

ICD-9-CM codes and not laboratory testing for identifying the outcome of interest.

In conclusion, congenital malformations contribute to the risk and severity of RSV LRTI. Larger studies should be done to more closely analyze these subgroups.

ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the technical assistance of Dexiang Gao PhD in statistical methods.

REFERENCES

- Shay DK, Holman RC, Newman RD, et al. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980–1996. *JAMA*. 1999;282:1440–1446.
- Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1991;88:527–532.
- Groothuis JR, Gutierrez KM, Lauer BA. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1988;82:199–203.
- MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397–400.
- Hall CB, Powell KR, MacDonald NE, et al. Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *N Engl J Med*. 1986;315:77–81.
- Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, et al. DSM RSV Ped Study Group. Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:485–491.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076–e1081.
- Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al. Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2006;117:349–56.
- Zachariah P, Shah S, Gao D, et al. Predictors of the duration of the respiratory syncytial virus season. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:772–776.
- Calabrese F, Rizzo S, Giacometti C, et al. High viral frequency in children with gastroesophageal reflux-related chronic respiratory disorders. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:690–696.

COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK AS A COMPLICATION OF VARICELLA IN CHILDREN

Tomohiro Katsuta, MD,* Hitoshi Kato, MD, PhD,†
Yukihiko Kaneko, MD, PhD,‡ Masahide Kaneko, MD,†
Yasushi Misaki, MD,† Mitsutoshi Kimura, MD,‡
Kensuke Shoji, MD,* Hiro Nakao, MD,§
and Akihiko Saitoh, MD, PhD*

Abstract: Although varicella is a benign and self-limited disease in children, serious complications can occur. We herein report a case of a 15-month-old boy who required a permanent pacemaker because of complete atrioventricular block as a complication of varicella. Universal vaccination is warranted to prevent such a potentially fatal complication in Japan where varicella is still endemic.

Key Words: varicella, atrioventricular block, vaccination

Accepted for publication October 11, 2010.

From the Divisions of *Infectious Diseases and †Cardiology, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; ‡Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan; and §Division of General Pediatrics, Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Supported by the Grant of National Center for Child Health and Development (21A-2) (to A.S.).

Address for correspondence: Akihiko Saitoh, MD, PhD, FAAP, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-0074 Japan. E-mail: saito-aki@ncchd.go.jp.

DOI: 10.1097/INF.0b013e3182011286

Although most children with varicella recover from the disease uneventfully, serious complications can sometimes occur. Myocarditis is one of the most critical complications of varicella, and it is associated with common viral infections in children, including coxsackie virus, Epstein-Barr virus, respiratory syncytial virus, mumps virus, etc.¹ In the present study, we report the case of a 15-month-old boy who developed complete atrioventricular block (CAVB) without myocarditis and required a permanent pacemaker as a complication of varicella.

CASE REPORT

A previously healthy 15-month-old boy developed fever up to 38.5°C and several vesicular lesions on his abdomen 1 day before admission. Significant bradycardia (heart rate, 50 beats/min) was noted on physical examination at his primary care doctor's office, and he was immediately transferred to our pediatric intensive care unit for further evaluation and treatment. He had no significant medical or family history related to heart diseases. His recent visit at our hospital was 1 month before admission when he was diagnosed with a febrile seizure and required hospitalization for 2 days, with a normal heart rate and blood pressure during the entire hospitalization. His immunizations were up to date according to the Japanese National Immunization Program (NIP), but he had not received the varicella vaccine because it had not been included in the NIP. He had no history of varicella. Of note, his mother had developed vesicular lesions at her right Th2 dermatome and was diagnosed of having herpes zoster 2 weeks before the onset of his disease, and he had experienced close contact with her through breast-feeding.

On admission, his vital signs were as follows: heart rate, 45/min; respiratory rate, 26/min; body temperature, 36.5°C; and blood pressure, 96/42 mm Hg. His general appearance was good without acute distress. Physical examination was significant for several vesicular lesions over his abdomen. No heart murmur was audible, and S₁ and S₂ were normal. Laboratory findings were within normal ranges; the creatine phosphokinase level was 40 IU/L (normal range, 57–197 IU/L) and the troponin-T level was <0.1 µg/mL (normal range, <0.1 µg/mL). A chest radiograph showed a normal heart silhouette without cardiomegaly. An electrocardiogram was significant for third-degree heart block. An echocardiogram demonstrated normal cardiac contraction (ejection fraction, 62%; normal range, 60%–70%) without pericardial effusion.

The diagnosis of varicella was confirmed by characteristics of the skin lesions and a history of close contact with his mother having herpes zoster. It was also confirmed by the real-time polymerase chain reaction, demonstrating positivity for varicella zoster virus (VZV) DNA in serum. Intravenous acyclovir was started (30 mg/kg/d, every 8 hours), and a temporal transvenous pacing system was placed when the diagnosis of CAVB was made. The vesicular lesions with different stages progressed in his trunk within a few days. On day 10 of hospitalization, he started to have his own heart beat, and subsequently the pacing system was removed. Intravenous acyclovir was continued for 10 days. However, he started to have CAVB after the removal of the pacing system, and eventually a permanent pacemaker was replaced on day 12. The patient was subsequently discharged on day 28.

DISCUSSION

CAVB is a very rare medical condition in children, but it is a fatal condition that is frequently associated with sudden death or

TABLE 1. A Summary of Treatment and Clinical Outcomes of Atrioventricular Block Complicated With Varicella Infection

Authors	Age (yr)	Sex	LVEF (%)	CK on Admission (IU/L)	CK-MB Fraction (%)	Cardiomegaly on Chest X-Ray	ECG	Myocarditis	Treatment (Duration)	Requirement of Permanent Pacemaker
Rich and McErlean ⁵	6	F	N/A	1726	14	—	CAVB	+	Acyclovir 1500 mg/m ² /d (unknown)	No
Ettedgui et al ⁶	1	M	35	N/A	N/A	+	CAVB	+	Acyclovir 15 mg/kg/d q8 h (7 d)	Yes
Nurnberg et al ^{7*}	9	M	N/A	21	N/A	—	SAVB	—	—	No
Current report	1	M	62	40	10	—	CAVB	—	Acyclovir 30 mg/kg/d q8 h (10 d)	Yes

*Article in German.

LVEF indicates left ventricular ejection fraction; CK, creatine phosphokinase; CK-MB, creatine phosphokinase-myocardial band; ECG, electrocardiogram; CAVB, complete atrioventricular block; SAVB, second degree atrioventricular block; N/A, not available.

near death, and therefore requires urgent evaluation and management. It is usually acquired congenitally or postsurgically, and rarely recognized as a complication of myocarditis associated with various infections.^{1,2}

Information regarding the etiologies of myocarditis in children is lacking. One study tried to evaluate the etiologies of myocarditis in 40 children with CAVB³; however, the causes were confirmed in only 12 cases (30%); coxsackie B virus (n = 4), respiratory syncytial virus (n = 2), *Mycoplasma pneumoniae* (n = 2), and VZV (n = 1). Among all cases, 11 patients (28%) required a permanent pacemaker and 2 patients (5%) died. Persistent CAVB >1 week was associated with the need for a permanent pacemaker. Furthermore, there are limited data describing myocarditis complicated with varicella. Waagner and Murphy reviewed 18 children with myocarditis complicated with varicella.⁴ Although no CAVB was reported, 7 (39%) patients died, 1 (6%) patient experienced persistent cardiac failure, and 2 (11%) patients required a permanent pacemaker, thus demonstrating the poor prognosis of this disease. CAVB associated with acute myocarditis as a complication of varicella has been reported in the previous literature^{5–7} (Table 1); however, to our knowledge, there have been no reports in the English literature regarding CAVB without myocarditis complicated with either varicella or other viral infections.

In the current case, the cardiac muscle enzyme levels remained within the normal range, demonstrating no signs of myocarditis. The most probable pathologic mechanism leading to heart block is inflammatory cell infiltration by varicella in the atrioventricular node and/or bundle of His because VZV is known to be a neurotropic virus; however, it is unclear whether direct infection of the virus into the node and/or bundle of His or a viral-induced immunologic process is responsible for the inflammation.

Acyclovir is the treatment of choice for children with complicated varicella; however, the use of acyclovir has a limited window of opportunity to affect the clinical outcome of VZV infection. Successful acyclovir therapy for myocarditis and CAVB associated with varicella has been reported⁶; however, there is still no definitive evidence that acyclovir treatment improves the disease course of varicella-associated CAVB.

Given that treatment options are limited and the efficacy is unknown for the serious disease complications, prevention is the key to avoid the complications of varicella. The varicella vaccine was developed in Japan in 1985⁸ and its efficacy has been proven in many countries.⁹ Unfortunately, the overall vaccine coverage rate for varicella is only 32% in Japan, because the varicella vaccine is not in the NIP and is classified as a voluntary vaccine,

for which caregivers are required to pay out-of-pocket up to US \$70 for each injection. In addition, outbreaks of varicella in tertiary hospitals in Japan have been a significant issue, requiring several interventions, including antiviral and immunoglobulin therapy for immunocompromised hosts, vaccinations of the susceptible exposed patients, ward closure, and a significant loss of hospital income.¹⁰ The addition of the varicella vaccine in the NIP is the only way to prevent such a serious complication of varicella in Japan, where varicella is still endemic.

ACKNOWLEDGMENT

Authors acknowledge Dr. Emily Knaup in the Division of Intensive Care at the National Center for Child Health and Development for translating a German article to English and Dr. Tatsuo Kato at the National Center for Child Health and Development for helpful discussion.

REFERENCES

- Maury P, Chilon T, Dumonteil N, et al. Complete atrioventricular block persisting after regression of infectious myocarditis. *J Electrocardiol.* 2008;41:665–667.
- Wang JN, Tsai YC, Lee WL, et al. Complete atrioventricular block following myocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:518–521.
- Batra AS, Epstein D, Silka MJ. The clinical course of acquired complete heart block in children with acute myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2003;24:495–497.
- Waagner DC, Murphy TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:360–363.
- Rich R, McErlean M. Complete heart block in a child with varicella. *Am J Emerg Med.* 1993;11:602–605.
- Ettedgui JA, Ladusans E, Bamford M. Complete heart block as a complication of varicella. *Int J Cardiol.* 1987;14:362–365.
- Nurnberg JH, Senft G, Sperling P, et al. A delayed life-threatening complication after uneventful varicella infection: transient complete heart block [in German]. *Klin Padiatr.* 2002;214:113–116.
- Sadot-Delvaux C, Rentier B, Wutzler P, et al. Varicella vaccination in Japan, South Korea, and Europe. *J Infect Dis.* 2008;197(suppl 2):S185–S190.
- Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics.* 2008;122:e744–e751.
- Katsuta T, Sugawara Y, Kato T, et al. Bed control simulation based on patient's immune status and past medical history—preparing for varicella outbreak in a pediatric tertiary care hospital in Japan. In: The 8th East Asian Conference on Infection Control and Prevention; November 12–13, 2009; Tokyo, Japan.



Letters to the Editor

Bacteraemia associated with intravascular catheter colonisation with *Staphylococcus aureus* in children^{*}

Madam,

A recent study in adults showed that patients with *Staphylococcus aureus* colonisation of an intravascular catheter but without bacteraemia, less than 24 h after the catheter removal, had a 14% chance of developing subsequent *S. aureus* bacteraemia (SAB).¹ Without administering effective therapy, the rate of subsequent SAB increases to 24%. Based on this study, the Infectious Disease Society of America guidelines recommended that patients whose catheter tip grows *S. aureus* but whose simultaneous blood cultures have negative results should receive a course of anti-staphylococcal antibiotics for five to seven days.² Because *S. aureus* infection is known to be a leading cause of bacteraemia and is associated with severe morbidity and mortality in hospitalised children³ and no previous study had examined the incidence of subsequent SAB in paediatric populations, we investigated the incidence of subsequent SAB, and examined the clinical outcomes of positive catheter tip cultures for *S. aureus* without documented bacteraemia in children.

Children with *S. aureus* cultured from a catheter tip during the period March 2002 to February 2009 were identified in the database at the National Center for Child Health and Development, Tokyo. From the database, it was determined whether blood cultures had been performed for the patients in the 24 h before or after intravenous catheter removal and whether the patients had any blood cultures positive for *S. aureus* during the six months after the catheter removal. Patients with blood cultures that were positive for *S. aureus* during the period from 48 h before to 24 h after the intravenous catheter removal were excluded from the analysis. The patient's clinical characteristics were retrospectively extracted from the medical records. Subsequent SAB was defined when the following conditions were met: (i) the catheter tip culture was positive for *S. aureus*; (ii) simultaneous blood culture was negative; (iii) blood culture was positive for *S. aureus* >24 h after catheter removal; (iv) anti-staphylococcal antibiotic sensitivities between the catheter tip culture and blood culture were the same.¹ The appropriate treatment was defined as any therapy to which the cultured *S. aureus* strain was susceptible and treatment was started ≤24 h after removal of the catheter and continued for a minimum of three days.¹ The Mann–Whitney test and the Fisher's exact test were used for statistical analyses.

During the 84-month period, 167/5784 (3%) patients had catheter tip cultures that were positive for *S. aureus*. Among them, 92/167 (55%) had simultaneous blood cultures examined. A total of 38/92 (41%) of these patients with positive catheter tip cultures for *S. aureus* had negative simultaneous blood cultures for *S. aureus*, including 30 with venous catheters (central venous catheter; CVC

or peripherally inserted central catheter; PICC) and eight with arterial catheters. We found that 4/38 (11%) patients met the definition of subsequent SAB, and all four of these patients were neonates and infants. The baseline clinical characteristics of two groups (patients with or without subsequent SAB) were summarised in Table I. The patients who had positive catheter tip cultures for *S. aureus* who developed subsequent SAB developed the bacteraemia within 34 days of the catheter removal. Patients who developed subsequent SAB were younger and had a higher rate of extremely low birth weight (ELBW) than those without subsequent SAB, but they did not differ significantly. Of the four patients with subsequent SAB, all patients were neonates and infants; two patients were ELBW infants aged less than a week, other patients were an eight-month-old female who underwent live-donor liver transplantation for biliary atresia (postoperative day 61) and the other was a seven-month-old male with methylmalonic academia. Except in the last case, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was identified from cultures and they eventually died despite appropriate antibiotic therapy. The relationship between subsequent SAB and the high mortality rate in patients with MRSA was inconclusive because the number of cases was small and they had significant underlying medical conditions.

Intravenous catheter tip colonisation with *S. aureus* has been considered as a risk factor for bacteraemia. In a previous study, a catheter tip culture positive for *S. aureus* was strongly associated with bacteraemia.⁴ Other studies reported that appropriate antibiotic therapy for patients with a catheter tip culture positive for *S. aureus* can reduce the incidence of subsequent SAB.^{1,5,6} In the current study, colonisation of the intravenous catheter with *S. aureus* was associated with an 11% incidence of subsequent bacteraemic complications, and these complications occurred more frequently in patients in the younger age group (0–11 months)

Table I
Patients' characteristics

Variables	Patients without subsequent SAB (N = 34)	Patients with subsequent SAB (N = 4)	P-value
Age, median months (range)	10 (0–119)	3.5 (0–8)	NS
Male (%)	22 (65%)	2 (50%)	NS
Comorbid conditions			
Gastrointestinal diseases	4 (12%)	0 (0%)	
Post-surgical status	13 (38%)	1 (25%)	NS
ELBW infants	5 (15%)	2 (50%)	
Others	12 (35%)	1 (25%)	
Duration of i.v. catheter, median days (range)	7 (3–212)	6 (5–18)	NS
Purpose of i.v. catheter			
Total parenteral nutrition	15 (44%)	2 (50%)	
Inotropic therapy	11 (32%)	2 (50%)	NS
Arterial line	8 (24%)	0 (0%)	
Immunosuppressive therapy	4 (12%)	1 (25%)	NS
Systemic corticosteroid use	4 (12%)	1 (25%)	NS
Appropriate antibiotic treatment	19 (56%)	3 (75%)	NS
Death	5 (15%)	3 (75%)	0.02

SAB, *Staphylococcus aureus* bacteraemia; ELBW, extremely low birth weight; i.v., intravenous; NS, not significant.

^{*} This study was presented in part at the 47th Infectious Disease Society of America Annual Meeting, Philadelphia, PA, October, 2009.

than the older age group (12–119 months) (17% vs 0%). The incidence of subsequent SAB in children was similar to that reported in a study of adults (11% vs 14%);¹ however, our study showed that subsequent SAB was more common in neonates and infants. Larger prospective studies are needed to determine the optimal treatment strategy for children who demonstrate *S. aureus* colonisation in the intravascular catheter without bacteraemia.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding source

This study was supported by the Grant of National Center for Child Health and Development (21A-2 to A.S.).

References

1. Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008;**46**:114–118.
2. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;**49**:1–45.
3. Frederiksen MS, Espersen F, Frimodt-Moller N, et al. Changing epidemiology of pediatric *Staphylococcus aureus* bacteremia in Denmark from 1971 through 2000. *Pediatr Infect Dis J* 2007;**26**:398–405.
4. Peacock SJ, Eddleston M, Emptage A, King A, Crook DW. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. *J Hosp Infect* 1998;**40**:35–38.
5. Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect* 2006;**12**:933–936.
6. Park KH, Kim SH, Song EH, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2010;**16**:742–746.

K. Shoji
A. Saitoh*

Division of Infectious Diseases,
Department of Medical Subspecialties,
National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Address: 2-10-1 Okura,
Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.
Tel.: +81 3 3416 0181; fax: +81 3 3416 2222.
E-mail address: saito-aki@ncchd.go.jp (A. Saitoh)

Accepted by J.A. Child
Available online 17 February 2011

© 2011 The Healthcare Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.jhin.2011.01.007

Single dose antibiotic prophylaxis for patients who undergo hip fracture surgery

Madam,

We read with interest the recent audit by Bigsby *et al.*, which highlights the importance of communication of guidelines within a department.¹ In our own practice we report similar findings, but achieved higher compliance with our single dose regimen. In keeping with national guidelines, we use single dose prophylactic antibiotics for hip fracture surgery in our department.² Specifically,

we use intravenous cefuroxime 1.5 g and teicoplanin 400 mg on induction of anaesthesia. In penicillin-allergic patients and patients with a previous history of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea (CDAD) we omit cefuroxime.

The clinical notes and medication charts were audited prospectively for 50 consecutive patients admitted with hip fracture to the University Hospital of Wales from 4 August 2010. For each patient we recorded the type of antibiotic used, route of administration and number of doses administered against our local hospital guideline. Twelve patients were male and 38 were female of mean age 84 years (range: 60–100 years). The majority of patients (78%) were treated with hemiarthroplasty or sliding hip screw. The remainder had cannulated screws or pertrochanteric nailing. In all, 96% of patients received induction antibiotics in accordance with hospital guidance (Figure 1). Two patients received a reduced dose of cefuroxime and one patient received an additional dose of teicoplanin 400 mg for undocumented reasons.

In addition to increased patient morbidity, surgical site infections increase hospital stay by 6.5 days and cost in excess of £3000 extra per patient, so must be avoided.³ Antibiotic prophylaxis for patients who undergo hip fracture surgery reduces the incidence of deep and superficial wound infection, from 10.40% in the no-antibiotic group to 5.39% (NNT 20) with antibiotic.⁴ Evidence suggests that there is no difference in the rate of deep or superficial wound infection when using single dose prophylaxis compared to multiple doses.⁴ We administer antibiotics on induction because the lowest risk of surgical wound infection is achieved when the antibiotic is administered within 30 min prior to incision.² This allows time for blood and bone levels to reach minimum inhibitory concentration.⁵ Teicoplanin is used to target methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Compliance with this regime in our department was higher than other regimes described in previous studies (96% vs 75.8%).¹ As suggested by previous authors, we expect that this is due to good communication of the guideline within the department, as it is printed on our hip fracture proforma.¹ We also suggest that it is due to the simplicity of the guideline. Apart from high compliance, our regime has several benefits when compared to multiple dose prophylaxis. Single dose antibiotic prophylaxis reduces the risk of adverse reactions and economic costs of antibiotic and nursing time compared with multiple doses.⁴ It has also been shown that CDAD rates can be reduced by changing prophylactic antibiotic regimens from three doses to one dose of cefuroxime (4.2% to 1.6%).⁶ Patients who sustain hip fracture are at particular risk of this because the majority are aged >65 years, which is a risk factor for the development of CDAD itself.⁷ The outcome of this infection is a one-year mortality as high as 17%.⁸ None of the patients in our audit had treatment with total hip

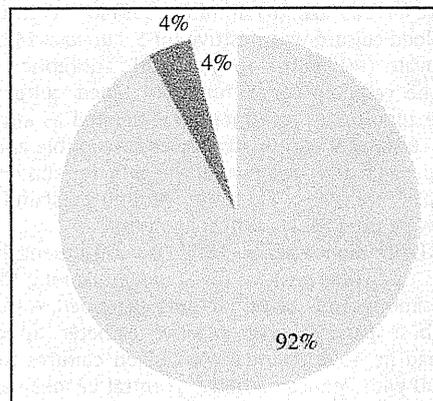


Figure 1. Induction antibiotic. Light grey: cefuroxime 1.5 g i.v./teicoplanin 400 mg i.v.; dark grey: cefuroxime 750 mg i.v.; white: teicoplanin 400 mg i.v. (penicillin allergy).

小児を対象とした AS03 アジュバント添加インフルエンザ A/H1N1 2009 ワクチンの臨床評価

国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科¹⁾, グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部²⁾,
国立成育医療研究センター総合診療部³⁾, 同 治験管理室⁴⁾,
GlaxoSmithKline Biologicals Global Clinical Research & Development⁵⁾, 国立成育医療研究センター⁶⁾

齋藤 昭彦¹⁾ 田村 忍²⁾ 永井 章³⁾ 土田 尚³⁾
佐古まゆみ⁴⁾ 前川 貴伸³⁾ 矢作 尚久⁴⁾ Ping Li⁵⁾
David W Vaughn⁵⁾ François Roman⁵⁾ 加藤 達夫⁶⁾

要 旨

目的：6 か月～17 歳の日本人小児を対象に水中油滴型アジュバント (AS03) 添加パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの臨床評価を行った。対象と方法：本試験は AS03 を添加し A/California/7/2009 H1N1 株のヘムアグルチニン抗原を含む単価ワクチンを 2 回接種した場合の免疫原性と安全性を評価する第 II 相非盲検臨床試験である。6 か月～9 歳の小児 (A 群；N=30) には成人の半量を、10～17 歳の小児 (B 群；N=30) には成人と同量のワクチンを接種した。抗体価はワクチン接種前 (第 0 日) 及び接種 21 日後に赤血球凝集抑制法で測定した。米国及び欧州の承認基準に従い免疫原性を評価した。今回はワクチン 1 回接種 21 日後の成績を速報として報告する。結果：本ワクチン 1 回接種 21 日後の免疫原性は、米国及び欧州の承認基準を満たした。A 群の抗体陽転率 (SCR)、抗体保有率 (SPR) はいずれも 100% であり、B 群の SPR、SCR は 100% と 93.3% であった。最も多く報告された特定有害事象は注射部位疼痛であった。結論：本ワクチンは本試験に参加した 6 か月～17 歳の日本人小児に対し 1 回のワクチン接種で高い免疫原性を示し、忍容性も良好であった。

キーワード：パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009, ワクチン, 小児, 日本人,
AS03 アジュバント

はじめに

2009 年 4 月米国疾病対策及び予防センター (CDC) は、ブタに接触歴のないブタ由来のインフルエンザ A (H1N1) ウイルス感染症患者を初めて報告した¹⁾。日本においては同年 5 月 9 日に同疾患の最初の感染者が確認された²⁾。本ウイルスは容易に伝播し、日本を含む世界中に拡大したことから、WHO は同年 6 月 11 日に世界的大流行が開始したとされるフェーズ 6 を宣言した³⁾。

本邦におけるパンデミックインフルエンザ (PI) A (H1N1) 2009 は、小児及び若年者を中心に感染が拡大した。本疾患による入院患者に占める小児の割合は非

常に高く、5～9 歳が 38%、1～4 歳が 26% であった⁴⁾。また、小児がインフルエンザに感染すると、多量のウイルスを長期間排出し、学校などの集団生活の場がウイルス伝播の中心となることが報告されている⁵⁾。従って、小児にパンデミックインフルエンザワクチン (PIV) を優先的に接種することにより感染の拡大を防止することが可能と考えられている⁶⁾。

PI A (H1N1) 2009 ワクチンは WHO の推奨する A/California/7/2009 (H1N1) 株を抗原とし、同疾患の感染予防または感染した場合の重症化防止に使用される⁷⁾。PIV の接種対象者は極めて多く、多量のワクチンを準備する必要がある。しかし、抗原の製造量は限られるため、1 回接種あたりの抗原量を節減することにより、多量のワクチンを供給することが可能となる。H5N1 ワクチンの臨床試験において、水中油滴型乳剤アジュバントを添加することにより少ない抗原量で十分な免疫応答を誘導できることがすでに示されている⁸⁾。

AS03 はトコフェロールを含む水中油滴型乳剤ア

(平成 22 年 5 月 21 日受付) (平成 22 年 11 月 27 日受理)
別刷請求先：(〒151-8566) 渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSK
ビル
グラクソ・スミスクライン株式会社開発本部
田村 忍

E-mail: shinobu.tamura@gsk.com

ジュバントであり, H5N1 抗原を含む複数のワクチン製剤の臨床試験を, 日本を含む世界各国で行ってきた⁹⁾. H5N1 ワクチンの第 II 相臨床試験では, AS03 の成人用量またはその半量を含む H5N1 ワクチンは 3~9 歳の小児において高い免疫原性と良好な忍容性を示した¹⁰⁾. また, AS03 添加または非添加の PI A (H1N1) 2009 ワクチンを成人で評価した臨床試験においては, ワクチン 1 回接種で, European medicines agency (EMA)/Committee for medicinal products for human use (CHMP) 及び米国 Food and drug administration (FDA)/Center for biological evaluation and research (CBER) の PIV の免疫原性の承認基準を十分に満たした¹¹⁾.

我々は, 日本人小児を対象に, A/California/4/2009 (H1N1) 株の HA スプリット抗原に AS03 アジュバントを加えた PIV (アレパンリックス (H1N1) 筋注: グラクソ・スミスクライン株式会社 (GSK)) の免疫原性及び安全性を評価する第 II 相臨床試験を実施した. 10~17 歳の小児には成人と同量, 6 か月~9 歳の小児には半量を接種した. 今回, 本ワクチン 1 回目接種 21 日後の免疫原性及び安全性の評価の結果を速報として報告する.

対象と方法

対象被験者

本試験は 1 回目のワクチン接種時に生後 6 か月~17 歳の日本人健康小児を対象とした. これまでに PI A (H1N1) 2009 ワクチンを接種していないこと, 臨床的に重大な疾患の既往がないこと, 2009 年 5 月以降インフルエンザに感染していないこと, 等を確認した. 妊娠の可能性のある女性の被験者に対しては, 尿による妊娠検査を行い妊娠していないこと, 試験期間中適切な避妊を行うことを確認した.

本試験は国立成育医療センター (東京) で医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice) 及びヘルシンキ宣言に従い実施した. また, 実施計画書及び同意説明文書は治験審査委員会で承認され, 被験者の代諾者からは試験実施前に文書による同意を得た. 文章の理解が可能な被験者に対しては, 各年齢層に理解可能な文書を作成しできる限り説明に努め同意を得た. なお, 本試験の Clinical trials.gov 登録番号は NCT01001169 である.

試験デザイン

本試験は AS03 アジュバント添加 A/California/7/2009 H1N1 株由来 HA 含有ワクチンを 2 回接種した場合の試験参加日本人小児における安全性及び免疫原性の評価を行う第 II 相非盲検臨床試験である. 6 か月~9 歳の被験者 (A 群) には成人の半量 (1 回接種量

0.25mL に 1.9 μ g HA 抗原と α -トコフェロール 5.93mg を含む AS03 を含有) を, 10~17 歳の被験者 (B 群) には成人と同量 (1 回接種量 0.5mL に 3.75 μ g HA 抗原と α -トコフェロール 11.86mg を含む AS03 を含有) を接種した. 本報告では 1 回目ワクチン接種 21 日後の安全性と免疫原性を速報として報告する.

試験ワクチンと接種スケジュール

GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社は CDC より分与を受けた A/California/7/2009 H1N1 株 (NYMC X-179A; New York Medical College) を使用し不活化スプリットワクチンを開発した. 1 回目のワクチンは非利き腕の上腕三角筋内 (生後 12 か月未満の被験者には大腿部前外側部の筋肉内) に 2009 年 10 月 27 日から 11 月 6 日に接種した. 被験者の来院は第 0 日 (1 回目接種), 7 日, 21 日 (2 回目接種), 42 日及び 182 日であり, 第 84 日目に電話連絡を行い安全性の確認を行う. 抗体価評価のための採血は第 0 日, 21 日, 42 日及び 182 日に実施する. HI 抗体価の測定は, トリ赤血球を用い既存の確立された方法に従いマイクロ法で行った¹²⁾¹³⁾. 血清の調整は 10 倍希釈後 2 倍希釈を繰り返し, 赤血球凝集が完全に抑制された最高希釈段階を抗体価の測定値とした. すべての測定は 2 回ずつ実施した. 抗原としては, A/California/7/2009 H1N1 株を用いた.

なお, 6 か月~9 歳の被験者 (A 群) は 6~35 か月が 10 例, 3~9 歳が 20 例となるように組み入れ, 10~17 歳の被験者 (B 群) については年齢による割り付けは行わず 30 例を組み入れた.

評価項目

免疫原性

本試験の主要評価項目は, 2 回目のワクチン接種 21 日後の免疫原性を評価することであるが, 本報告では副次的評価項目である 1 回目ワクチン接種 21 日後の免疫原性について記述する. 免疫原性は, EMA/CHMP 及び FDA/CBER の定める PIV の成人の基準に従い, 抗体陽転率 (SCR), 抗体保有率 (SPR) 及び抗体増加率 (GMFR) を評価した. SCR は「接種前抗体価が 1:10 未満かつ接種後抗体価が 1:40 以上」, または「接種前抗体価が 1:10 以上かつ接種後抗体価が 4 倍以上上昇」のどちらかを満たす被験者の割合と定義し, SPR は HI 抗体価が 1:40 以上の被験者の割合と定義した. GMFR は, 個々の被験者におけるワクチン接種後 HI 抗体価のワクチン接種前値に対する比率の幾何平均と定義した. なお, CBER の成人の基準は SCR の 95% 信頼区間 (CI) の下限が 40% 超かつ SPR の 95% 信頼区間の下限が 70% 超を満たすことであり¹⁴⁾, CHMP の成人の基準は SCR の点推定値が 40% 超, SPR の点推定値が 70% 超かつ GMFR が 2.5 倍超を満たすことである¹⁵⁾. 他の免疫原性の評価としては, 抗体

表1 ワクチン接種前及び1回目ワクチン接種21日後の免疫原性

群	時期	被験者数	抗体陽性率		幾何平均抗体価		抗体保有率		抗体陽転率		抗体増加率	
			%	95% 信頼区間		95% 信頼区間	%	95% 信頼区間	%	95% 信頼区間		95% 信頼区間
A 群 (6か月～9歳)	第0日	30	13.3	3.8～30.7	6.2	5.0～7.8	3.3	0.1～17.2	—	—	—	—
	第21日	29	100	88.1～100	213.1	166.1～273.5	100	88.1～100	100	88.1～100	34.0	25.7～45.0
6～35か月群	第0日	10	0.0	0.0～30.8	5.0	5.0～5.0	0.0	0.0～30.8	—	—	—	—
	第21日	10	100	69.2～100	154.6	96.2～248.3	100	69.2～100	100	69.2～100	30.9	19.2～49.7
3～9歳群	第0日	20	20.0	5.7～43.7	6.9	5.0～9.7	5.0	0.1～24.9	—	—	—	—
	第21日	19	100	82.4～100	252.4	188.9～337.2	100	82.4～100	100	82.4～100	35.7	24.5～52.1
B 群 (10～17歳)	第0日	30	60.0	40.6～77.3	15.7	9.8～25.2	26.7	12.3～45.9	—	—	—	—
	第21日	30	100	88.4～100	363.6	261.9～504.8	100	88.4～100	93.3	77.9～99.2	23.2	14.7～36.6

陽性率及び幾何平均抗体価 (GMT) を使用した。抗体陽性率は抗体価が1:10以上の被験者の割合、GMTは各被験者の抗体価を幾何平均した値とした。なお、抗体価が1:10(測定限界)未満の場合は、測定限界の半分の数値(5)を用いて算出した。免疫原性は6か月～9歳のA群と10～17歳のB群で評価した。なお、本報告では被験者の実施計画書の遵守のいかんにかかわらず、1回目ワクチン接種21日目までの全被験者のデータを対象として解析した。

安全性

ワクチン接種後30分間アナフィラキシー反応が起こらないことを確認した。ワクチン接種後7日間に報告された局所の特有害事象(注射部位疼痛、注射部位発赤及び注射部位腫脹)及び全身性の特有害事象(6歳未満の被験者:発熱、いらつき/ぐずり、傾眠状態及び食欲低下、6歳以上の被験者:発熱、頭痛、疲労、胃腸症状、多汗、戦慄(悪寒)、関節痛及び筋肉痛)を評価した。被験者またはその代諾者はワクチン接種後7日間の症状を日誌に記録し、下記の基準で重症度を評価した。特有害事象の重症度は、軽度(日常生活に影響しない、注射部位発赤及び腫脹は長径が>20から50mm)、中等度(日常生活に影響を与える、注射部位発赤及び腫脹は長径が>50から100mm)、重度(日常生活を妨げる、注射部位発赤及び腫脹は長径が>100mm)の3段階(発熱は、38.0～38.4℃、38.5～38.9℃、39.0～40.0℃、40.1℃以上の4段階)とした。局所の特有害事象はワクチン接種と関連ありとし、全身性の特有害事象は、責任医師が関連性を判断した。

特有害事象以外の有害事象は特定外有害事象として1回目ワクチン接種後84日間に報告された事象を収集し、その事象名、重症度及びワクチン接種との関連性を評価した。重症度は軽度、中等度、重度の3段階で評価した。重篤な有害事象、医療機関を受診した事象及び免疫の関与が疑われる疾患に関しては、臨床試験のすべての期間に発生した事象を調査した。なお、

安全性は1回目のワクチン接種を受けた被験者全員を対象とし、6～35か月、3～5歳、6～9歳及び10～17歳の年齢群ごとに評価した。

結 果

被験者の背景

2009年10月27日から11月6日までに生後6～35か月の小児10例、3～9歳の小児20例、10～17歳の小児30例、合計60例を組み入れた。A群及びB群の平均年齢(最年少～最年長)はそれぞれ4.1歳(7か月～8.7歳)及び13.2歳(10歳～17歳)であった。被験者全体の男女比は6割が女児であり、全員が日本人であった。組み入れた被験者全員が1回目のワクチン接種を受けたため、全員を安全性評価の対象とした。

免疫原性

免疫原性の結果を表1に示す。A群及びB群のワクチン接種前の抗体陽性率は、それぞれ13.3%及び60%であった。ワクチン1回目接種21日後(第21日)の免疫原性は、A群及びB群ともにCBER及びCHMPの基準を満たした。第21日のSCRは、A群が100%、B群が93.3%であり、第21日のSPRは、A群及びB群ともに100%であった。GMFRはA群が34.0倍、B群が23.2倍であった。

安全性

局所の特有害事象を図1に示す。各年齢群ともに、最も多く報告された局所の特有害事象は注射部位疼痛で、発現率は6～35か月群60.0%(6例/10例)、3～5歳群92.2%(13例/14例)、6～9歳群83.3%(5例/6例)、10～17歳群100%(30例/30例)であり、平均持続期間は1.7日(6～35か月群)、2.7日(3～5歳群)、2.6日(6～9歳群)、3.9日(10～17歳群)であった。次いで多く報告された事象は注射部位腫脹であった。重度の局所の特有害事象としては、注射部位疼痛が4例(3～5歳群1例、10～17歳群3例)、注射部位腫脹が1例(10～17歳群)それぞれ報告された。

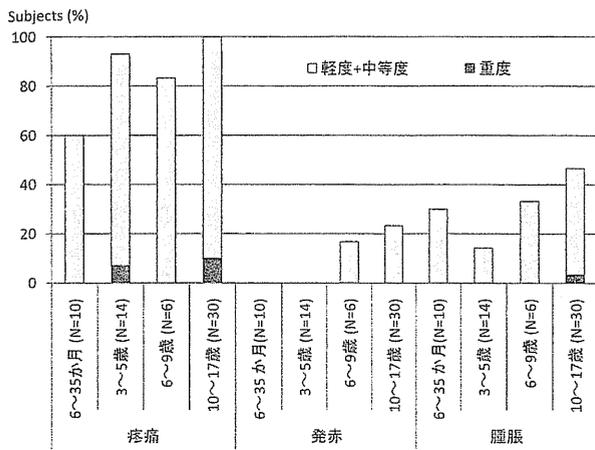


図1 局所の特定有害事象

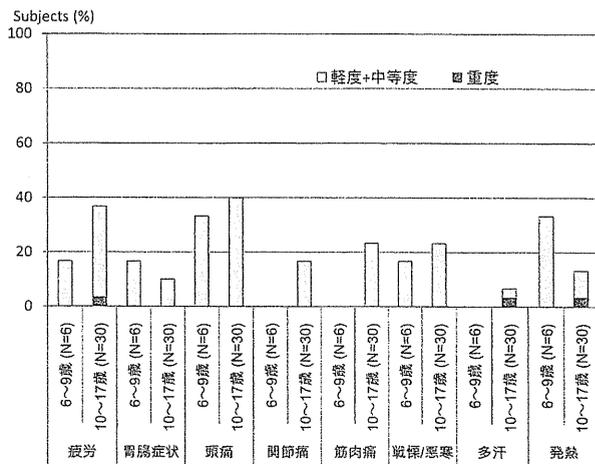


図3 6歳から17歳の被験者の全身性の特定有害事象

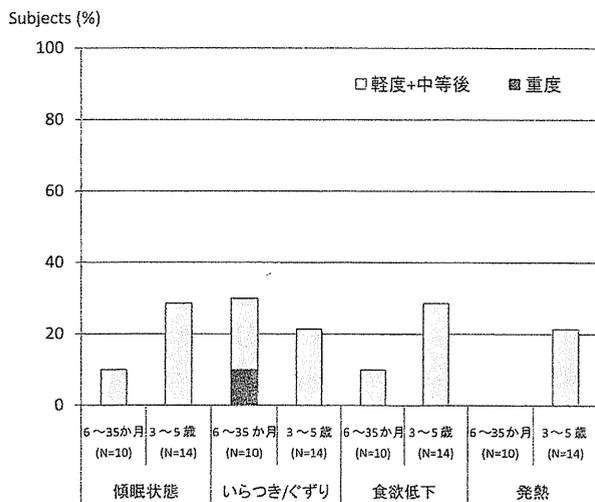


図2 生後6か月から5歳の被験者の全身性の特定有害事象

全身性の特定有害事象については図2及び図3に示す。最も多く報告された全身性の特定有害事象は、6~35か月群ではいらつき/ぐずりであり、30.0% (3例/10例) から報告され、3~5歳群では傾眠状態及び食欲低下が最も多く28.6% (4例/14例) であった。6~9歳群では発熱と頭痛が33.3% (2例/6例)、10~17歳群では頭痛が40.0% (12例/30例) から報告された。発熱は合計9例 (15%) の被験者から報告されたが、ワクチン接種との関連性が否定された2例を除く7例の発熱期間は1.0日であった。6~35か月群では、発熱は認められなかった。重度の全身性の特定有害事象としては、いらつき/ぐずり1例、疲労1例、発熱1例、多汗1例が報告された。

特定外有害事象は、23例より38件報告された。その内訳は、6~35か月群15件、3~5歳群9件、6~9歳群2件、10~17歳群12件であった。重度の特定外有害事

象としては、気管支炎2例及びインフルエンザ1例が報告された。気管支炎の2例はワクチン接種後14日目及び17日目に発症しワクチン接種との関連性を否定できないとされたが、それぞれ5日後、4日後に回復した。インフルエンザの1例はワクチン接種6日後に発症したが、インフルエンザウイルスによる感染症と診断されたため責任医師によりワクチン接種との関連性は否定された。1回目ワクチン接種21日目までに本試験のワクチン接種者においては重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患は認められなかった。

考 察

本報告は、日本人小児を対象にトコフェロール含有水中油滴型乳剤アジュバント (AS03) 添加PIA (H1N1) 2009 ワクチンを接種して臨床評価を行った最初の報告である。今回、成人の半量を接種した6か月~9歳群、成人と同量を接種した10~17歳群の両群とも、1回のワクチン接種で抗体保有率は100%となり、CHMP及びCBERが成人に求めるPIVの全ての基準を満たした¹⁴⁾¹⁵⁾。

PIに対してはほとんどの日本人が免疫学的にナイーブであるため、ワクチン接種に対する免疫応答は低いと予測されていた。しかしながら、本試験においてはワクチン1回接種で予防効果を示すと考えられる十分に高い免疫応答が認められた。本成績は、1.9または3.75µg HAを含有しAS03を添加したH1N1ワクチンのヨーロッパの小児および成人で認められた成績とほぼ一致した¹¹⁾¹⁶⁾。

アジュバント非添加のPIA (H1N1) 2009 ワクチン (HA 15µg) については日本人中高生 (13歳~18歳) を対象に臨床試験が実施され廣田らにより報告されている¹⁷⁾。このワクチンとAS03アジュバント添加ワクチン (HA 3.75µg) とは同一試験内で実施されたものでは

ないため、厳密な比較はできないが、AS03 アジュバント添加ワクチンの免疫原性の評価項目はアジュバント非添加ワクチンを上回っていた¹⁷⁾。

前述したように日本人のほとんどはPIA (H1N1) 2009 に対しナイーブであるため、本試験の被験者のワクチン接種前の抗体価は、いずれの年齢層でも検出限界以下と推測されていた。しかし、ワクチン接種前の抗体陽性率は、6 か月～9 歳群で 13.3%、10～17 歳群で 60% であった。特に、抗体陽転が認められなかった 10～17 歳群の 2 例のワクチン接種前の抗体価は 160 及び 320 と既に高かったが、接種後の抗体価はそれぞれ 453 と 640 に増加しワクチン接種による抗体価の上昇は認められた。日本人小児のワクチン接種前の抗体陽性率については廣田らも報告しており、13～15 歳で 39.3% (N=56)、16～18 歳で 48.9% (N=45) と本試験の成績と同様に高い陽性率であった¹⁷⁾。また、日本人成人のワクチン接種前抗体陽性率も 43% (N=100) と高い値が報告されている¹⁸⁾。また、Itoh らは、2009 年 4 月または 5 月に採血された日本人成人血清の中和抗体を検討し、1920 年以降に生まれた成人の 33.9% (N=63) では PIA (H1N1) 2009 に対する中和抗体が検出された (≥4) と報告している¹⁹⁾。本試験で認められたワクチン接種前の高い抗体価は不顕性感染による抗体価の上昇や、過去の季節性インフルエンザ感染歴やワクチン接種などによる免疫記憶の保持など複数の要因が関与しているとも考えられるが、現段階では結論できない。

ワクチン接種後 7 日間に認められた特定有害事象の中で、最も多く報告された有害事象は注射部位疼痛であり、90% の被験者が報告した。次いで注射部位腫脹が多かった。しかしながら、本試験で認められた局所の特定有害事象のほとんどは一過性かつ軽度または中等度であり、重度の疼痛は 4 件、重度の腫脹は 1 件のみであった。全身性の特定有害事象として 6 歳未満で最も多く報告されたいらつき/ぐずり及び食欲低下、6 歳以上で最も多く報告された頭痛も、局所の特定有害事象と同様に一過性かつ軽度または中等度であり、試験の継続に影響を与えなかった。本試験で認められた局所および全身性の特定有害事象は、他の試験と同様にアジュバント添加ワクチンの方が非添加ワクチンより高い頻度であった¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾。

今回報告された特定外有害事象は、対象とした小児に一般的に認められる疾患や事象のみであり、慢性疾患や自己免疫疾患など臨床上問題となる疾患の発生は認められなかった。また、重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患も調査期間内では報告されていない。現時点では、限定された被験者数及び調査期間から得られた結果ではあるものの、本ワクチンの忍容性

は高いと考えられた。今後、2 回目のワクチン接種後及び 1 回目ワクチン接種 6 か月後までの安全性を評価する予定である。

結 論

本 AS03 アジュバント添加 PIA (H1N1) 2009 ワクチンは本試験に参加した日本人小児において、1 回のワクチン接種で CHMP 及び CBER の示す基準を超える免疫応答を誘導し、忍容性も良好であることが示された。AS03 アジュバントを加えることで少ない抗原量で良好な免疫応答を誘導できることが、海外試験成績と合わせて人種の違いを超えて立証された。

謝辞 ワクチン株の提供を受けた New York Medical College (USA) 及び測定標準の提供を受けた National Institute for Biological Standards and Control (UK) 及び Therapeutic Goods Administration (Australia) に感謝致します。また、本試験の参加者、その保護者、施設の試験協力者、GSK Biologicals 社の関連社員及びグラクソ・スミスクライン株式会社関連社員に深謝致します。特に、本試験実施にあたり多大なるご協力を頂いた前田 敦氏、田村 宏氏、天神原一克氏、八木一憲氏、Karl Walravens, Roger Bernhard, Urban Lundberg, Jan Brissinck, Isabelle Naeije, Dorothy Slavin, Edith Lepine, Louis Fries 及び本論文執筆にあたりご協力を頂いた Annick Moon, Dr Wendy Van Doorslaer に感謝致します。

Financial disclosure

GlaxoSmithKline Biologicals 社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本試験実施のための資金提供を行い、試験の実施及び運営、試験成績の解析に関与した (ClinicalTrials.gov Identifiers: NCT01001169)。また、GlaxoSmithKline Biologicals 社及びグラクソ・スミスクライン株式会社は、本論文作成に関するすべての費用を負担した。著者全員は本試験成績のすべてを閲覧でき、本論文に関する責任を負う。

Trademark statement

アレパンリックスは GlaxoSmithKline グループの登録商標である。

文 献

- 1) Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360: 2605-2615.
- 2) World Health Organization. Japan, China and Malaysia report new confirmed cases of influenza A (H1N1) 2009. http://www.wpro.who.int/media_centre/news/news_20090517.htm
- 3) World Health Organization. World now at the start of 2009 influenza pandemic. 11 June 2009. [tp://www.who.int/mediacentre/news/statemen](http://www.who.int/mediacentre/news/statemen)

- ts/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html
- 4) 国立感染症研究所感染症情報センター. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) の流行状況—更新 29, http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html
 - 5) Glass LM, Glass RJ. Social contact networks for the spread of pandemic influenza in children and teenagers. *BMC Public Health* 2008 ; 8 : 61—75.
 - 6) Centers for Disease Control. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP), 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009 ; 58 (RR10) : 1—8.
 - 7) European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Interim Guidance. Use of specific pandemic influenza vaccines during the H1N1 2009 pandemic. August 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0908_GUI_Pandemic_Influenza_Vaccines_during_the_H1N1_2009_Pandemic.pdf
 - 8) Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine : a randomized controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 580—589.
 - 9) Leroux-Roels G. Prepandemic H5N1 influenza vaccine adjuvanted with AS03 : a review of the pre-clinical and clinical data. *Expert Opin Biol Ther* 2009 ; 9 : 1057—1071.
 - 10) Díez-Domingo J, Garcés-Sánchez M, Baldó J-M, et al. Immunogenicity and safety of H5N1 A/Vietnam/1194/2004 (clade 1) AS03-adjuvanted prepandemic candidate influenza vaccines in children aged 3 to 9 years : A Phase II, randomized, open, controlled study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010 ; 29 : In press.
 - 11) Roman F, Vaman T, Gerlach B, et al. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant : preliminary report of an observer-blind, randomized trial. *Vaccine* 2010 ; 28 : 1740—1745.
 - 12) Hehme N, Künzel W, Petschke F, et al. Ten years of experience with the trivalent split-influenza vaccine, Fluarix™. *Clin Drug Invest* 2002 ; 22 : 751—769.
 - 13) Kendal A, Pereira M, Skehel J. Hemagglutination inhibition. In : Kendal AP, Pereira MS, Skehel JJ, eds. *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention and Pan-American Health Organization, 1982 : B17—35.
 - 14) US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. May 2007. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/panfluva.c.htm>.
 - 15) European Committee for Proprietary Medicinal Products. Guideline on influenza vaccine prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context (EMEA/CHMP/VWP/263499/2006). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, January 24, 2007.
 - 16) Carmona A, Omeñaca F, Tejedor JC, et al. Immunogenicity and safety of AS03-adjuvanted 2009 influenza A H1N1 vaccine in children 6-35 months. *Vaccine* 2010 ; doi : 10.1016/j.vaccine.2010.06.065.
 - 17) 廣田良夫, 大藤さとこ, 小林真之. 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験—中高生—新型インフルエンザワクチンに関する有識者との意見交換会 (12月16日) 配布資料 2-1, 2-2. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091216-04.pdf>
 - 18) Ikematsu H, Nagai H, Kawashima M, et al. Immunogenicity and safety of a novel AS03A-adjuvanted H1N1 2009 pandemic influenza vaccine in adults in Japan. *Human Vaccines* ; In press.
 - 19) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature* 2009 ; 460 : 1021—1025.
 - 20) Rümke HC, Bayas JM, Ramón de Juanes J, et al. Safety and reactogenicity profile of an adjuvanted H5N1 pandemic candidate vaccine in adults within a phase III safety trial. *Vaccine* 2008 ; 26 : 2378—2388.
 - 21) Chu DWS, Hwang SJ, Lim FS, et al. Immunogenicity and tolerability of an AS03A-adjuvanted prepandemic influenza vaccine : A phase III study in a large population of Asian adults. *Vaccine* 2009 ; 27 : 7428—7435.

Clinical Evaluation of an AS03-adjuvanted Pandemic Influenza H1N1 2009
Vaccine in Children

Akihiko Saitoh¹⁾, Shinobu Tamura²⁾, Akira Nagai³⁾, Nao Tsuchida³⁾,
Mayumi Sako⁴⁾, Takanobu Maekawa³⁾, Naohisa Yahagi⁴⁾, Ping Li⁵⁾,
David W Vaughn⁵⁾, François Roman⁵⁾ and Tatsuo Kato⁶⁾

¹⁾Division of Infectious Diseases Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development

²⁾Vaccine Clinical Development, GlaxoSmithKline K.K

³⁾Department of Interdisciplinary Medicine, National Center for Child Health and Development

⁴⁾Division of Clinical Research, National Center for Child Health and Development

⁵⁾Global Clinical Research & Development, GlaxoSmithKline Biologicals

⁶⁾National Center for Child Health and Development

Objectives : A clinical evaluation of a pandemic influenza H1N1 2009 vaccine adjuvanted with a tocopherol containing oil-in-water emulsion adjuvant system (AS03) was performed in Japanese children aged 6 months to 17 years.

Subjects and Methods : This ongoing Phase II, open-label study was conducted to assess the immunogenicity and safety of two doses of a monovalent influenza vaccine containing the A/California/7/2009 H1N1 strain hemagglutinin antigen, adjuvanted with AS03. Children aged 6 months to 9 years (Group A ; N = 30) received half of the adult dose of antigen and adjuvant and children aged 10—17 years (Group B ; N = 30) received the adult dose formulation. Antibody titers against the H1N1 vaccine antigen were measured by hemagglutination-inhibition assay before (Day 0) and 21 days after vaccination (Day 21). Immunogenicity was evaluated according to the US and European licensure criteria for pandemic influenza vaccines. This preliminary report presents the immunogenicity and safety data 21 days after the first dose of the vaccine.

Results : At Day 21, the licensure criteria for immunogenicity of this pandemic influenza vaccine were fulfilled in both groups. In Group A the seroprotection rate (SPR) and seroconversion rate (SCR) were both 100%, and pre- and post-vaccination GMTs were 6.2 and 213.1, respectively. In Group B the SPR and SCR was 100% and 93.3%, respectively, and pre- and post-vaccination geometric mean titers (GMTs) were 15.7 and 363.6, respectively. In all age strata, pain at the injection site was the most frequently reported solicited adverse event from the day of vaccination and for 6 subsequent days. The majority of solicited symptoms were transient, and mild or moderate in severity. Fever was reported by 9 subjects. No serious adverse events were reported.

Conclusions : A single dose of the pandemic influenza H1N1 2009 vaccine was highly immunogenic and well-tolerated in the study population of Japanese children aged from 6 months to 17 years.

小児医療施設における 新型インフルエンザ対策

菅原美絵

Sugawara Yoshie

国立成育医療研究センター 感染症・免疫学部長

Key Words: 感染対策組織、防護具の使用と備蓄、設備・専従の確保、職業感染対策

要旨: 2009年、世界中で流行した2009A/H1N1インフルエンザ感染症は小児を中心に感染が拡大し、小児医療施設では、一般の診療に加えインフルエンザに対するさまざまな病院関連感染対策を講じた。今回、全国の小児医療施設における2009A/H1N1インフルエンザ流行期の対応方法など、25項目についてアンケートを行った。その結果から、当時の対応策について紹介する。

はじめに

2009年に世界中で流行した2009A/H1N1インフルエンザ感染症は、小児を中心に感染が拡大し、入院患者も多く、全国の小児科をもつ医療施設に学童期を中心とした多くの小児患者が入院した。そのため医療施設の多くは、日常診療とは別に発熱外来の設置や診療部門の準備に追われた。2009A/H1N1インフルエンザハンテミックスを経験した全国の小児医療施設へのアンケート〔平成22年度厚生労働科学研究費補助金による新興・再興感染症研究事業「新型インフルエンザ等の院内感染制御に関する研究」(H22-新興-一般-003)分担研究より〕から多くの課題が明白となった。本稿では、感染対策部門の設置状況、感染対策の実際、職業感染予防対策について紹介する。

I 感染対策部門の設置状況

WHO (世界保健機関)は2005年5月に「クローハルイ

ンフルエンザ事前対策計画」を発表し(2009年4月に改訂)、これを受け日本においても「新型インフルエンザ対策行動計画」が策定された。この行動計画は2009(平成21)年2月に改定されたことから、各医療施設においても、強毒性の新型インフルエンザ流行に備え院内マニュアルと組織体制を検討し、準備を進めていた病院も少なくないと思われていた。

しかし、今回の2009A/H1N1流行後のアンケート結果では、感染対策を専従で行う部門があると答えたのは約6割であった(図1)。専従の構成員は看護師が大半を占め、医師は約14%であった(図2)。

今回の2009A/H1N1流行期では、日々変更される国および自治体の対策によって、院内マニュアル・手順の改訂や院内外への通知と院内への情報伝達を密にすることが必要とされ、専従部門がないと答えた4割の施設では、通常の日常業務に加え、早急に対応しなければならぬ業務が追加された状況で感染対策を行っていたことがわかり、対応にあたっていたスタッフへ大きな業務負担を強いたことが想像された。

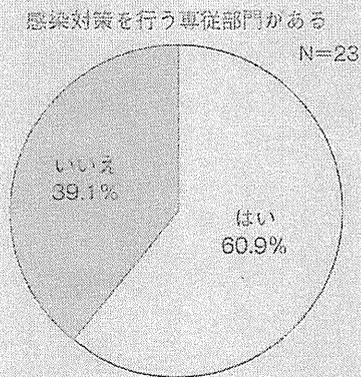


図1 感染対策組織の設置状況

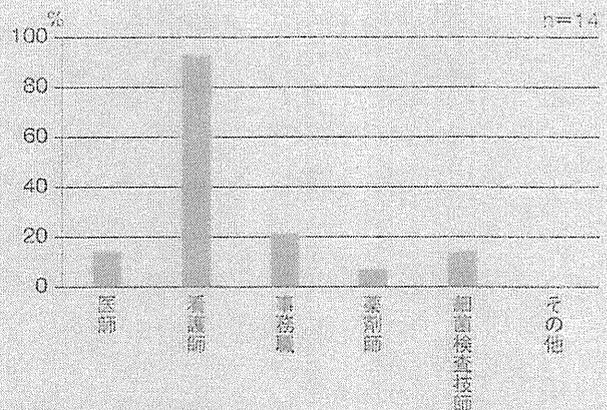


図2 感染対策専従者の構成員

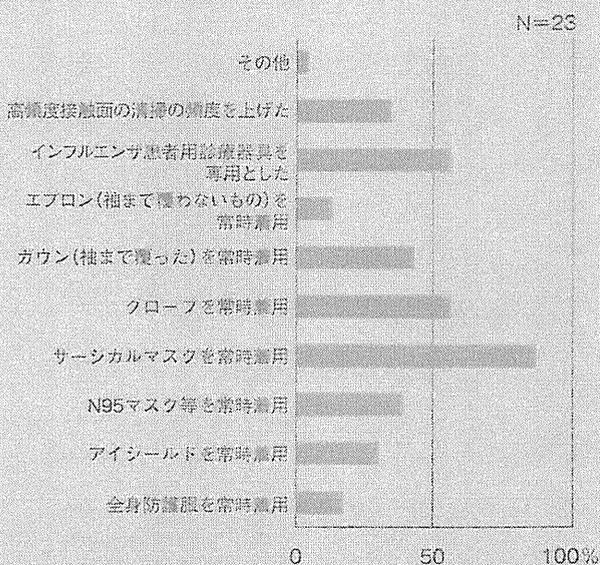


図3 感染対策の実際

II 感染対策の実際

1. 防護具使用の実際

インフルエンザ感染対策は通常、標準予防策に飛沫予防策を追加して感染対策を行う。小児患者の多くは、咳エチケット・手洗いなどの衛生行動の獲得が未熟であることから、医療従事者は飛沫予防策に加え接触予防策を同時に行う必要がある。今回の調査結果からはサージカルマスクを常時着用していることはわかったが、接触予防策として必要なエプロン・グローブを使用してい

る施設は約55%であった(図3)。このことから全対象患者ではなく、患者年齢によって防護具の選択が行われていたと思われた。サージカルマスクを常に使っていると答えた施設において、サージカルマスクの常時使用期間は季節性インフルエンザ終了(3月末、1施設のみ4月末)までと13/20施設が回答していた(図4)。

N95マスクは流行早期の段階では推奨されていたが、使用するためには担当部署への手技のトレーニングが必要である。常時使用していたと回答した施設においても、2009年6月19日、厚生労働省の「医療の確保、検疫、学校・保育施設等の臨時休業の要請等に関する運用指針」の改定を受け、すべての医療機関で診療することとなったことをきっかけに、N95マスクから通常の飛沫感染対応のサージカルマスクへの防護具変更を行った施設が多かった(図5)。

有事が起ってから研修等を始めるのではなく、マスクを含めた防護具の適正な使用方法・着脱方法については、日頃からの研修により知識および技術を備えておく必要がある。

頻りにマスコミを通じてサージカルマスク等の防護具が不足してくる情報が流されていた。しかし、実際に感染用資材が不足したため使用を制限した物(図6)、流通不足のため備蓄した物(図7)で共通していた物品は、サージカルマスクのみであった。今後、院内で有事に備え個人防護具を備蓄するときには、想定される患者数、担当するスタッフ数などから必要数を算定し、備蓄スペースの確保状況も考慮し内容を決めていく必要がある。

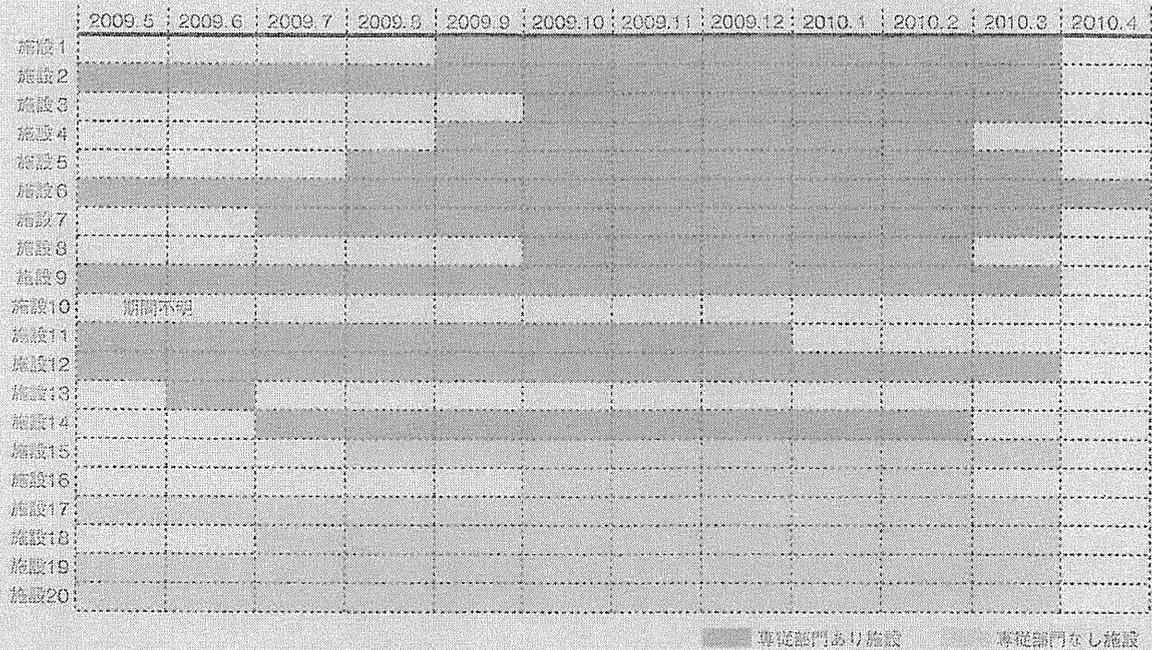
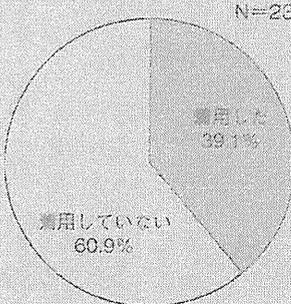


図4 サージカルマスクの常時着用時期

高性能マスク(N95マスク等)を常時着用した



実施時期

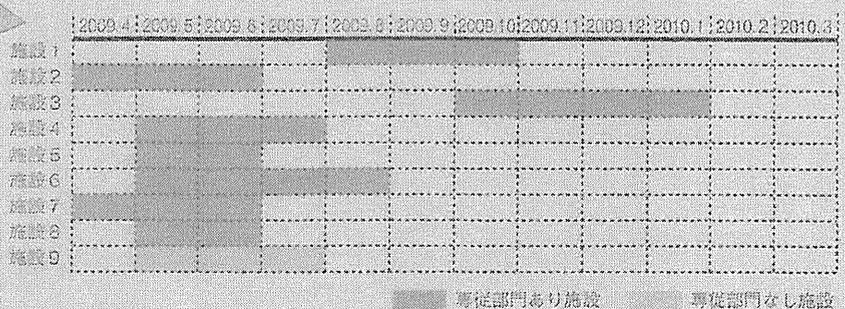


図5 N95マスクの常時着用時期

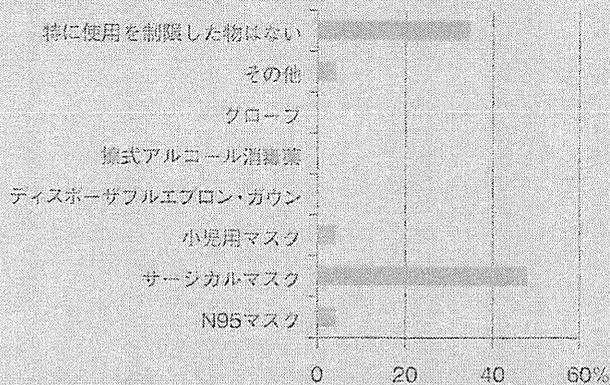


図6 感染対策用防護具の不足のため使用制限した物

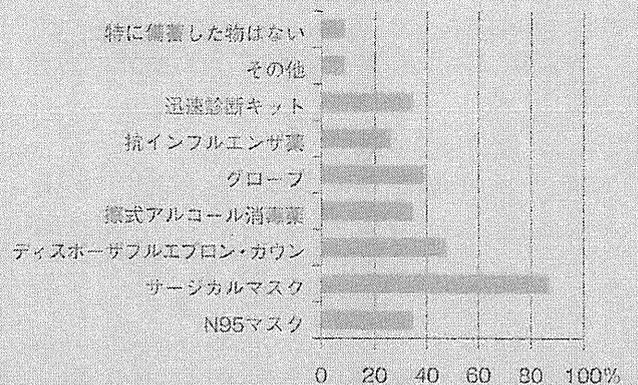


図7 感染対策用防護具流通不足のため備蓄した物

2. 施設整備

1) 外来対応

小児救急患者の多くは、発熱・鼻水を主訴として受診するため、今回のような場合において入口でインフルエンザ罹患者であるかどうかのトリアージは困難を極めた。一般の救急外来患者と動線を分ける必要があったことから、トリアージ場所を建物の入口付近で行っている施設が多かった(図8)。

診療区域の設定としては、外来の入口を分けるなどの、患者動線の区分けを行うことでエリアを制限していることがわかった。また患者数の増加に伴い、診療体制の強化や診察ブースを増加した施設は2割強あり、全診療科協力体制で対応がなされていた。それ以外のほとんどの施設は通常の業務に追加して診療にあたっていたことがうかがえた。

インフルエンザ罹患者およびインフルエンザ様症状のある患者に対してはサージカルマスク着用を勧め、飛沫予防策がとられた後、院内への移送がなされていた。小児患者の場合は保護者の同伴があり、よりスペースを必要とするため、有熱者の隔離スペースを外来待合室で確保することが困難となり、駐車場や院外などで待機していた。そのため、今後、さらに広い外来待合スペース確保も課題として残った。

2) 入院対応

アンケートに回答のあった小児医療施設23施設9,455床のうち、陰圧個室は130床(1%)であった。陰圧個室

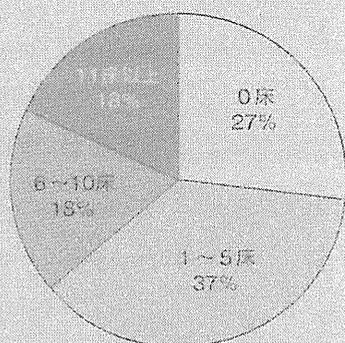


図9 陰圧個室保有数

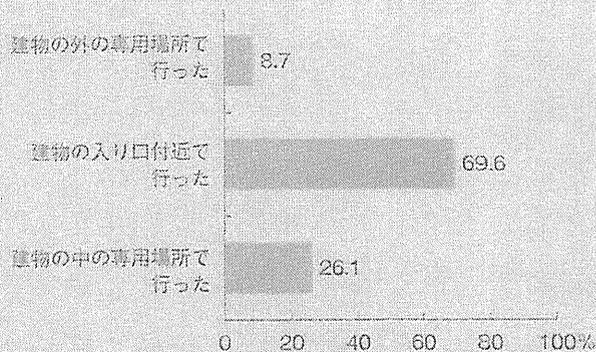


図10 インフルエンザ流行期の外来患者トリアージ場所

を保有していない施設は6施設あり、全体の27%を占めていた(図9)。そのため、多くの小児医療施設において、インフルエンザ患者が入院の際には、通常の個室での対応を行い、窓による換気などで対応していたことが考えられた。

パンデミック期に行った入院エリアの整備では、病棟の一部をインフルエンザ専用に行っている施設が66.7%であり(図10)、通常の入院患者を受け入れながらインフルエンザ患者の診療・ケアにあたっていることがわかった。

3. 職業感染予防対策

職業感染予防対策として、職員へのインフルエンザワクチン接種を全施設で行っていた。また、接種対象に優先順位を設けて接種している施設が約87%あり、ワクチン接種開始時期のワクチン不足がうかがえた。職員がインフルエンザ患者と接触し曝露されたと判断された場

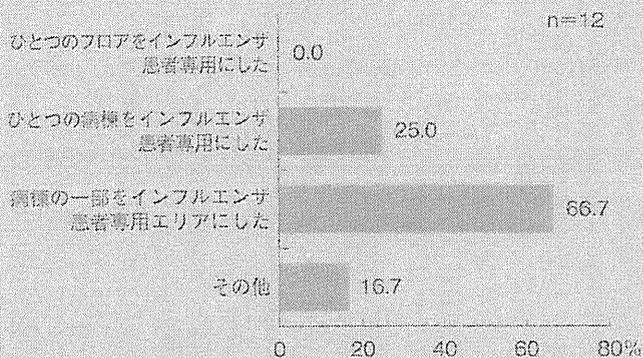


図11 パンデミック期にとった入院エリアの整備

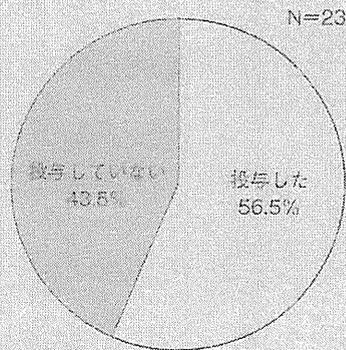


図11 インフルエンザ患者と接触した職員に抗インフルエンザ薬を予防投与したか

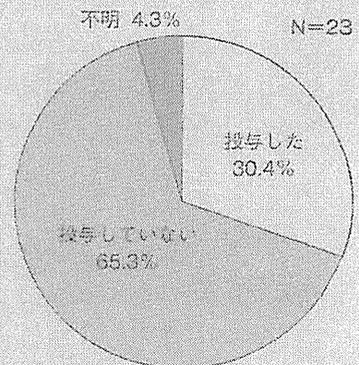


図12 家族がインフルエンザに罹患した職員に抗インフルエンザ薬を予防投与したか

合に抗インフルエンザ薬を予防投与したと答えた施設は56.5%であったが(図11)、職員家族がインフルエンザに罹患した場合に予防投与していると答えた施設は30.4%であった(図12)。医療従事者への予防投薬は、患者ケア・診療のために大量のインフルエンザウイルスに曝露してしまった場合および、罹患した家族の直接的な看護ケアにあたった職員に対し行われていた。また、曝露を受けた医療従事者自身が喘息既往などのハイリスク群や妊婦だった場合に予防投薬を行っていたと回答した施設もあった。

職員が2009 A/H1N1に罹患した場合の職場復帰までの期間は、解熱後48時間経過後が65.3%であった(図13)。施設が設定している就業制限期間は、長期間での休養ではなく、解熱後48時間で職場復帰としている施設が多かったことから、現場での人員確保が必要であったと推測できた。

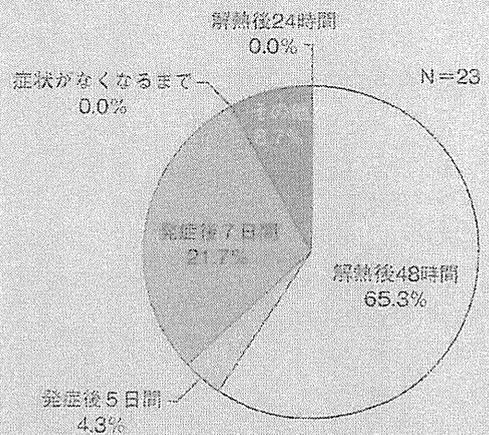


図13 新型インフルエンザに罹患した場合の職場復帰までの時間

不十分さなどが明らかとなった。今回経験したインフルエンザ A/H1N1パンデミックから学び得た問題点と課題に対し取り組んで行く一方で、普段から防護具の確実な着脱のトレーニングを十分に行い、今後起こり得るであろう、感染性が強く強毒性の新興感染症の流行に備えていく必要がある。

おわりに

小児医療施設における感染対策専従者を含めた人員の不足、小児特有の防護具の確実な使用と医療施設整備の

新型インフルエンザ

新型インフルエンザへの対策 — 国立成育医療研究センターでの対応

齋藤昭彦

2009年の新型インフルエンザの流行とその特徴

- 2009年に世界的に流行した新型インフルエンザ A (H1N1) は、4月にメキシコ、米国で最初の流行が伝えられ^{1,2)}、5月に日本国内最初の感染者が確認された。感染はその後拡大の一途をたどり、2009年6月には、世界保健機関 (WHO) が警戒水準をフェーズ6に引き上げ、国内外で感染者数はさらに増加し、医療現場に大きな混乱をもたらした。
- 一方で、国内では、2009年10月から新型インフルエンザに対するワクチン接種が開始されたが、対象者、優先順位の決定、接種ワクチンの確保など、その対応に追われた。国内においては、2009年11月に感染のピークを迎え、2009年12月から2010年1月には終息傾向を迎えた。
- 今回の新型インフルエンザの大きな特徴は、小児の感染者が、全患者の約70%を占めたことである³⁾。高病原性鳥インフルエンザ (H5N1) 感染症に対しての対策を立てていた国立成育医療研究センターにおいて、死亡率が低く軽症なインフルエンザ感染症であったにもかかわらず、その対応には想定外のことが多く、困難を極めた。
- 本項では、それぞれの時期において行った対策について簡潔に述べ、そこから浮かび上がる問題点について考察を加え、今後、発生が懸念されるインフルエンザ感染症、ならびに他の新興感染症に対しての課題を浮き彫りにしたい。

第1段階 (海外発生期)

患者・家族への正確な情報の伝達

- 報道で、海外での新型インフルエンザの発生が伝えられるなか、国内での発生例が出るのは時間の問題であった。国内発症例が出るまでのあいだ、当センターに通院する患者とその家族に対して正確な情報の伝達をまず行った。
- 病院のホームページ、ならびに患者・家族が入り出す3つの病院入り口に大きなたて看板を置いて、日本語と英語で、感染地域に渡航歴があり、症状のある小児は保健所にまず連絡をし、当センターの発熱外来^{*1}を受診すること、同様の渡航歴があり、症状のある成人の院内への入場・面会禁止、そして保健所の連絡先を示した。
- 渡航先の国名が徐々に増加するなかで、初期の時点では随時それらを更新したが、海外での発生状況と厚生労働省が発表した地域に徐々に解離がみ

*1

発熱外来

渡航歴があり、新型インフルエンザ感染症を想定しなくてはならない患者が最初に訪れる外来。保健所に連絡を行い、指定された病院でインフルエンザの迅速検査が陽性かその疑いが強い場合、PCR検査を行って確定診断を行った。

られるようになり^{*2}、それ以降は更新を行わず、有症状の患者をすべてその対象とした。

当センターでの受け入れ患者の決定とその実状

- 当センターは、新型インフルエンザ感染症に対して、東京都の感染症協力医療機関^{*3}に選定されているが、同時に全国から基礎疾患をもつ児が多く通院・入院している。また、妊婦も通院・入院しているため、2009年5月の時点で新型インフルエンザ患者の入院が想定される場合、どこまでその患者を受け入れるのか、患者の受け入れ場所を別につくるか、予定手術に制限をかけるかなど、さまざまな議論がなされた。その時点では、当センターの機能を維持するためにも、当センターでフォローしている患者が罹患した場合、ならびに集中治療が必要な患者のみを受け付けるという方針で対応すると決定した。
- しかし、そのルールは守られることなく、とくに感染が蔓延した11月には、国内の小児重症患者の最後の“砦”として、すべての患者を受け付ける以外にはその選択肢がなかったというのが実状であった。

第2段階（国内発生早期）

救急室での対応（発熱外来）

- 特定の国からの渡航歴のある患者が来院、あるいは保健所の発熱センターを経由して来院した際、他の患者への接触をできるだけ避けるために、院内に入る際はマスクをさせ、救急室の隔離室にすみやかに収容した。患者の移動の動線をいかに短く簡素にするかが最も重要であり、その対応には細心の注意を払った。
- この時期には、患者の咽頭PCR検査を行うために保健所の職員が来院し、その結果が判明するまでに5～6時間を要していたので、患者の移動、待機場所の設定が大きな懸案事項であった^{*4}。また、そのような児と家族を隔離するスペースとして、病院の救急室付近に都から無償で提供されたテントを設営したが、人員が確保できず、使用できないままであった。

第3段階（感染拡大期、蔓延期）

救急室における対応

迅速検査、抗インフルエンザ薬の適応

- 蔓延期においては、どの医療機関においても、多数の患者が来院し、その対応に追われた。当センターにおいては、救急室では、週末にもなると1日に300人以上の救急外来患者が押し寄せ、その対応に苦慮した。
- そのなかでも、インフルエンザ迅速検査の適応、抗インフルエンザ薬の処方に関しては、各部門からさまざまな意見が寄せられたが、救急室スタッフとの早急な話し合いのなかで、その適応を蔓延期に入る前の7月に決定

^{*2} メキシコ、米国から、ヨーロッパ、米国ハワイ州に感染が拡大している報告があるにもかかわらず、メキシコ、米国からの帰国者のみが検査の対象であった。

^{*3} 東京都には、感染症指定医療機関と感染症協力医療機関がある。指定医療機関では、発熱外来、ならびに感染患者の収容を行い、感染患者の隔離を行う責務がある。協力機関では、発熱外来を設置し、保健所からの依頼のあった患者の診療を行った。

^{*4} 最終的には、自宅に待機させて検査結果を知らせるようにしてからはその対応には苦慮しなかった。しかしながら、本当に発熱外来が必要であったのか、感染性のある児をどこまで周囲と隔離するのか、社会に蔓延することが明らかであったことを考えると、今後、考え直さなくてはならない。

*5
http://www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htmを参照。

*6
http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdfを参照。

*7
限られた医療資源を有効に使うという意味では、今回の試みは重要であったと考えている。

PICU: pediatric intensive care unit

*8
他院から、あるいは当センター救急室から、重症と診断され、人工呼吸器管理が必要とされた患者、脳症を合併した患者などがPICUに入院し、全体の入院の約15%であった。

*9
ここでは、実際の入院患者数でレベルを決めるのではなく、PICUのスタッフに患者数、重症度によってそのレベルを毎日決定してもらった。患者が増え、redレベル以上の状況になった場合の病院内の対応をどうするかについて多くの協議を行ったが、幸いにも、yellowレベルまでが最大のレベルで、定時手術を中止することはなかった。この対応は、病院内のPICUにどれだけの新型インフルエンザ患者が入院しているか、あるいは、病院内で新型インフルエンザの患者を入院させることができるかを病院内の職員に周知することに大きく役立った。一方で、高いレベルに達した際の病院の対応に関しては、十分な具体的な対応案が出されないままだったため、今後、最悪のシナリオに突入した場合により具体的な対応の検討が必要である。

*10
N95マスクの装着方法は、高病原性鳥インフルエンザ対策で、各部門で定期的な装着の練習を行っていたため、その装着に関して大きな問題とはならなかった。また、院内での医療従事者への明らかな感染は起こらなかった。

したことは、その後の対応を一貫できたことにつながった。

- ◆ 抗インフルエンザ薬に関しては、国内で抗ウイルス薬が多用されている現状をふまえて、米国CDC^{*5}のガイドライン、WHOのガイドライン^{*6}を参考にしながら一部修正し、原則、学童以上で、重症感のない患児においては、抗ウイルス薬を使わないで様子を見るオプションをもって対応した^{*7}。
- ◆ 迅速検査においては、その感受性が低いことが指摘されているが^{*8}、とくに発熱した初期では陽性になることが少ないので、発熱後12時間以内に来院した児においては、迅速検査を原則行わないこととした^{*7}。

医療スタッフの確保

- ◆ 蔓延期の救急室での対応は、困難を極めた。とくに週末には、多くの患者が来院し、救急室の受付に長い列ができ、事務部門の増員、また救急室の医師の増員も行われ、指導医レベルの内科系医師が月に最低1回の数時間のシフトを担当した。

病棟における対応

PICU（小児集中治療室）の現状と受け入れ態勢の把握

- ◆ 感染が蔓延してきた2009年9月には、国内でも重症患者の報告、死亡例の報告がみられるようになり、同時に、小児のPICUへの入院症例がみられるようになってきた^{*8}。
- ◆ 当PICUにおいては、3床の個室と4人部屋の1室、計7床を新型インフルエンザ用の病床として割り当て、個室には重症患者を、4人部屋には急性期を過ぎ、病棟への移動を考慮する患者を割り当てた。
- ◆ 2009年10月には、患者数が常に数名に達しPICUにおける新型インフルエンザ患者数と重症度に応じてPICUの状況が院内にわかるように、病院内のホームページの最初のページに毎日更新を行った(⑩)^{*9}。

入院患者に対する感染対策

- ◆ インフルエンザは主に飛沫感染するが、小児、とくに乳幼児では、自らの飛沫をコントロールできず、また唾液、鼻汁などを医療従事者に付着させる可能性があり、通常の飛沫感染予防に接触感染予防を併用する。
- ◆ 今回の新型インフルエンザ感染症においては、初期の時点では空気感染をも考慮したN95マスク、ガウン、ゴーグルなどの完全装備をしていたが、その後のデータからその必要性がないことが判明した^{*10}。

⑩ PICUにおけるインフルエンザ入院患者状況のレベル化とその対応

レベル	対応
green	インフルエンザ入院患者なし
yellow	インフルエンザ患者入院あり、さらにインフルエンザ患者の入院可能、しかし、そのうち入院制限が出現する可能性あり
red	入院制限あり、ICU入室を前提とする定時手術を基本的にとめる
⑩	ICU閉鎖、院内急変のみ対応（院内発生の緊急手術には必要に応じて対応）、救急患者も受け付けない

医療資源について

防護具の確保

- 蔓延期において、サージカルマスク、ガウンなどの防護具は、過去に備蓄されたものなどを含め、その数の把握を随時行った。
- それぞれの供給が足りなくなることはなかったが、他部門との連携を行いながら、現状を早めに把握し、それに対する対応を考えることが重要であった。

抗インフルエンザ薬

予防投与

- 家族内で新型インフルエンザ感染症が発生し、児に免疫不全、心疾患、肺疾患、糖尿病などの基礎疾患がある場合、または免疫抑制薬を服用している場合、抗インフルエンザ薬の予防投与をインフルエンザ流行当初から行った。
- 基礎疾患のない児に対しては、その効果が季節性インフルエンザでは明らかでないことから、行わない方針とした。
- その投与期間は10日間であったが、家族内でさらなる感染者が出た場合、その治療をどこまで継続するかが大きな問題となった。
- 最終的に2009年9月末にWHOからの予防内服中止の勧告があった後、予防投与をすべての患者において中止した。

適正使用

- 限られた抗インフルエンザ薬を必要な患児に使用するため、抗インフルエンザ薬の院内処方に対して処方制限を行った^{*11}。このため、処方された児のデータはすべて薬剤部に残り、その投与量の推移、適正使用を監視することができた。一方で、処方制限を解除するための手間、それを受ける薬剤部の人的不足などが問題となり、2009年11月、12月の週末には、その制限を解除し、その代わりに適切な患者に処方を行うことを院内に周知した。
- 抗インフルエンザ薬に対する耐性ウイルスの報告があり⁵⁾、使用頻度と耐性発生率との間に明らかな相関関係は認められないものの、有効な医療資源を活用するためにも薬剤の適正使用が必要である。

新型インフルエンザワクチン

職員に対するワクチン接種

- 2009年10月末から供給された新型インフルエンザワクチンの接種に関しては、大きな混乱をきたした。まずは、初回に配布されたワクチンが全職員の約20%分しかなかったことから、その優先順位をどうするかで、各部門からの希望、要請もあり、その決定に苦慮した^{*12}。
- 最終的には、患者に最も接する可能性の高い部門である救急室、集中治療室などのスタッフから接種を開始し、その後、病棟、外来のスタッフへと移行した。それ以降、随時配布されたワクチンによって、2009年12月末にはすべての職員のワクチン接種が完了した。

^{*11} 職員医師が自らや家族のために、必要のない抗インフルエンザ薬を処方することを防止するための対応。

^{*12} 新型インフルエンザは小児に感染者が多いことが明確となっていたが、小児専門医療施設に特別に多くのワクチンの数が初期に配布されることはなかった。その疾患の疫学に応じた臨機応変な対応が必要である。