 1154-1158, 1993
- 6) Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, et al : Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents : use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55 : 1-34, 2006
- 7) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. *MMWR Recomm Rep* 40 : 1-7, 1991
- 8) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al : Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 348 : 1737-1746, 2003
- 9) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, et al : Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococ-

- cal meningitis. *N Engl J Med* 360 : 244-256, 2009
- 10) World Health Organization : Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization, March 2007-WHO position paper. *Wkly Epidemiol Record* 12 : 93-104, 2007
 - 11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59 : 258-261, 2010
 - 12) 国立感染症研究所, *Infectious Disease Weekly Report, 感染症の話* 2001年第26週(6月25日~7月1日)掲載
 - 13) Barr E, Tamms G : Quadrivalent human papillomavirus vaccine : *Clin Infect Dis* 45 : 607-609, 2007
 - 14) King LA, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, et al : Introduction of human papillomavirus (HPV) vaccination into national immunisation schedules in Europe : Results of the VENICE 2007 survey. *Euro Surveill* 13 : issue 33, 2008
 - 15) Cortese MM, Parashar UD ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 58 : 1-25, 2009
 - 16) Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al : Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 362 : 289-298, 2010
 - 17) <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/>
 - 18) National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 58 : 1-8, 2009



Summary

Immunization program—Expanded Program on Immunization (EPI) and immunization program in developed countries

Akihiko Saitoh¹⁾

Immunization is the most effective public health intervention to protect children from vaccine preventable diseases (VPD). Expanded program on immunization by the World Health Organization recommends several important vaccines should be included in the national immunization program (NIP) ; however, some of the critical vaccines have not included in the current NIP in Japan, including universal hepatitis B vaccine, *Haemophilus influenzae* type B vaccine, Pneumococcal conjugate vaccine, and human papilloma virus vaccine. These vaccines have been provided as a voluntary vaccination in Japan, therefore, the vaccination rates of these vaccines have been low and these VPD has not been controlled in Japan. Because all vaccines included in the NIP are determined by the Immunization Law in Japan, it is critical to modify the law to be flexible to alter the immunization schedule based on the available vaccines. Furthermore, new vaccine policy making system is urgently needed to determine the vaccination policy directed to the government in Japan.

[*Rinsho Kensa* 54 : 1255-1262, 2010]

-
- 1) Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

報 告

新型インフルエンザワクチン 10ml バイアル使用時に おける死腔の少ない新しいシリンジの有用性

加藤達夫*¹ 山口晃史*² 菅原美絵*³ 石井由美子*⁴
栗山 猛*⁵ 中村秀文*⁶ 齋藤昭彦*⁷

はじめに

2009年5月の新型インフルエンザ国内発生以来、医薬品や医療機器については例年以上に需要が拡大している¹⁾。特に、インフルエンザワクチンについては、医療機関等に対して、「バイアル製剤においては、ワクチンの取扱い上の注意等を留意した上で、その効率的な使用に努めること」と通知されている状況である²⁾。

そこで、本研究ではこれらの課題への対策の1つとしてワクチンを接種するためのシリンジに注目し、限られたワクチンの効率的な準備方法を評価した。

I. 目 的

新型シリンジによるワクチン充填の効率性について検証する。

II. 方 法

1. 実施場所および実施期間

2009年10月21日～23日および同年11

月17日に、国立成育医療センター(当時)にて医療従事者を対象とした新型インフルエンザワクチン接種の準備時に実施した。

2. 評価医療機器

評価に用いたシリンジは次の2種類で、いずれも厚生労働省の承認を受け、販売されているシリンジである。1つは、通常使用しているシリンジ(1ml)と注射針(太さ26G,長さ13mm)をセットして用いるもので、これを「通常シリンジ」とした。もう1つは、通常シリンジよりデッドボリュームが小さい新型のシリンジ「FNシリンジ™(太さ27G,長さ13mmの針植え込み式)」を用いた(いずれもテルモ製)。

3. 用いた新型インフルエンザワクチン

当院に納品されたのは「A型インフルエンザHAワクチンH1N1『化血研』」10mlで、評価には16バイアルを用いた。

4. 研究対象者

新型インフルエンザワクチンをバイアルからシリンジに充填する業務に携わった看護師8名(いずれも看護師長クラス)を対象とした。

5. 実施方法

- ①シリンジを開封(通常シリンジの場合は針も開封してシリンジと接合)し、これを20本行うのに要した時間を測定した(針のキャップは付いている状態)。
- ②ワクチンを充填する順番はクロスオーバー法とし、対象者は最初に通常シリンジまたはFNシリンジ™を用いて10mlバイアルから

Effectiveness of Low-Dead-Volume Syringe for Influenza Vaccine

*¹Tatsuo Kato, *²Koshi Yamaguchi, *³Yoshie Sugawara, *⁴Yumiko Ishii, *⁵Takeshi Kuriyama, *⁶Hidefumi Nakamura, *⁷Akihiko Saitoh: National Center for Child Health and Development

*¹国立成育医療研究センター理事長・総長, *²母性医療診療部母性内科, *³看護部副看護師長, 感染管理認定看護師, *⁴副院長, *⁵薬剤部治験管理主任, *⁶治験管理室長, *⁷内科系専門診療部感染症科医長

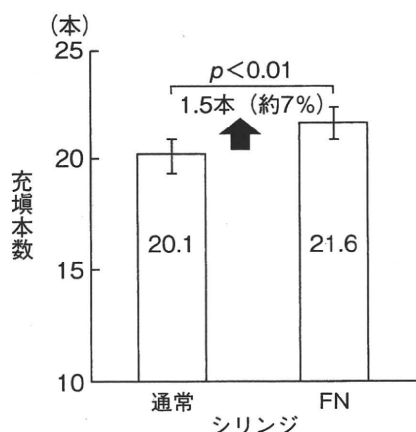


図1 1バイアル (10ml) からワクチンを充填 (0.5ml/本) できたシリンジの本数
16 バイアル充填時のシリンジ別平均値 (n = 8)

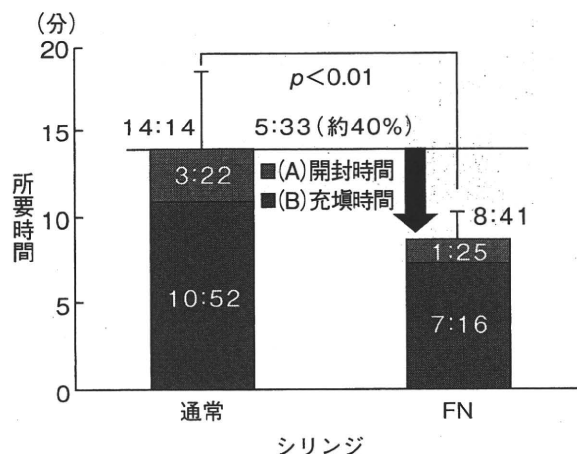


図2 20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間 (n = 8)

ワクチンを連続的に充填し、時間を測定した。

③②の充填完了後、シリンジの種類を変えて、別の10mlバイアルからワクチンを連続的に充填し、時間を測定した。

6. 評価項目

主要評価項目は「10mlバイアルからワクチンを充填できたシリンジの本数」とした。副次評価項目は「20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間 (下記 A+B)」および「エア抜きへの負担感」とした。

副次評価項目の前者は1本目から最後に充填できたシリンジまでの所要時間からシリンジ1本当たり所要時間を算出し、20を乗じた時間と定義した。なお、Aは20本のシリンジを開封して充填可能な状態にするのに要した時間 (開封時間) であり、Bは20本のシリンジにワクチンを充填するために要した時間 (充填時間) である。また、副次評価項目の后者は、シリンジ内のエア抜きの手間を5段階で評価したものとした (大変負担を感じた、やや負担を感じた、どちらとも言えない、あまり負担を感じなかった、全く負担を感じなかった)。

III. データ解析

連続量については paired t-test, 順序尺度については Wilcoxon signed rank test を用い、有

意水準は5%とした。

IV. 個人情報保護の方法

対象者は ID No. を付与し、個人が特定されないように管理した。

V. 結果

主要評価項目とした「10mlバイアルからワクチンを充填できたシリンジの本数 (平均値±標準偏差)」は、FNシリンジ™で 21.6 ± 0.5 本と、通常シリンジの場合 (20.1 ± 0.4 本) に比べて約7%有意に多かった ($p < 0.01$) (図1)。

副次評価項目である「20本分のシリンジへのワクチン充填所要時間」は、FNシリンジ™の場合は平均8分41秒であり、通常シリンジの場合に比べて約40% (5分33秒) 有意に短かった ($p < 0.01$)。

これを手順ごとにもみると、(A) 20本のシリンジを開封して充填可能な状態にするのに要した時間は、FNシリンジ™で1分25秒と、通常シリンジの場合に比べて約60% (1分57秒) 有意に短かった ($p < 0.01$)。また、(B) 20本のシリンジにワクチンを充填するために要した時間についても、FNシリンジ™で7分16秒と、通常シリンジの場合に比べて約30% (約3分36秒) 有意に短かった ($p < 0.01$) (図2)。

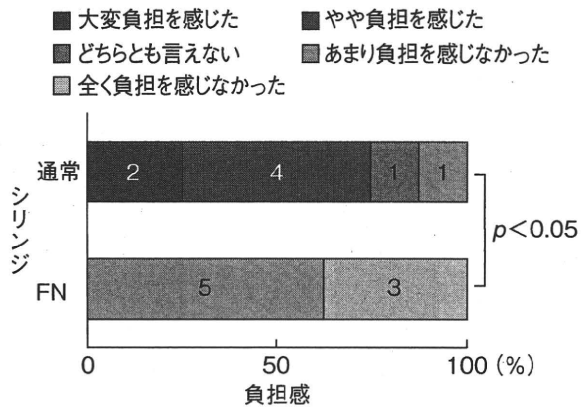


図3 エア抜きの負担感 (n = 8)

シリンジ内のエア抜きの手間については、FN シリンジ™では負担が有意に軽かった ($p < 0.05$) (図3)。

VI. まとめ

以上の結果から、新型インフルエンザワクチンをFN シリンジ™で充填することで、通常シリンジより有意に多くのシリンジに充填できるという有用性が明らかになった。

副次評価項目であるワクチン充填所要時間においてはFN シリンジ™により約40%の短縮傾向がみられ、さらにワクチンを充填する人の間でのばらつきも小さい傾向がみられたことから、医薬品の有効利用だけでなく業務効率の面においても有用だと考えられた。

さらに、「エア抜きの手間」といった主観評価においてもFN シリンジ™で有意に良好であったことから、業務負担感の面でも有用だと考えられた。

VII. 本研究の限界

本研究では手技に熟練した者が操作を行ったことから、操作者が経験の少ない場合の有用性については検証されていない。

用いたバイアル (10ml) は当院に納品された1種類のみであったため、他のメーカーや容量が1mlのバイアルの場合については検証されていない。

文献

- 1) 厚生労働省医政局経済課長通達「新型インフルエンザの流行を受けた医薬品、医療機器等の安定供給について」、医政経発 0907 第1号、平成21年9月7日。
- 2) 厚生労働省医政局経済課長、健康局結核感染症課長、医薬食品局血液対策課長通達「季節性インフルエンザワクチン安定供給、接種等にかかる取扱いについて」、医政経発 0728 第1号、健感発 0728 第2号、薬食血 0728 第1号、平成21年7月28日。

受付日 平成22年6月28日
 連絡先 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1
 国立成育医療研究センター
 加藤達夫

特集／新型インフルエンザ AH1N1 の流行を振り返って

新型インフルエンザワクチン—小児

庄 司 健 介 齋 藤 昭 彦

はじめに

2009年4月、新型インフルエンザ A/(H1N1) (以下、新型インフルエンザ) はメキシコ・米国南西部で最初に報告された。その1ヵ月後には日本でも新型インフルエンザの確定症例の報告があり、急速に世界的な広がりを見せた。そのような状況の中で新型インフルエンザ感染症に対する対策の一つとしてワクチンの開発が進められた。しかしながら、実際に接種を始めるに至るまでには様々な問題が生じた。まずは、十分な生産量が確保されず、数の限られたワクチンを、どのような優先順位で接種を進めていくかということであった。更には、新しいワクチンであるため、その効果や、有害事象、安全性についての検討も十分とは言えない状況での接種が続いた。したがって、小児に対してどれだけの接種量で、何回接種すれば良いのかなど、不明な点が多かった。本稿では、2009年度に実施された小児に対する新型インフルエンザワクチンの接種状況と、現時点までに明らかになっている新型インフルエンザワクチンの小児に対する有効性や安全性について検討する。

I. 小児に対するワクチン接種

2009年8月、世界に先駆けて米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) から新型インフルエンザワクチンの優先接種対象者が発表された¹⁾(表1)。これは、ワクチンの製造量がまだ十分でない時期に限られたワクチンをいかに有効に活用するかという視点で決められたものである。すなわち、感染した場合に重症化するリスクが高いと考えられる者、感染する機会が多いと考えられる職業に従事している者、まだワクチンが接種できない年齢(6ヵ月未満)の小児と接触する機会の多い家族、または職業に従事している者

国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科

が優先対象となっている。この報告によると、基礎疾患の有無にかかわらず6ヵ月以上の小児と、6ヵ月未満の小児をケアする職業の成人はワクチン接種対象となっている。この理由は、6ヵ月未満の乳児は新型インフルエンザに罹患すると重症化のリスクが高いが、この年齢層にはワクチン接種ができないため、この年齢層に接する機会の多い者の感染をワクチンで予防することによって感染の機会を減らし、間接的にこの年齢層の小児を新型インフルエンザから守るためである。一方、日本では2009年10月に厚生労働省よりワクチン接種の概要が発表された(表2)。小児に対する新型インフルエンザのワクチン接種対象における米国と日本の違いは、米国が6ヵ月から24歳までの年齢層すべてに接種を推奨しているのに対し、日本では1歳から小学校低学年相当までの年齢層への推奨に留まっていたことである。しかし、これらの優先規準はあくまでワクチン生産量が不十分であった時期のものであり、ワクチン量が十分になれば当然見直されるべきものである。事実、米国で2010年8月に発表された2010年度のインフルエンザに対するワクチン計画では、6ヵ月以上のすべての国民がワクチンの接種対象者となると記載されている²⁾。日本では2010年度のインフルエンザワクチン接種対象者は通年通りであるが、

表 1 米国における新型インフルエンザワクチンの優先接種対象者

優先接種対象者
妊 婦
6ヵ月未満の乳児と同居しているもしくはケアする機会のある者
医療従事者もしくは救急医療関係者
6ヵ月から24ヵ月までの者
25～64歳で重症化する恐れのある基礎疾患を有する者

表 2 日本における新型インフルエンザワクチンの優先接種順位

対 象 者	理 由
インフルエンザ患者の診療に直接従事する医療従事者	インフルエンザ患者から感染するリスクが高い, また, 業務量負荷の増大が懸念され, 医療体制に支障をきたす恐れがある
妊 婦	他の者と比較し, 新型インフルエンザに罹患して, 重症化, 死亡する割合が高い
基礎疾患を有する者	
小児 (1歳~小学校低学年)	10歳未満の小児の罹患率が高く, 重症例が多くみられている
1歳未満の小児の保護者等	1歳未満の小児は, 予防接種による効果が小さい (又は接種できない者がいる) ため

米国のそれと同様に接種可能な年齢層にはできる限り接種することが流行の拡大の阻止, 重症化の抑制の観点からは重要であると考えられる。そのためには, 必要な国民すべてに接種できるようにワクチンの生産量を十分確保することが重要である。

II. 新型インフルエンザワクチンの効果の検討

新型インフルエンザワクチンが接種開始となった時点ではその効果や副反応に対する報告が十分であったとはいえない。しかし, 接種開始後, 各国より報告がなされ, 効果や安全性に対する情報が集積されていった。以下, 特に小児における報告について検討する。

III. 季節性インフルエンザワクチンとの交叉免疫性

新型インフルエンザに対する, 従来の季節性インフルエンザワクチン接種による交叉免疫性に関していくつかの報告が出された。その中には小児が対象に含まれている研究もあるが, いずれの研究でも小児に対する季節性インフルエンザワクチン接種による新型インフルエンザへの交叉免疫性は認められないと結論づけられている³⁾⁴⁾。これらの結果より, 小児においては2009年までの季節性インフルエンザワクチンの接種では新型インフルエンザに対する防御免疫の獲得は出来ないことが確かめられ, 新型 H1N1 に対するワクチンの開発が必要であることが改めて認識された。

IV. 新型インフルエンザワクチンの免疫原性

小児における新型インフルエンザワクチンの免疫原性についてはいくつかの報告がある⁵⁾⁻⁷⁾。

Zhu らは 3 歳から 77 歳までの年齢層に 2,200 人

にアジュバントありとアジュバントなしの, 15 μg もしくは 30 μg の新型インフルエンザワクチンを 2 回接種し抗体価の上昇を検討した。その結果, 12 歳以上であればアジュバントなしの 15 μg のワクチンの 1 回接種で十分な免疫反応が得られるが, 12 歳未満の小児では 2 回接種が必要であると結論づけている。同様に Liang らは 3 歳以上の小児と成人 12,691 人に 7.5~30 μg の新型インフルエンザワクチンの接種を行い検討した結果, 12 歳以上であれば 7.5 μg の 1 回接種で十分な抗体価の上昇が得られるが, 12 歳未満では 2 回接種が必要であるとしている。一方, Nolan らは 6 ヶ月から 9 歳以下の小児 370 人を対象に, 15 μg もしくは 30 μg の新型インフルエンザワクチン接種を 21 日間隔で 2 回接種を行い, その免疫原性を比較したが, この報告では 15 μg の新型インフルエンザワクチン 1 回接種後に 92.5% の小児が HI 法 (Hemagglutination inhibition) で 1:40 以上となっており, 筆者らは小児においても 15 μg 1 回接種で十分である可能性があるとして結論づけている。これらの報告をまとめると, 小児においては 2 回接種であればほぼ確実な効果が認められ, 場合によっては 1 回接種でも十分な免疫反応が得られる可能性がある。しかしながら, その接種年齢, 回数においては, 国, 機関ごとに相違があった (表 3)。その中で日本は国内での治験の結果を踏まえ, 2009 年度は 13 歳以上の小児と成人においては 1 回接種が, 13 歳未満の小児では 2 回接種が推奨された。

V. 新型インフルエンザワクチンの安全性

米国には Vaccine Adverse Event Report System (VAERS) と呼ばれるワクチンの副反応の報告を集積するシステムがあり, このシステムによる新型インフルエンザワクチンの副反応に対する検討が 2009 年 12 月に報告されている⁸⁾。この報告

表 3 小児における新型インフルエンザワクチン接種回数の国際比較

機 関, 国	接 種 回 数
WHO	すべての年齢で1回接種を推奨（できる限り多くの小児にワクチン接種を行うため）
ACIP（米国）	9歳以下の小児は2回接種，それ以外の年齢では1回接種を推奨
European Medicines Agency	ワクチン接種可能なすべての年齢で2回接種を推奨
日本	13歳未満の小児は2回接種，それ以外の年齢では1回接種を推奨

WHO : World Health Organization, ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices

によると，従来の季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザワクチンによる副反応の頻度は季節性ワクチンが47件/1,000,000接種に対し新型ワクチンが82件/1,000,000であったものの，重篤な有害事象については両者に明らかな差はないとの結果であった。また，前項で記述した，免疫原性を調査した報告では同時にワクチンの副反応に対する調査も行われていたが，いずれの報告においても死亡等の重大な副反応の報告はなかった。全身性の副反応としては発熱など，局所の副反応としては局所の腫脹，発赤などが認められたがいずれの報告でもそれらは許容範囲であったと結論付けている。国内の報告でも，過去のワクチンと比較して，明らかに高い有害事象，副反応は，認めていない。これらの結果からは，予防接種による感染予防というメリットが，副反応というデメリットを大きく上回ることを国民に対して啓発し，接種率の向上に努める必要があると考えられる。

VI. アジュバント入りインフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの免疫原性と安全性

日本において，国内4社による新型インフルエンザワクチンの接種が開始されたが，2009年8月には，国内で生産されるワクチン量では，明らかに不足することが懸念され，国外のアジュバント入りワクチンが輸入され，国内で治験が行われた。これらのワクチンは，1回の接種にて，高い免疫原性を示し，また，特別な有害事象，副反応などの報告はされなかった。小児においても，同様の結果が得られたのは，特記すべきことである⁹⁾。特に，幼児において，1回の接種によって高い免疫原性が確認されたこと，また，筋肉内注射でワクチン接種が行われた価値は大きいと考える。今後，H5N1を含めた新興インフルエンザ感染症に対して，早急に抗体価を上昇させる必要がある場

合，また，抗原量を少なく，出来るだけ多くの小児にワクチン接種を行う際にも，この治験の果たした役割は大きいものと考えられる。

VII. 日本における小児のインフルエンザワクチン接種量について

新型インフルエンザワクチンの接種量は，現行のインフルエンザワクチンと同じ接種量で行われたが，国内の小児に対するインフルエンザワクチンの量について，現行量では，不足しているのではないかとの声が上がっている¹⁰⁾。欧米では，不活化インフルエンザワクチンの接種量が6ヵ月から35ヵ月では，0.25mL，3歳以上は，0.5mLであり，9歳未満で最初にインフルエンザワクチンを接種する場合は，4週間を空けて2回接種を行い，あとは，原則1回接種である。日本では，1歳未満は0.1mL，1～5歳は0.2mL，6～12歳は0.3mL，13歳以上は0.5mLとその年齢によって，接種量が異なる。また，0～12歳では，初回だけでなく，毎年2回接種が推奨されている。この比較からも分かるように，国内で推奨されている接種量は少なく，その効果が疑問視されている理由は，そこにあるのかもしれない。今後，その接種量の変更が必要である。

ま と め

2009年，新型インフルエンザは医療の現場に多くの混乱をもたらしたが，臨床的なデータの蓄積がなされつつある。ワクチンに関してはその安全性と効果が証明されており，2010～2011年に関しては十分量のワクチンの確保が見込まれるため，必要な対象に積極的にワクチンを接種し，ワクチン株として選定されたインフルエンザによる感染の更なる拡大を防ぐことが重要である。

文 献

- 1) National Center for, I. et al. : *Use of influenza A (H1N1)*

- 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep, 58(RR-10): p.1-8, 2009.
- 2) Fiore, A. E. et al.: *Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010.* MMWR Recomm Rep. 59(RR-8): p.1-62, 2010.
 - 3) Hancock, K. et al.: *Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus.* N Engl J Med, 361(20): p.1945-1952, 2009.
 - 4) Centers for Disease, C. and Prevention: *Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 58(19): p.521-524, 2009.
 - 5) Zhu, F. C. et al.: *A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups.* N Engl J Med, 361(25): p.2414-2423, 2009.
 - 6) Liang, X. F. et al.: *Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.* Lancet, 375(9708): p.56-66, 2009.
 - 7) Nolan, T. et al.: *Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children: a randomized trial.* JAMA, 303(1): p.37-46, 2009.
 - 8) Centers for Disease, C. and Prevention: *Safety of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines-United States, October1 -November 24, 2009.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 58(48): p.1351-1356, 2009.
 - 9) Saitoh, A. et al.: *Safety and immunogenicity of an AS03-adjuvanted A/H1N1v pandemic Influenza vaccine in Japanese children aged 6 months to 17 years: a preliminary report.* XII International Symposium on Respiratory Viral Infections, Taipei, March, 2010.
 - 10) 神谷齊: 現行インフルエンザワクチンの小児への投与量の検討. 第10回日本ワクチン学会学術集会 (2009年札幌).

病院内／免疫不全関連感染症の 考え方と進め方

【第3回】免疫不全状態の発熱へのアプローチ

齋藤 昭彦

免疫不全の患者の発熱へのアプローチは、非常に挑戦的な領域である。なぜなら、ヒトが生まれもっている免疫能が低下、消失し、さまざまな病原体に感染を起こす可能性があり、しかも、それらの感染症は重症化する可能性があるからである。重要なのは、免疫不全といってもその障害された免疫能の種類と程度によって、原因微生物は大きく異なることである。一方で、小児においては、その年齢が免疫機能を決定する重要な因子である。

◎免疫不全の種類と感染を起こしやすい病原体

免疫不全の種類と感染を起こしやすい病原体を(表1)にまとめた。それぞれの系統が障害されることで、原因微生物が異なることが重要である。一方、病歴、検出された微生物によって、特定の免疫系統の障害が考えられる場合もある。ここでは、症例をもとに、どの免疫系統が傷害され、どのような原因微生物が考えられ、そしてどの治療が必要なのかを検討する。

ケース1

両下肢20%の深部熱傷にて入院加療中の45歳男性。創部は黒色壊死部分をデブリドメントしサルファサラジンを塗布中である。創部から滲出液が多量にあり、入院時からセファゾリン点滴静注を行っている。入院10日目に40℃の高熱があり、感染症科にコンサルト。

Q1 この症例では、どの免疫系統の障害が考えられるか？

深部熱傷をきたしており、皮膚のバリアの障害がある。皮膚は、外界からの感染に対する最初のバリアであり、ここが破綻すると、外界からの微

表1 免疫不全の種類と原因微生物

好中球異常
好中球減少症：重症細菌感染症(グラム陰性桿菌など)、真菌感染症(アスペルギルス、カンジダ、ムコルなど)
好中球機能異常症：重症細菌感染症(黄色ブドウ球菌、ノカルジア、グラム陰性桿菌)、真菌感染症(アスペルギルスなど)
液性免疫不全
繰り返す中耳炎、副鼻腔炎、肺炎(肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラなど)、消化器感染症(腸内細菌など)
細胞性免疫不全
病原体の再活性化(サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、EBウイルス、単純ヘルペスウイルス)、結核、稀な感染症(非結核性好酸菌、カリニ肺炎など)
補体欠損
夾膜を持った細菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌など)による重症感染症
特定の臓器の障害
脾臓〔夾膜を持った細菌(肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌など)の重症感染症〕
皮膚(皮膚常在菌、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌)

生物が容易に進入し、皮膚の抗原提示細胞の消失、皮膚からの抗微生物ペプチドの消失などが加わり、感染のリスクが高まる。さらには、熱傷そのものによる好中球、リンパ球機能の低下なども関与しているといわれている。

Q2 この症例で考えなくてはいけない原因微生物は？

皮膚に感染源があることは間違いなく、皮膚の常在菌による感染が最も考えやすい。グラム陽性球菌として、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、グラム陰性桿菌として、緑膿菌、エンテロバクター属の腸内細菌などが考えられる¹⁾。また、カンジダなどの真菌、すでに感染を起こしたヘルペスウイルス属の再活性化(単純ヘルペスウイルス、水痘ウ

1991年新潟大医学部卒。聖路加国際病院小児科レジデント、ハーバーUCLAメディカルセンター・アレルギー臨床免疫部門リサーチフェロー、南カリフォルニア大小児科レジデント、カリフォルニア大サンディエゴ校小児感染症科クリニカルフェロー、講師、准教授などを経て、2008年7月より現職。日本における小児感染症専門医の意義を強調し、同センターでさまざまなプログラムを始動。米国小児科学会認定医、米国小児科学会上級会員(FAAP)、米国小児研究学会(SPR)上級会員、日本人初の米国小児感染症学会専門医。

ウイルスなど)も関与することがある。重要なのは、創部滲出液の培養を行い、原因微生物を同定することである。この症例の場合、すでに第一世代のセファロスポリンであるセファゾリンが使用されているので、それに感受性のない黄色ブドウ球菌(MRSAなど)やエンテロバクター属の腸内細菌、緑膿菌などが考えられる。

Q3 この症例の治療として、どの抗菌薬を選択するか？

原因微生物を同定するために、滲出液の培養、グラム染色を行い、治療を決定する。高熱をきたしていることから、全身感染症をきたしている可能性が高く、最低2セットの血液培養採取後、静注抗菌薬の投与が必要である。グラム陽性球菌が原因微生物と考えられる場合、MRSAを考慮して、バンコマイシンの投与、グラム陰性桿菌が原因微生物と考えられる場合は、緑膿菌、他の腸内細菌をカバーする意味で第4世代のセファロスポリンであるセフェピム、あるいは、抗緑膿菌作用のある第3世代セファロスポリン、セフトジジムが適応になるものと考えられる。ただし、注意が必要なのは、火傷を専門に治療する病棟(Burn Unit)では、多剤耐性緑膿菌が検出されることが多く、その施設のlocal factorを考慮した抗菌薬の選択が望ましい。

ケース2

急性骨髄性白血病の化学療法後、2週間持続する発熱の50歳男性。3日前からの右季肋部痛、ALP上昇、白血球数の低下(800/ μ l)がある。腹部エコーでとくに異常はないが、腹部造影CTにて多発する肝内微小膿瘍の所見あり。抗菌薬はバンコマイシン、セフトジジム、ゲンタ

マイシンが投与されている。培養(血液、尿、喀痰)はすべて陰性であり、この時点で感染症科コンサルト。

Q4 この症例では、どの免疫システムの障害が考えられるか？

化学療法後、好中球減少症をきたしており、好中球の数、機能ともに低下している状態である。同時に、白血球数が低下しているので、当然、リンパ球の数、機能も低下している。したがって、好中球、液性免疫、細胞性免疫の障害、さらには、粘膜障害などがあると、皮膚のバリア機能の低下も考えなくては行けない。

Q5 この症例で考えなくては行けない原因微生物は？

好中球減少時に、スペクトラムの広い抗菌薬が3剤投与されており、カバーされていない細菌はほとんど存在しないにもかかわらず、肝臓内に微小膿瘍が多発している。したがって、抗菌薬に反応しない微生物、すなわち真菌やウイルスなどの関与を考えなくては行けない。肝内に多発する微小膿瘍であるので、カンジダの関与が最も考えられるが、ムコール、アスペルギルスなどの真菌でも肝内病変をきたすことがある。一方で、細菌による散在性の肝膿瘍をきたし、抗菌薬が届かない状況である可能性も考慮しておかなくては行けない。

Q6 この症例の治療として、どの抗菌薬を選択するか？

まず、肝臓の病変の生検を行い、菌体の証明、培養を提出するのが微生物学的診断をつけるうえで重要である。しかしながら、患者の状態によっては、出血傾向があり、生検ができない状況にお

かれている可能性もある。そのような場合は、血液培養を最低2セット採取のうえ、アムホテリシンB(リボソーム製剤)をエンピリックに開始する²⁾。そして、その後の生検の培養結果、あるいは血液培養の結果から、適切な抗真菌薬(フルコナゾール、ミカファンギンなど)に変更する。培養の結果は非常に重要である。なぜなら、カンジダのなかにはアムホテリシンBに対して耐性を示すことがある *Candida lucitanae*, フルコナゾールに対して耐性を示すことがある *Candida kruzei*, *Candida grablata* などがあり、病原体の同定ができない場合、その後の長期の治療薬の選択に難渋することがある。治療期間は、長期にわたるが、患者の好中球数の回復、画像上のフォローアップを行いながら、最終的な治療期間を決定する。

ケース 3

幼少時に腹部外傷にて脾臓摘出されている30歳男性。3日前からの高熱、全身倦怠感で救急室を受診した。アトピー性皮膚炎の既往がある。両腕、下肢にイヌ接触による滲出液を伴う擦過傷を多数認める。入院後、セファゾリン点滴静注が行われているが、入院後3日間、連日Spiking feverを認め、全身倦怠感著明で改善なく、感染症科にコンサルト。

Q7 この症例では、どの免疫システムの障害が考えられるか？

この患者においては、2つの免疫システムの障害が明確である。脾臓は、抗体、補体などによってオプソニン化された細菌がマクロファージによって貪食される場であるが、その脾臓が幼少時に摘出されていることにより、その機能が消失していることが挙げられる。もう1つは、イヌによる擦過傷が多数あるので、皮膚のバリアの障害が挙げられる。

Q8 この症例で考えなくてはならない原因微生物は？

脾臓摘出後に起こる重症感染症の原因微生物として、抗体、補体によってオプソニン化を受けて処理される病原体、すなわち夾膜をもった細菌が重要である。最も頻度の高いものは、肺炎球菌であり、全体の約7割を占めるが、その後にインフルエンザ桿菌が続き、それ以外のものとしてクレブシエラ、サルモネラなどのグラム陰性桿菌、*Capnocytophaga canimorsus*、髄膜炎菌、溶連菌などが挙げられる³⁾。一方、この症例の特記すべき病歴は、イヌ接触後の滲出液を伴う擦過傷があることである。イヌに咬まれた後の *Capnocytophaga canimorsus* による感染症は、免疫正常者では、軽症の皮膚感染症を起こすが、脾摘後の患者においては、重症感染症をきたす⁴⁾。診断の鍵は、イヌに咬まれ1~7日後であること、末梢血のリンパ球分画の上昇、あるいは末梢血塗抹でグラム陰性桿菌を見ることが挙げられる。

Q9 この症例の治療として、どの抗菌薬を選択するか？

初期治療として使われていたセファゾリンは、髄膜炎菌、溶連菌を除いて抗菌作用は期待できない。したがって、上記の考えられる原因微生物を考えた際に、血液培養を2セット以上採取した後、この症例においては、アンピシリン/クラブラン酸を *Capnocytophaga canimorsus* を第一の鑑別診断と考え初期投与する。なぜなら、約30%の *Capnocytophaga canimorsus* は、 β ラクタマーゼを産生するからである。一般的な脾摘後の敗血症の第一選択薬はセフトリアキソン、またはセフォタキシムを初期治療として用いる。そして血液培養の結果を見て、適切な抗菌薬に de-escalation する。一方で、肺炎球菌、インフルエンザ菌 b 型、髄膜炎菌は、ワクチンによって予防できる感染症であり、ワクチンが接種されていない場合には、積極的に接種を推奨する。

ケース 4

HIV 陽性の 40 歳男性。2 週間続く発熱、頭痛で救急室を受診した。最近の CD4 陽性細胞数は $80/\mu\text{l}$ であり、多剤併用療法 (HAART) としてジドブジン、ラミブジン、インジナビル、さらにニューモシスチス肺炎予防で ST 合剤を内服中である。診察で項部硬直あり、腰椎穿刺で髄液細胞数 $600/\mu\text{l}$ 、細菌培養は陰性、墨汁染色で陽性であり、感染症科にコンサルト。

Q10 この症例では、どの免疫システムの障害が考えられるか？

この症例は、HIV 陽性患者であり、CD4 陽性細胞は、 $80/\mu\text{l}$ と著明に低下しており、細胞性免疫の低下が起こっている。一方で、CD4 細胞数の低下は、抗体産生を行う B 細胞の機能も低下させる。なぜなら、CD4 細胞の中の Th2 細胞は、サイトカインを産生することによって、B 細胞を刺激するからである。したがって、この症例においては、細胞性免疫、液性免疫の両方の障害が考えられる。

Q11 この症例で考えなくてはいけない原因微生物は？

細胞性免疫低下時の髄膜炎の原因微生物として、サイトメガロウイルス、クリプトコッカス、トキソプラズマ、結核などがその鑑別となるが、それ以外にも、液性免疫の低下時には、抗体によってオプソニン化を必要とする肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌なども考えなくてはいけない。髄液細胞数、その分画、蛋白、糖の値、髄液のグラム染色が細菌感染症の鑑別に重要であるが、グラム染色所見が陰性の場合、結核、クリプトコッカスなどの感染症を考慮しなくてはならない。抗酸菌染色、墨汁染色が必要となるが、本症例では、墨汁染色が陽性なので、クリプトコッカスによる髄膜炎の可能性が最も高い。髄液採取時

に高い髄液圧をみる場合、クリプトコッカスを疑う。

Q12 この症例の治療として、どの抗菌薬を選択するか？

クリプトコッカス髄膜炎の治療は、初期治療として、アムホテリシン B (リポソーム製剤) にフルシトシンを併用する⁵⁾。フルシトシンは、副作用として汎血球減少、腎障害をきたすので、血中濃度を開始 3~5 日後に測定し、その濃度が $30\sim 80\mu\text{g/ml}$ であることを確認し、 $100\mu\text{g/ml}$ を超えないようにすることが重要である。血中濃度が測定できない場合は、血算値を定期的に確認し、また、腎障害のある患者では、クレアチニンクリアランスをもってその投与量を決定する。通常、HIV 陽性の患者には、2 週間の上記の治療後に、フルコナゾールに変更し、1 年以上の長期投与が必要となる。同時に、この症例においては、抗 HIV 薬が投与されているにもかかわらず、CD4 細胞数がきわめて低いので、患者の薬剤へのコンプライアンスの確認、ウイルスの Genotype を調査し、現在の抗 HIV 薬に耐性を獲得していないかを確認する必要がある。クリプトコッカス感染症のコントロールには、CD4 細胞数の上昇が重要であるのは言うまでもない。

本ケースにおけるマネジメントフロー (ケース 2 について)

1 患者背景を考える

患者は 50 歳男性で、急性骨髄性白血病の化学療法後であり、好中球の数、機能ともに低下している。同時に、リンパ球の数、機能も低下している。したがって、好中球、液性免疫、細胞性免疫の障害を考えなくてはならない。以上より、この患者は重症感染症に陥る可能性がきわめて高く、重症度は高い。また、化学療法を行っているので、中心静脈カテーテル、尿道カテーテルなどのデバイスが

入っている可能性があり、病院関連感染症のリスクもある。

2 感染臓器を考える

右季肋部痛、胆道系酵素である ALP 上昇があるが、腹部エコーで胆道系の異常は指摘されていない。一方で、腹部造影 CT にて多発する肝内微小膿瘍の所見があるので、これが感染臓器と最も考えやすい。感染臓器の同定のためには、血液培養を最低 2 セット採取する。肝膿瘍があるので、好気性、嫌気性ボトルの両方を採取する。また、化学療法後なので、血小板の低下も伴うことが多いので、手技的に困難なことも多いが、膿瘍のなかで穿刺が可能であれば、CT、超音波ガイド下に積極的に穿刺を行い、原因微生物の同定に努める。

3 原因微生物を考える

好中球減少時に、スペクトラムの広い抗菌薬が 3 剤投与されており、カバーされていない細菌はほとんど存在しないにもかかわらず、肝臓内に微小膿瘍が多発している。したがって、抗菌薬に反応しない微生物、すなわち真菌の関与を考えなくてはならない。肝内に多発する微小膿瘍であるので、カンジダによる感染症が最も考えられるが、ムコール、アスペルギルスなどの真菌でも肝内病変をきたすことがある。一方で、細菌による散在性の肝膿瘍をきたし、抗菌薬が膿瘍内に届かない状況の可能性も考慮しておかなくてはいけ

ない。この場合、その感染源として、カテーテル由来のカンジダによる心内膜炎を否定しておかなくてはならない。

4 抗微生物菌薬を考える

血液培養を採取のうえ、重症真菌感染症を考え、そのエンピリック治療として、アムホテリシン B (リボソーム製剤) (3~5 mg/kg/日、24 時間おき) を追加する。すでに始まっている抗菌薬は、好中球減少時において、その変更は困難である。生検の培養結果、あるいは血液培養の結果から、フルコナゾールへの de-escalation を行った。治療期間は、患者の好中球数の回復、画像上のフォローアップを 2 週間おきに行いながら、最終的に 4 週間の治療を要した。

文献

- 1) Church D, et al : Burn wound infections. Clin Microbiol Rev 19(2) : 403-434, 2006.
- 2) Pappas PG, et al : Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48(5) : 503-535, 2009.
- 3) Holdsworth RJ, et al : Postsplenectomy sepsis and its mortality rate : actual versus perceived risks. Br J Surg 78(9) : 1031-1038, 1991.
- 4) Oehler RL, et al : Bite-related and septic syndromes caused by cats and dogs. Lancet Infect Dis 9(7) : 439-447, 2009.
- 5) Perfect JR, et al : Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease : 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 50(3) : 291-322, 2010.

特集

ワクチンの正しい知識と
具体的な接種方法を知ろう 5

Key words

ワクチン
アレルギー
アナフィラキシー
卵アレルギー
インフルエンザワクチン

アレルギーを持つ子どもたちへの ワクチン接種

とくに卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種について

さいとう あきひこ
齋藤 昭彦*

ワクチンによるアレルギー反応は、すべてのワクチンの含有物に対して引き起こされる可能性があるが、その中でもとくに重篤であるのがIgEを介したアナフィラキシーであり、時に死に至る重篤な反応である。したがって、アレルギー疾患を持つ患者に対するワクチン接種の際には、この反応を回避しなくてはならず、そのために細心の注意を払わなくてはならない。一方で、ワクチンを接種しないことによって、ワクチンで予防できる疾患に感染するリスクも考えなくてはいけない。その中でも代表的なインフルエンザワクチン接種によるアナフィラキシーは、ワクチン内に含まれる卵アルブミンによって引き起こされるが、製造過程で含まれる卵アルブミン量はきわめて微量であり、その発生頻度は非常に低いことが知られている。

はじめに

アレルギーを持つ子どもたちへのワクチン接種は、まれではあるが起こる可能性のあるアレルギー反応に対する心配や恐れから、医療者側にも接種者側にも敬遠されがちな医療行為である。しかしながら、ワクチンを接種しないことによって、ワクチンで予防できる疾患に感染することで重篤な合併症、後遺症や、中には死亡に至ることもある。記憶に新しいところでは、2009年に流行したA/H1N1インフルエンザ感染症において、アレルギーの素因を持つ軽症の喘息を持った児の入院例・重症例が数多く報告された¹⁾。最終的には、ワクチンによる反応と疾患に罹患するリスクのバランスを考えた上で、ワクチン接種を行うかどうかを検討すべきである。本稿では、臨床上もっとも遭遇する

卵アレルギー患者に対するインフルエンザワクチン接種を中心に話を進める。

I アレルギー反応による症状とアナフィラキシー

1. ワクチンによるアナフィラキシーの頻度

米国のVAERS (Vaccine Adverse Events Reporting System) に毎年報告されるアナフィラキシーは年間数十例であり、その頻度はきわめてまれである²⁾。一方で、多くの患者にワクチンが緊急接種された2009年のA/H1N1インフルエンザワクチン接種時には、117例のアナフィラキシーの症例が報告されている³⁾。一方で、2006年度の日本の報告によると⁴⁾、アナフィラキシーに限定されたものではないが、ワクチン接種後にみられた重篤な反応は9例/12,900,000 (0.00007%)であり、死亡症例はなく、またその反応のすべてがワクチンによるものかどうかは不明である。

* 国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1