

地域で百日咳の流行がある場合は、まず DPT ワクチンを 2 回接種し（可能ならば同時に Hib ワクチン、PCV）、その後 6 か月になるまでに BCG を接種し、3 回目の DPT と Hib と PCV を接種する。その後のスケジュールは百日咳の流行がないときと同じである。

i. 目 標

接種スケジュールの基本はあるが、杓子定規にならずに、接種を受ける人の状況に応じて柔軟に対応することが大切である。

(庵原俊昭)

予防接種被害への対応

a. はじめに

ヒトはいろいろな遺伝子をもったヒトの集まりであり、ワクチンの成分に対する反応は個々に異なっているため、予診をつくし、診察をした後にワクチン接種を行っても、きわめて稀に予測がつかない重篤な臨床反応が起こることがある。予防接種は本人の健康を守るだけでなく、社会の健康を守る役割を担っている。このため、予防接種により重篤な予防接種副反応（健康被害）が生じた場合、法律に従って健康被害を報告する制度と健康被害者の救済処置を行う 2 種類のシステムが構築されている。本稿では、予防接種後に健康被害が生じた場合の対応について解説する。

b. 副反応と健康被害

通常生じる副反応は、日常診療の範囲で対応される。医療側の届け出が必要であり、健康被害者に救済措置がとられるのは、「実施にあたり過失等がなく、極めて稀に起こる重篤な副反応」が生じた場合である。接種医側に過失があった場合は、接種医側の責任が発生する。予防接種後副反応の報告基準は、「予防接種ガイドライン」に記載されているが、代表的な臨床症状は、アナフィラキシー、脳炎脳症、けいれんなどの中枢神経症状およびそれに伴う後遺症、局所の肘を超える腫脹、死亡などの通常の接種ではみられない異常反応であり、ポリオワクチンの場合はポリオ麻痺（急性弛緩性麻痺）、BCG の場合は、1cm 以上の腋窩リンパ節腫脹、接種局所の膿瘍、骨炎・骨髄炎、皮膚結核、全身播種性 BCG 感染症などである。

c. 健康被害発生時にすべきこと

定期予防接種の後、重篤な副反応が出現した場合、医師はワクチンと健康被害との関連性の証明に参考となる、血清、髄液、便、咽頭拭い液などのサンプルを保存しておくことが大切である。血清は -20°C で保管し、ウイルス分離やウイルス核酸の検出を行う髄液、便、咽頭拭い液などのサンプルは -80°C で保管する。血清は抗体測定に用いられ、経過を追って採取し保管する方が良いが、少なくとも急性期と回復期のペアで保管する。

予防接種後の健康被害を認めた場合、あらかじめ市区町村の担当課に状況を知らせておくと、その後の対応がスムーズである。また、救済措置給付申請書を作成するにあたり、予防接種の種類・ロット、実施年月日、場所などが必要となるので、母子健康手帳の接種記録のコピーを大切に保管する。

d. 予防接種後副反応報告書報告基準と予防接種後副反応報告書

予防接種実施要領に基づき、予防接種後副反応報告書報告基準を満たす副反応を認めた場合、医療機関または保護者は予防接種後副反応報告書を作成し、市区町村の担当課を通して市区町村長に届け出ることになっている。届けられた予防接種後副反応報告書は、保護者の同意を得た後、都道府県知事を通して厚生労働省に報告される。この報告書は副反応の報告であり、健康被害救済の報告ではないので注意が必要である。

e. 予防接種後副反応と健康被害救済制度

予防接種法に基づく定期予防接種、薬事法に基づく任意予防接種にかかわらず、予防接種後副反応報告書報告基準を満たす重篤な健康被害を認め、保護者が健康被害救済を求める場合は、健康被害救済制度に基づき、保護者が定められた書類を、定期接種の場合は居住地の市区町村の予防接種担当課に、任意接種の場合は医薬品医療機器総合機構(PMDA)の担当課に届けることになっている。定期接種の場合の届け出書類は市区町村の担当課にあり、PMDAに届け出る書類は、PMDAのホームページからダウンロードが可能である。なお、保護者が被害救済の申請書類を作成するにあたっては、書類作成の困難さが予測されるため、かかりつけ医の協力が期待されている。

f. 申請書類の審査の流れ

定期予防接種の場合は、まず市区町村の予防接種健康被害調査委員会で審議され、救済が必要と判断されると、都道府県を通して厚生労働省に報告され、厚生労働省の疾病・障害認定審査会で審査される。一方、任意予防接種の場合はPMDAの審査会で審査される。審査の結果は、定期予防接種の場合は県、市区町村を通して申請者に通知され、任意予防接種の場合は直接PMDAから通知される。健康被害が認定された場合は、該当する給付額が支給される。給付額は、定期接種1類疾病は厚く、定期接種2類疾病と任意接種は同等の給付額である。

g. 給付の内容

認定された場合、定期予防接種の1類の場合は、医療費、医療手当、障害児養育年金、障害年金、死亡一時金、葬祭料が支給される。一方、任意接種や定期予防接種2類の場合は、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金、遺族一時金、葬祭料が支給される。

h. 目 標

より安全なワクチンの開発は求められるが、ワクチン接種により効果的な免疫を誘導するためには、まず自然免疫が働き、続いて獲得免疫（特異免疫）が誘導される。自然免疫が働くとは、炎症性サイトカインやインターフェロンが産生されることであり、程度の差はあるものの、発熱、発赤などの炎症反応が誘導され、臨床反応が出現する。いくら費用をかけても、100%の安全は確保できないので、副反応がないワクチンはないと考え、適切な医療事故予防対策を行い、健康被害発生時は速やかに対応することが大切である。

(庵原俊昭)

微生物学

インフルエンザワクチン
接種可否判断・副反応



インフルエンザワクチン接種の際の接種の可否判断の基準、副反応の頻度など。
(兵庫県 W)



本邦で認可されているインフルエンザワクチンには、剂型の面から2種類がある。一つは、ウイルス全粒子ワクチン使用時、副反応発症に関与すると考えられたウイルス粒子のエンベロープをエーテル処理で除去した後、ウイルス抗原を精製したスプリットワクチンである。もう一つは、ウイルス全粒子に水酸化アルミニウムをアジュバントとして添加した沈降インフルエンザワクチンである。

スプリットワクチンは、毎年接種される季節性インフルエンザワクチンに用いられている。昨年度の新製インフルエンザウイルス対策に用いられたワクチン(新型イ

ンフルエンザワクチン)もスプリットワクチンである。免疫を賦活する効果(ブースティング)に優れている。

一方、沈降インフルエンザワクチンはH5N1によるパンデミック対策用に開発されたワクチンであり、免疫がまったくないナイーブな状態の人に免疫記憶を誘導する効果(プライミング)が高く、H5N1対策用に備蓄されている。

さて、最初のご質問についてであるが、インフルエンザワクチンの接種不適合者(予防接種を受けることが適当でない者)は、他のワクチンと同様で、被接種者が①明らか発熱(37.5℃以上)を呈している者、②重篤な急性疾患にかかっていることが明らか者、③ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことが明らか者、④前記の者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者、である。

しかし、臨床の現場でインフルエンザワクチンを接種する上で問題となるのは、各種の基礎疾患を持った人たちである。

まず卵アレルギー児への接種について説明する。インフルエンザ

ワクチンは発育鶏卵で増殖させたウイルスから製造される。精製度が低いと発育鶏卵由来の卵タンパク(オボアルブミンなど)がインフルエンザワクチンに含まれる。このため、アナフィラキシー発症のリスクがあるが、インフルエンザワクチン接種によりアナフィラキシーを引き起こすオボアルブミン量は600ng/egg以上である。本邦のインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/ml程度であり、理論上日本のインフルエンザワクチンは、卵アレルギー児に接種してもアナフィラキシーを起こさないと予測される。

一方、欧米のインフルエンザワクチンには、本邦よりも多量のオボアルブミンが含まれているが、欧米では、卵アレルギー児でも卵を食べてアナフィラキシーを起こさなければ接種は可能としている。インフルエンザワクチンの接種

を有する者、慢性心血管系疾患、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性神経疾患、糖尿病などの慢性内分泌疾患、血液疾患、発育障害などの慢性の基礎疾患を有する者などが挙げられている。しかし、これらの基礎疾患を有する者はインフルエンザに罹患した時、重症化する

リスクが高い者であり、欧米では接種が勧められる者である。基礎疾患を有する者に接種する時は、健康状態を勘案し、予防接種の必要性、副反応、有用性を考慮して接種することが大切である。妊婦はインフルエンザに罹患すると肺炎を合併するリスクが非妊娠時よりも高くなるため、欧米ではインフルエンザワクチンの接種が勧められている。日本でも昨年

から妊娠時期にかかわらず、妊娠期間中がインフルエンザ流行時期に重なる場合は、インフルエンザワクチン接種が勧められるようになった。なお、妊婦にインフルエンザワクチンを接種すると、移行抗体の効果により生後6カ月までの乳児のインフルエンザ罹患が減少することが示されている。

次に、インフルエンザワクチン接種時の副反応の頻度についてである。一般に、アジュバントを含む沈降インフルエンザワクチンよりもスプリットワクチンのほうが、また、皮下注射よりも筋肉注射のほうが局所反応の頻度が低いことが知られている。

成人にスプリットワクチン0.5ml皮下接種した時の局所性副反応の出現頻度は、紅斑38%、疼痛35%、熱感23%、腫脹22%程度である。全身性副反応の出現頻度は、熱感1%、発熱1%、全身倦怠感20%程度である。インフルエンザワクチンが関与する局所性および全身性副反応はワクチン接種後6〜12時間以内に出現し、1〜2日間持続する。きわめて稀に起こるインフルエンザワクチン接種時の神経系副反応であるギラン・バレー症候群(GBS)や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の頻度は100万接種分の1であり、ワクチン接種1〜3週後に出現する。

インフルエンザ予防対策の基本はインフルエンザワクチン接種である。ワクチン接種により抗体反

応が誘導される時は同時に自然免疫も反応するため、少なからず局所反応や全身反応が出現する。インフルエンザワクチンを接種する際にはワクチンの有用性と副反応を説明し、同意を得た上で接種することが大切である。

◆◆◆ 回 答 ◆◆◆
国立病院機構三重病院院長
庵原俊昭

ラニナミビル®(イナビル®)の副作用出現時の対応



今シーズンから登場した新インフルエンザ治療薬ラニナミビル®(イナビル®)は1回の治療で完結するので、診療の場や薬局で使用してもらうことが多い。

気になるのは、帰宅後に副作用が出た時のことである。何日間か服用する薬剤の場合、副作用が出た時点で服用を止めてもらうが、イナビル®の場合はそのような

けにもいかない。イナビル®の副作用対策をどう考えればよいのか。(東京都 T)



ヒトがインフルエンザウイルスに感染し、高熱、筋肉痛、頭痛などのインフルエンザ様症状を発症した場合がインフルエンザである。

近年、本邦では臨床用インフルエンザが疑われた場合、迅速診断テストによりインフルエンザを診断し、希望する人には抗インフルエンザ薬が投与されている。本邦で使用可能な抗インフルエンザ薬には、インフルエンザウイルスM2タンパクの機能を抑制するアマ

ンタジンと、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ(NA)活性を阻害する抗NA薬とがある。

M2タンパクを有するのはA型インフルエンザウイルスだけであり、アマンタジンはB型およびC型インフルエンザウイルスには無効である。また、アマンタジンは耐性ウイルスが早期に誘導される傾向がある。昨年登場したV/PI ZN1 2009 pdmウイルス(通称新型インフルエンザウイルス)、Aソ連

型ウイルス(A/H1N1亜型)、A香港型ウイルス(A/H3N2亜型)の多くはアマンタジン耐性である。

A型インフルエンザウイルスおよびB型インフルエンザウイルスともにNAを有している。抗NA薬はA型およびB型インフルエンザウイルスに有効であるが、EIDDの研究ではB型インフルエンザウイルスの増殖を抑える濃度は、A型インフルエンザウイルスよりも高濃度である。臨床用B型インフルエンザウイルスよりもA型インフルエンザウイルスのほうが、効果が高いことが示されている。

2010年にラピアクタ®およびイナビル®が認可され、日本で使用可能な抗NA薬は、タミフル®、リレンザ®を含め4種類となった。タミフル®は経口薬で、1日2回5日間投与され、リレンザ®は吸入薬で、1日2回5日間吸入で使用される。ラピアクタ®は点滴静注で投与される薬剤であり、多くは1回の投与で効果が認められ、効果が認められなければ翌日も投与する。イナビル®は徐放性

の吸入剤であり、1回の吸入で効果
果が認められる。

さて、ご質問はイナビル®吸入
後に副作用が出現した場合の対応
である。添付文書によれば、開発
時の臨床試験で認められた主な副
作用は、下痢(4・7%)、悪心
(0・8%)、胃腸炎(0・7%)で
あり、これらの症状は特別な対応
を行わずに軽快している。添付文
書には他の抗N A薬で認められた
重大な副作用にも注意するよう記
載されている。

理論上、イナビル®投与時に問
題となるのは、投与後に出現した
異常言動・異常行動に対する対応
である。小児患者を対象とした臨
床試験の結果では、10歳代では
5・0%、9歳以下では2・4%
に異常言動・異常行動が認められ
ており、いずれも症状は軽度で特
別な処置を行わずに改善している。
イナビル®は新しい薬剤であり、
しかも長期間作用が持続する薬剤
である。また、肺に吸入されたイ
ナビル®を除去する方法もないた
め、イナビル®投与後に異常言動・
異常行動が出現した場合、今シー

ズンは入院して経過を観察するこ
とが勧められる。

なお、犬での吸収排泄試験によ
ると、肺を通して体内に吸収され
たイナビル®の多くは腎から排泄
されるため、腎排泄を促し、血中
濃度を早期に下げするために輸液を
試みるのも一つの方法である。

現在までのところ、抗N A薬で
あるタミフル®やリレンザ®と異常
言動・異常行動との間に明確な関
連性は認められていないが、一方
では明確な否定もされていない状
態である(因果関係は不明)。この
ため、ラピアクタ®とイナビル®に
おいても、投与後に異常言動・異
常行動が出現した場合、薬剤との
関連性は否定できない状態であり、
適切な対応が求められる。

なお、抗N A薬を使用していな
くてもインフルエンザ発症時には
異常言動・異常行動を認めること
があるので、抗N A薬投与の有無
にかかわらず、20歳未満の小児が
インフルエンザを発症した場合、
少なくとも2日間、保護者などに
よる患児の観察が大切である。

◆◆◆ 回答 ◆◆◆
国立病院機構三重病院院長

庵原俊昭

微生物学

インフルエンザ

罹患後の登校基準



インフルエンザに罹患
して欠席した場合、小
中学校、時には高校で
も、登校時に出席停止解除の証明
書、治癒証明の書類を求められる
場合が多い。当地域の小中学校の
出席停止基準では「インフルエン
ザ 解熱後2日経過すれば登校可」と
印刷されている。

現在、インフルエンザが急激に
増加しているが、簡易検査で明ら
かに陽性であるのに、タミフル®を
服用して1日で解熱する例が多々
ある。しかし、インフルエンザは
発症後1週間は少量なりともウイ
ルスを排出しているという。新型
といわれるH1N1が8割以上を
占めているのであるから、免疫が

まったくなく、さらに予防接種も
受けていない人が多数いる現状に
おいて、「解熱後2日以降」で構わ
ないのか。タミフル®を服用して
1日で熱が下がっても、2日後で
はまだウイルスを排出しており、
このような措置などは意味がなく
なってしまうのではないか。

H1N1、特にタミフル®など
の治療で速やかに解熱した場合の
登校可否の基準について。

(東京都 I)



学校保健安全法で定め
る登校停止期間は、周
囲への感染リスクがあ
る時は登校を停止させ、周囲への
感染リスクがないと主治医が判断
した時点で登校が許可される。そ
の登校許可の目安が、インフルエ
ンザの場合は「解熱した後、2日
を経過するまで」である。

ご質問の主旨は、インフルエン
ザの場合、小児では解熱後も咽頭
拭い液からインフルエンザウイル
スが分離されることがあり、この
ような事例から周囲へ感染が広が

らないかである。

このような場合に考えなければならぬのは、インフルエンザの感染力と解熱後2日以上経過した時の咽頭のインフルエンザウイルス量が人に感染させるだけの量があるかである。一般に、人から人に感染する感染症の感染力は、1人の感染した人が免疫のない周囲の人何人に感染させるかの数(基本再生産数、 R_0)で表される。

基本再生産数が大きい感染症ほど感染力が強く、基本再生産数が小さい感染症ほど感染力が弱い。基本再生産数が1・2を切るとその感染症は流行しないとされている。

感染症の中で基本再生産数が最大なのは麻疹と百日咳で、その数は16〜21である。一方、季節性インフルエンザの基本再生産数は2であり、昨シーズン流行したインフルエンザA/H1N1 2009pdmウイルス(いわゆる新型インフルエンザウイルス)の基本再生産数は、季節性インフルエンザと同様の1・5〜2・5であった。

また、感染症の流行を止める集

団免疫率は $(1 - 1/R_0) \times 100$ で求

められ、基本再生産数が約20である麻疹の集団免疫率は95%、基本再生産数が2であるインフルエンザでは集団免疫率は50%である。

また、人から人に感染する感染症では、人に感染させるためには曝露された病原体の量と曝露時間が関係している。曝露量が多い顔と顔が向かい合った状態では短時間で感染し、同じ室内にいる場合は曝露量が少ないため長時間の曝露時間が必要である。

基本再生産数が10である水痘の場合、顔と顔が向かい合った場合は5分間、同じ部屋にいた場合は60分間で他人に感染する。原則的に、基本再生産数が高い感染症ほど短時間の曝露で感染する。同じ部屋にいた場合、麻疹では20分以上一緒にいると感染し、インフルエンザの場合は24時間以上同じ部屋に一緒にいないと感染しない。ご指摘のようにインフルエンザでは、成人では発症後数日間、小児では発症後7日間インフルエンザウイルスが鼻汁などから分離され、幼児や免疫低下者ではより長

期間ウイルスが分離される。また、分離されるウイルス量は、熱があるほど多く、解熱すれば減少する。

現在、ウイルス抗原検出試薬が頻用されており、発熱24時間後にはほとんどのインフルエンザ罹患患者ではインフルエンザウイルス抗原が検出されるが、解熱するとインフルエンザウイルス抗原が検出されなくなる。多くの検出試薬で検出されるインフルエンザウイルス量は 10^5 /mL以上であり、 10^4 /mL以下になると検出されなくなる。

以上のことから、インフルエンザの場合、解熱後2日を経過すると、咽頭拭い液からウイルスが分離されたとしても存在するウイルス量が少なく、しかも学校現場で教室に一緒にいる時間は数時間程度とインフルエンザの感染が成立する曝露時間よりも短いため、特異抗体がない人でも感染のリスクは少ないと判断される。実際、昨シーズンのインフルエンザA/H1N1 2009pdmウイルス流行時、多くの小学校のクラスでは40〜60%の児童がインフルエンザ様症状を発症して流行が終息している。

次に、タミフル®を服用して1日で解熱した場合の登校基準である。タミフル®服用で解熱したということは、タミフル®の効果で体内のインフルエンザウイルス量が急速に減少した結果、症状が改善し、感染のリスクも軽減したことを意味している。臨床上タミフル®服用後解熱して2日もすれば、ウイルスは分離されたとしても多くの人ではインフルエンザウイルス抗原は検出されなくなっている。

これらのことから、自然罹患時と同様に、タミフル®服用後も解熱後2日を経過すれば登校させても問題はないと判断される。

◆◆◆ 回 答 ◆◆◆

国立病院機構三重病院院長

庵原俊昭

シンポジウム

気道感染症におけるウイルスの役割

庵原 俊昭

国立病院機構三重病院小児科

The role of viruses in respiratory tract infections

Toshiaki IHARA, MD, PhD

Department of Pediatrics, Mie National Hospital, National Hospital Organization

(Abstract) The respiratory viruses can induce upper respiratory tract infection, otitis media, and lower respiratory tract infection. Moreover, these viruses are associated with induction of asthma attacks in children and adults and exacerbation of chronic obstructive respiratory diseases. Influenza virus is one of the respiratory viruses. Influenza vaccination, hand washing and early administration of neuraminidase inhibitor are good maneuvers for prevention and control of influenza viruses, including A (H1N1) 2009 pandemic (pdm) virus.

はじめに

分子ウイルス学の発展により、近年ヒトメタニューモウイルス (hMPV)、ボカウイルス、コロナウイルス NL63 などの新しい気道ウイルスが発見された。これらのウイルスだけではなく、以前から知られているRSウイルス、ヒトラインウイルス (HRV)、パラインフルエンザウイルス (PIV)、アデノウイルス、コロナウイルス OC43 なども含め、気道ウイルスは上気道だけではなく中耳や下気道にも感染する^{1,2)}。インフルエンザウイルスは気道ウイルスの代表である。2009年4月にブタ由来のAソ連型と大きく抗原性が異なるインフルエンザウイルスA(H1N1)亜型が出現し、当初は新型インフルエンザウイルスと呼ばれていたが、現在はインフルエンザA(H1N1)2009pdmウイルスと呼ばれている。これから気道ウイルスの話題について解説する。

1. 気道ウイルスと気道感染症

気道に感染するほとんどのウイルスは、上気道に感染して上気道炎を引き起こすだけではなく、中耳に感染して中耳炎を、下気道に感染して気管支炎、細気管支炎などの下気道炎を引き起こす (Table 1)¹⁾。ウイルス性中耳炎を発症すると細菌の二次感染を合併しやすくなり、上気道炎による鼻汁に伴う鼻閉は、細菌性中耳炎の発症要因である。

Table 1 Clinical features infected by respiratory viruses.

	上気道炎	中耳炎	下気道炎	BAの誘因・誘発
1. RNAウイルス・エンベロープあり				
フルウイルスA、B	○	○	○	○
フルウイルスC	○	?	?	?
RSウイルスA、B	○	○	○	○
PIV1、2、3	○	○	○	○
hMPV	○	○	○	○
コロナウイルスOC43	○	○	○	?
コロナウイルスNL63	○	?	○	?
2. RNAウイルス・エンベロープなし				
ヒトラインウイルスA、B、C	○	○	○	○
エンテロウイルス	○	○	?	○
3. DNAウイルス・エンベロープなし				
アデノウイルス	○	○	○	?
ヒトボカウイルス	○	?	○	?

BA: 気管支喘息、フル: インフルエンザ、PIV: パラインフルエンザウイルス、hMPV: ヒトメタニューモウイルス、?: 未確定

The respiratory viruses can induce upper respiratory tract infection, acute otitis media, and lower respiratory tract infection.

下気道炎の臨床症状の特徴は喘鳴である。一度ウイルス性下気道炎を発症した子どもは、その後気道ウイルス感染に伴い繰り返し喘鳴を伴う反応性気道疾患 (reactive airway disease, RAD) を発症する²⁾。しかし、RAD から喘息を発症するのは1/3の子どもである。好酸球増多、アトピー性皮膚炎、ハウスダストや花粉などの特異抗原に対するIgE抗体陽性などのアトピー素因を持つ小児は、喘息発症のハイリスク者である。

小児喘息の喘息誘発の85%、成人喘息の喘息誘発の50%に気道ウイルスが関係している²⁾。小児における喘息誘発の代表的なウイルスは、RSウイルス、HRV、エンテロウイルスであり、時に2種類、3種類のウイルスが同時に感染している。ウイルス感染と同時にアレルゲンの暴露を受けると重症化し、入院リスクが高くなる。成人では障害を受けている気道上皮にウイルスが感染すると、喘息の誘発だけではなく慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) を悪化させる。

2. インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm ウイルス

2009年4月メキシコ・アメリカで端を発したブタ由来インフルエンザウイルス (swine-origin influenza virus, S-OIV) の亜型は A (H1N1) である。S-OIV のヘマグルチニン (HA) は、1918年にパンデミックを起こしたスペイン風邪ウイルス由来であり、1930年頃にヒトからブタに感染したと考えられている³⁾。

A (H1N1) 2009 pdm ウイルスの臨床像は、主な発症者は5~15歳であり、多くの発症者は軽症で、本邦の死亡率は0.001%であった。しかし、一部の小児ではインフルエンザウイルスの直接増殖によるウイルス性肺炎を発症し、入院が必要な症例が認められた。また、インフルエンザ流行期間中にインフルエンザウイルスによるインフルエンザ様症状を発症せずに、喘息を誘発した症

例も認められた。

A (H1N1) 2009 pdm ウイルスは、トリ型レセプターである $\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸に結合するウイルスを含んでおり⁴⁾、増殖温度は季節性インフルエンザウイルスの33°Cではなく37°Cであるなど、十分にヒトに馴化していないウイルスである (Table 2)。 $\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸はヒトでは肺胞や細気管支などの下気道に存在し、また下気道の温度は上気道よりも少し高温である。これらの要素が小中学生におけるウイルス性肺炎の発症に関与していると推察されている。

Table 2 Viral features of several influenza viruses.

	レセプター*		増殖温度
	$\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸	$\alpha 2 \cdot 6$ 結合シアル酸	
A(H5N1)	○	×	41°C
A(H1N1)Russia	×	○	33°C
A(H1N1)2009pdm	△	△	37°C
A(H3N2)Hong Kong	×	○	33°C

* $\alpha 2 \cdot 3$ 結合シアル酸 (カモ型レセプター): ヒトの細気管支・肺胞に存在、 $\alpha 2 \cdot 6$ 結合シアル酸 (ヒト型レセプター): ヒトの上気道に存在

Virological characteristics of several influenza viruses were listed. The Influenza A(H1N1)2009pdm virus is quasispecies. Most viruses can combine with $\alpha 2 \cdot 6$ -sialic acid and some viruses with $\alpha 2 \cdot 3$ sialic acid. The optimum growth temperature of A(H1N1)2009pdm is 37°C, which is higher than that of seasonal influenza viruses.

インフルエンザ対策の基本は、ワクチンによる予防、手洗いによる接触感染予防、発症者はマスクによる感染拡大防止、および発症時の抗インフルエンザ薬の投与である。本邦ではS-OIVパンデミック時、スプリットワクチンの剤型でA (H1N1) 2009 pdm ウイルス単味ワクチンが準備された。各国の臨床研究の結果から、S-OIVはAソ連型と共通抗原性があり、成人では1回の接種で効果的な免疫誘導が期待できることが示された⁵⁾。同時に、本邦では妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認められ、13歳以上ならば1回接種でよく、高い免疫応答を得るためには2回に分けて接種するよりも、1回に倍量接種する方がいいことも示された。

抗インフルエンザ剤としてM2タンパク阻害剤とノイラミニダーゼ (NA) 阻害剤とがある。多くのインフルエンザウイルスはM2タンパク阻害剤に耐性であり、インフルエンザ治療にはNA阻害剤が広く使用されている。2010年になり、本邦では新たにペラミビル、ラニナミビルの2種

類のNA阻害剤が認可された (Table 3). ペラミビルは1回の注射で数日間効果が持続し, ラニナミビルは1回の吸入で数日間効果が持続する薬剤である. インフルエンザ発症者の希望や病状に応じて使い分けることが可能となった. 本邦では1歳未満および10歳代のオセルタミビル投与は, 有益性が優れていると判断するときに使用し, 原則差し控えるよう指導されているが, 今年度の米国小児科学会のインフルエンザ治療指針には, これらの年齢層に対してもオセルタミビルの投与が推奨されている⁶⁾.

Table 3 Pharmacological features of neuraminidase inhibitors in Japan.

	オセルタミビル	ザナミビル	ペラミビル	ラニナミビル
商品名	タミフル	リレンザ	ラビアクタ	イナビル
メーカー	中外	GSK	塩野義	第一三共
投与ルート	経口	吸入	点滴静注	吸入
投与量	2mg/kg × 2/日 5日間	2吸入 × 2/日 5日間	300mg/回 1回投与	40mg/回 1回投与
予防投与	2mg/kg × 1/日 10日間	2吸入 × 1/日 10日間		
適応年齢	1歳以上*	5歳以上	成人†	3歳以上‡
オセルタミビル 耐性ウイルス	無効	有効	無効?	有効

Characteristics of neuraminidase inhibitors, which are available in Japan, are listed. Peramivir is used intravenously once, and Laninamivir is used with inhalation once. Antiviral effects of these drugs can work for several days after once administration.

ま と め

気道ウイルスは上気道炎だけではなく, 中耳炎, 下気道炎も発症させ, 小児や成人での喘息の誘発, COPDの悪化にも関与している. 気道ウイルスの代表はインフルエンザウイルスであり, A (H1N1) 2009 pdm ウイルスを含め, インフルエンザウイルス対策の基本は, ワクチン接種, 手洗いおよび発症時の抗NA剤の投与である.

文 献

1) Heikkinen T, Chonmaitree T: Importance of respiratory viruses in acute otitis media.

Clin Microbiol Rev 16: 230-241, 2003
 2) Gern JE: The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma. J Virol 84: 7418, 2010
 3) Garten RJ, Davis T, Russell CA, et al: Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses circulating in humans. Science 325: 197-201, 2009
 4) Smith GJ, Vijaykrishna D, Rahl J, et al: Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. Nature 459: 1122-1125, 2009
 5) 庵原俊昭: 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後. ウイルス 60: 69-78, 2010
 6) American Academy of Pediatrics: Policy statement-Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2010-2011. Pediatrics 126: 816-826, 2010

連絡先: 庵原俊昭
 〒 514-0125
 津市大里窪田町 357
 国立病院機構三重病院小児科
 TEL 059-232-2531 FAX 059-232-5994
 E-mail ihara@mie-m.hosp.go.jp

特集 インフルエンザ — その現状と対応 —

7. インフルエンザワクチンの効果

庵原 俊昭*

わが国の季節性インフルエンザワクチンの剤型はアジュバントを含まないスプリットワクチンである。今シーズンから小児の接種量を WHO 推奨量に変更することで、免疫原性が高まることが期待されている。現行インフルエンザワクチンは6歳以上～65歳未満の成人では有効率が高く、非接種者への集団免疫効果も認められている。現行インフルエンザワクチンは乳幼児と高齢者に対する免疫原性が弱いいため、成人と比べるとインフルエンザ発症予防効果は劣るが、重症化予防効果は認められている。なお、わが国のインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/mL程度であり、理論上、アナフィラキシーを引き起こす濃度を含んでいない。

Key Words : インフルエンザ/インフルエンザワクチン/有効性/集団免疫効果/免疫原性

I はじめに

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属するRNAウイルスで、核酸のタイプによりA型、B型、C型の3種類に分類される。ヒトにインフルエンザ様症状 (influenza like illness: ILI) を発症させるのはA型とB型である。エンベロープ上にヘマグルチニン (hemagglutinin: HA) とノイラミニダーゼ (neuraminidase: NA) の2種の構造タンパクがあり、HAは細胞のレセプターに付着することでウイルスの細胞への感染に働き、NAは合成されたウイルスの細胞からの放出に働いている。主としてHAに対する抗体が感染防御に働いている。

インフルエンザウイルスは連続変異 (drift) を起こしやすいウイルスである。ヒトに感染するインフルエンザウイルスは血清抗体から逃れるために (抗体による選択圧)、HAの抗体と反応する部位に変異が蓄積している。約4年ごとに大きく変異したインフルエンザウイルスが出現し大流行す

る¹⁾。インフルエンザワクチン製造の重要なポイントは、流行しそうな株をワクチン株に選定することである。

わが国の2011/2012シーズンのワクチン株は、A/H1N1はA/California/7/2009pdm09 (2009年にパンデミックを起こした株)、A/H3N2はA/Victoria/210/2009、B型はビクトリア系のB/Bridbane/60/2008である。

II インフルエンザワクチンの剤型 (表1)

現在わが国で使用されている季節性インフルエンザワクチンは、発育鶏卵で増殖したインフルエンザウイルス全粒子を精製、不活化した後、接種局所の副反応や発熱に関与していると考えられているエンベロープを、エーテル処理で取り除いたスプリットワクチンである。免疫をプライミングする効果は全粒子ワクチンに比べると劣るが、ブースター効果は認められている。現在、カイコ由来細胞にHA遺伝子を挿入して増殖されたHA

Effectiveness of influenza vaccine

*国立病院機構三重病院 院長 (小児科) Toshiaki Ihara

表1 インフルエンザワクチンの種類

1. インフルエンザウイルスからワクチンを製造
① インフルエンザウイルスの増殖方法
・ 発育鶏卵
・ 培養細胞：MDCK 細胞, Vero 細胞
② インフルエンザウイルスの形態
・ スプリットワクチン
・ 全粒子ワクチン(生ワクチン, 不活化ワクチン)
・ ビロゾーマルワクチン
③ アジュバントの添加
・ 添加なし
・ 添加あり：アルミアジュバント, スクワレン系アジュバント
2. インフルエンザ HA 遺伝子産物を培養細胞で増生
① HA の増生方法
・ カイコ由来細胞 (Hi-5 細胞)
② インフルエンザウイルスの形態
・ サブユニットワクチン

わが国の季節性インフルエンザワクチンは発育鶏卵で増殖したウイルスをエーテル処理したスプリットワクチンで、アジュバントを含んでいない。わが国で開発した新型インフルエンザ対策用のプロトタイプワクチンはアルミアジュバントを含む全粒子ワクチンである。現在、組織培養したインフルエンザウイルスを用いたワクチン, HA 遺伝子を Hi-5 細胞に組み込んで増生された HA を用いたスプリットワクチンの開発が進んでいる。

MDCK : Madin-Darby canine kidney

HA : ヘマグルチニン

(筆者作成)

を精製したサブユニットワクチンの開発も行われている。

多くのヒトが免疫をもたない新型インフルエンザ対策用にわが国で準備されているワクチン(プロトタイプワクチン)の剤型は、発育鶏卵で増殖させたウイルス全粒子をアルミアジュバントと反応させたワクチンである(アルミアジュバント加全粒子ワクチン)²¹⁾。

一方、プロトタイプワクチンとしてヨーロッパでは、スプリットワクチンに油性アジュバントであるスクワレン系アジュバントを加えたインフルエンザワクチンを、米国では Vero 細胞で増殖させたインフルエンザウイルスを用いた全粒子ワクチンを準備している。いずれのワクチンもプライミング効果とブースティング効果、さらにブースティングによる交叉免疫の誘導が認められている。

III インフルエンザウイルスと抗体

ウイルス感染症の発症予防および重症化予防にかかわる抗体は中和(neutralizing: NT)抗体である。しかし、インフルエンザでは、インフルエンザウイルスに感受性が高い MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞が見つかるまでは NT 抗体の測定が困難であったため、抗体測定には HA に対する抗体量を測定する赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition: HI) 抗体が広く用いられており、現在もスタンダードの抗体測定法と考えられている。

HI 抗体価 40 倍は約 50% の発症予防が期待される抗体価であり、160 倍は約 90% の発症予防が期待される抗体価である^{31,4)}。習慣上、インフルエンザでは HI 抗体 40 倍以上を抗体陽性と判断している。NT 抗体は HI 抗体よりも約 1 管(2 倍)高値であるが発症予防抗体価は示されていない。なお、インフルエンザ抗体価はそのシーズンに用いられるワクチン株に対する抗体価であり、ワクチン株が前シーズンの株と異なると抗体価は相対的に低下する。また、流行株の抗原性がワクチン株と異なると流行株に対する抗体価も相対的に低下する。

IV インフルエンザワクチンの免疫原性の評価(表2)

インフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準を表2に示した。インフルエンザワクチンを含め

ILI (influenza like illness ; インフルエンザ様症状)

NA (neuraminidase ; ノイラミニダーゼ)

MDCK (Madin-Darby canine kidney)

HA (hemagglutinin ; ヘマグルチニン)

NT (neutralizing ; 中和)

HI (hemagglutination inhibition ; 赤血球凝集抑制)

表2 インフルエンザワクチン免疫原性の評価基準 (EMA)

	18～60歳	≥60歳
抗体陽転率 (seroresponse rate) *	≥ 40%	≥ 30%
抗体増加率 (GMT ratio) **	≥ 2.5 倍	≥ 2 倍
抗体陽性率 (seropositive rate) †	≥ 70%	≥ 60%

*抗体陽転率：「接種前<10倍かつ接種後≥40倍」または「変化率が4倍以上」の割合

**抗体増加率 (抗体価変化率)：接種前後の幾何平均抗体価 (GMT) の増加倍率

†抗体陽性率：抗体価≥40倍の割合

注1：季節性インフルエンザワクチンでは少なくとも1項目以上満たすこと (EMA)

注2：プロトタイプワクチンではEMAは3項目とも満たすこと、米国食品医薬局 (FDA) は少なくとも1項目満たすことが条件

季節性インフルエンザワクチンの免疫原性の評価基準。季節性インフルエンザではHI抗体が用いられる。A/H5N1対策用プロトタイプワクチンではHI抗体測定法が確立されていないため、NT抗体を用いて評価されている。

EMA：European Medicines Agency, 欧州医薬品局

GMT：geometric mean titer, 幾何平均抗体価

(文献2より)

た不活化ワクチンに対する抗体反応は年齢が高くなるにつれ低下するため、65歳以上の高齢者に対する評価基準は緩和されている。小児の免疫原性の評価基準は示されていない。なお、免疫原性の評価に用いる抗体測定法は、季節性インフルエンザワクチンではHI抗体が、A/H5N1ワクチンではNT抗体が用いられている²⁾。ヨーロッパ医薬品局 (European Medicines Agency: EMA) は、季節性インフルエンザワクチンでは3項目の基準のうち少なくとも1項目満たすことを条件としている。

V インフルエンザワクチンの接種量と接種方法

昨シーズンまでのわが国の小児のインフルエンザワクチン接種量は世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 推奨量よりも少量であった。2年前および昨シーズンの治験の結果ではWHO推奨量で接種するほうが従来の接種量で接種するよりも免疫原性が優れていたため、今シーズンから小児にはWHO推奨量で接種することに

なった (表3)^{5) 6)}。なお、接種回数は13歳未満は2～4週間隔で2回接種となっている。最近、3歳未満児にも0.5mL接種するほうが免疫原性が優れていること、副反応も特に増加しないことが示されている⁷⁾。

65歳以上の高齢者もインフルエンザワクチンの抗体反応が低い集団である。高齢者へのインフルエンザワクチンの免疫原性を高めるために、イタリアではスクワレン系アジュバントであるMF59を含むワクチンを用いており、米国では昨シーズンから成人投与量の4倍量 (各株60μg/dose) を含む高齢者用スプリットワクチンが認可されている⁸⁾。

インフルエンザワクチンを皮内接種すると少ない抗原量で効果的な免疫応答が認められる。9μg/0.1mL皮内接種は15μg/0.5mL筋肉注射と同等の免疫原性である⁹⁾。米国では今シーズンから、皮内接種するインフルエンザワクチンも使用できるようになった¹⁰⁾。わが国でも皮内接種ができるインフルエンザワクチンのデバイスの開発が進んでいる。

表3 2011/2012 シーズンからのインフルエンザワクチンの接種量と回数

年齢	2010/2011 シーズンまで		2011/2012 シーズンから	
	用量 (mL)	回数 / 経路	用量 (mL)	回数 / 経路
6 カ月～1 歳未満	0.1	2 回 / 皮下	0.25	2 回 / 皮下
1 歳～3 歳未満	0.2	2 回 / 皮下	0.25	2 回 / 皮下*
3 歳～6 歳未満	0.2	2 回 / 皮下	0.5	2 回 / 皮下*
6 歳～9 歳未満	0.3	2 回 / 皮下	0.5	2 回 / 皮下*
9 歳～13 歳未満	0.3	2 回 / 皮下	0.5	2 回 / 皮下†
13 歳以上	0.5	1 回 / 皮下	0.5	1 回 / 皮下

* WHO や CDC では、過去に同一シーズンに 2 回インフルエンザワクチンを接種したことがある子どもは翌シーズン以降は 1 回接種

† WHO や CDC ではワクチン歴の有無にかかわらず 9 歳以上は 1 回接種

小児に対するインフルエンザワクチンの免疫原性を高めるために、2011/2012 シーズンからわが国の季節性インフルエンザワクチンの接種量が WHO 推奨量に変更となった。この小児接種量は日本脳炎ワクチンの小児接種量と同量である。なお、わが国のインフルエンザワクチン接種回数は 13 歳以上は 1 回となっているが、米国では 9 歳以上は 1 回接種となっている。

CDC：米国疾病予防管理センター

(文献 5, 6 より)

表4 この 10 シーズンに使用されたインフルエンザワクチン株 (冬シーズン)

シーズン	インフルエンザワクチン株		
	A/H1N1	A/H3N2	B
2002/03	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Shandong/7/97
2003/04	A/New Caledonia/20/99	A/Panama/2007/99	B/Shandong/7/97
2004/05	A/New Caledonia/20/99	A/Wyoming/3/2003	B/Shanghai/361/2002
2005/06	A/New Caledonia/20/99	A/New York/55/2004	B/Shanghai/361/2002
2006/07	A/New Caledonia/20/99	A/Hiroshima/52/2005	B/Malaysia/2506/2004
2007/08	A/Solomon Islands/3/2006	A/Hiroshima/52/2005	B/Malaysia/2506/2004
2008/09	A/Brisbane/59/2007	A/Uruguay/716/2007	B/Florida/4/2006
2009/10	A/Brisbane/59/2007	A/Uruguay/716/2007	B/Brisbane/60/2008
	A/California/7/2009 pdm09		
2010/11	A/California/7/2009 pdm09	A/Victoria/210/2009	B/Brisbane/60/2008
2011/12	A/California/7/2009 pdm09	A/Victoria/210/2009	B/Brisbane/60/2008

この 10 シーズンに季節性インフルエンザワクチンに用いられたワクチン株は、8 シーズンは 3 種類のうちのいずれかが変更しているため、流行前に高い抗体価を得ておくためには毎年の接種が勧められている。なお、ワクチン接種後半年もすれば抗体価は約 1/2 に低下しているため、2 年続けて 3 種類とも同じワクチン株でも高い抗体価を得ておくためには続けて接種することが望まれている。

(文献 8 より)

VI ワクチン後の免疫持続期間

インフルエンザスプリットワクチンは主としてHAタンパクを接種するため、誘導された抗体価が長期間持続しない欠点がある。接種半年後には抗体価は1管ほど減衰している⁸⁾。2010/2011シーズンと2011/2012シーズンに用いられるインフルエンザワクチン株は3株とも同じであるが(表4)、抗体価が減衰しているため発症予防を期待するならば再接種が必要である。再接種をしなかった場合、前年度よりも有効率は約30%低下する⁸⁾。

VII インフルエンザワクチンの個人的効果

ワクチンの個人的予防効果は、評価指標にもとづき感染症流行時の発症予防または重症化予防で判定される。一般に、感染症診断をウイルス分離や抗原迅速診断、血清抗体診断などのウイルス学

的診断を用いると有効率が高くなり、臨床診断で行うと有効率が低下する。フィールドでのワクチンの有効率は「(1 - ワクチン接種群発症率 / ワクチン非接種群発症率) × 100」で算出される。なお、ワクチン開発に当たっては、フィールドでの臨床効果による有効性の評価が困難なため、サロゲートマーカー(代替指標)である血中抗体で評価されている(表5)。

1. 小児

6歳未満児のインフルエンザワクチンの有効率をILIを指標として判定したとき、わが国では22～25%、欧米では28%と低率であるが、統計学的に有意な効果が認められており、ウイルス学的評価では58%である^{11) 12)}。6歳以上の有効率はILIを指標とした集団接種を行っていた当時の群馬県小学校の調査では24～40%と低率であったが、統計学的には有効性は認められており、欧米の調査でもILIを指標とすると有効率は28%である^{12) 13)}。一方、ウイルス学的指標を用いた調

表5 不活化インフルエンザワクチンの有効率：欧米と日本

年齢群	診断基準	有効率 (%)	
		日本	欧米
小児 6歳未満	ウイルス学的	22～25	58
	ILI		28
6歳以上	ウイルス学的	24～40	65～78
	ILI		28
成人	ILI		70～90
	入院回避		90
高齢者	ILI	34～55	30～40
	入院回避		50～60
	死亡回避		80

インフルエンザの診断を臨床的診断基準を用いたときは、ウイルス学的方法で診断したときよりもインフルエンザワクチンの有効率は低下する。また、インフルエンザワクチンは発症予防を指標としたときよりも重症化予防を指標としたときのほうが有効率は上昇する。臨床的診断基準を用いた時のインフルエンザワクチンの有効率はわが国と欧米ともに低率であるが、統計学的に有意である。

ILI：インフルエンザ様疾患、ウイルス学的診断：ウイルス分離、血清診断などを用いた実験室診断

(文献8, 11～13より)

表6 小児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性 (阪大微生物病研究会)

年齢 (人数)	ワクチン	A/H1N1			A/H3N2			B		
		陽転率	GMT 増加率	陽性率	陽転率	GMT 増加率	陽性率	陽転率	GMT 増加率	陽性率
6カ月<1歳 (17)	1回後	5.9	1.6	5.9	11.8	2.1	11.8	0.0	1.0	0.0
	2回後	41.2	3.8	41.2	58.8	6.0	58.8	23.5	2.4	23.5
1歳<3歳 (17)	1回後	47.1	5.3	52.9	64.7	9.4	64.7	52.9	4.3	52.9
	2回後	76.5	7.7	76.5	94.1	13.6	94.1	64.7	6.5	64.7
3歳<6歳 (18)	1回後	61.1	6.6	66.7	88.9	6.3	94.4	66.7	5.2	77.8
	2回後	72.2	7.1	72.2	94.4	7.4	94.4	77.8	5.9	83.3
6歳<13歳 (16)	1回後	87.5	9.1	87.5	81.3	7.3	100	18.8	2.5	37.5
	2回後	87.5	9.1	87.5	81.3	7.3	100	31.3	3.4	50.0

注：抗体陽転率，GMT増加率，抗体陽性率については表2を参照

6カ月から3歳未満：0.25mL，3歳以上：0.5mL接種したときの免疫原性を見ると，1歳未満群では他の年齢群と比較して免疫原性は劣っているが，1歳以上3歳未満群および3歳以上6歳未満群では2回の接種で効果的な免疫が誘導されている（3種類ともEMAの基準を少なくともひとつ満たしている）。症例数は少ないが，6歳以上群ではA/H1N1およびA/H3N2に対しては1回の接種で効果的な免疫が誘導されている。

GMT：幾何平均抗体価，EMA：欧州医薬品局

(文献6より)

査では有効率は上昇し65～78%である。

小児において年齢群により有効率が異なるのは，現行のスプリットワクチンである季節性インフルエンザワクチンは2回接種したとしても年少児ほど抗体反応が低いためである（表6）^{6) 14)}。A/H1N1，A/H3N2，B型すべてに1度でも罹患したヒトでは，免疫記憶細胞と免疫実行細胞が誘導されているため1回の接種で抗体のブーストが期待される。A/H1N1とA/H3N2に限るならば，6歳以上は1回の接種で効果的な免疫が誘導される（表6）。

2. 成人

成人では1回の接種で効果的な免疫が賦活される。ワクチン株と流行株の抗原性が一致すれば，ウイルス学的指標で判定するとインフルエンザワクチンの有効率は70～90%である。インフルエンザワクチン接種者はインフルエンザ流行中，仕事を休む割合が低下し，医療機関への受診も非接種者に比べ低率である。また，慢性閉塞性呼吸障害，喘息，糖尿病などの慢性疾患を基礎疾患にも

つヒトにおいても，インフルエンザワクチン接種者はインフルエンザ流行中，医療機関を受診する機会が減少する。なお，ワクチン株と流行株の抗原性が異なると，成人ではインフルエンザワクチンの有効率は60%程度に低下する⁸⁾。

3. 妊婦

妊婦がインフルエンザを発症すると肺炎を合併する頻度が高く，特に第3三半期には高率に肺炎を合併するため，妊娠期間中がインフルエンザ流行と重なる妊婦にはインフルエンザワクチン接種が勧められている。一般に，妊婦への不活化ワクチン接種は第1三半期を避けることが勧められているが，インフルエンザワクチンは妊娠時期にかかわらず接種が推奨されている。

第3三半期の妊婦にインフルエンザワクチンを接種した研究では，妊婦が発熱性呼吸器疾患に罹患する率が29%減少し，生まれた生後6カ月未満の子どもが発熱性呼吸器疾患を発症する率が36%減少している¹⁵⁾。妊婦のインフルエンザ抗体は3種類ともほぼ同じ濃度で児に移行する。生後

6カ月未満の子どもをインフルエンザから予防するために第3三半期の妊婦にインフルエンザワクチンを接種する対策が提唱されている。なお、母乳を与えている母親へのインフルエンザワクチン接種は安全性が認められている。

4. 高齢者 (≧ 65 歳)

高齢になると免疫反応が低下する。インフルエンザワクチンに対する反応も同様である。インフルエンザワクチンのインフルエンザ発症予防効果は30～50%に低下するが、インフルエンザ流行期間中の肺炎による入院が抑制され、インフルエンザ流行期間中の死亡も80%抑制される⁸⁾。高齢者の抗体反応を高めるために、米国では2010/2011シーズンから通常接種量の4倍量を含んだインフルエンザワクチンが使用されている。

VIII インフルエンザワクチンの 集団免疫効果

インフルエンザはヒトからヒトに感染する感染症であり、基本再生産数は2～3、集団免疫率50%程度である。インフルエンザワクチンを高齢者施設や障害者施設の医療従事者に接種すると、接種率が高い施設(接種率70%)では接種率が低い施設(接種率32%)と比べて入所者のインフルエンザ発症率やインフルエンザ流行期間中の死亡率が軽減される¹⁶⁾。

また、小児にインフルエンザワクチンを接種すると、同居している家族がインフルエンザを発症する率が61%低下し¹⁷⁾、わが国が児童生徒にインフルエンザワクチンを集団接種していた当時は、高齢者の超過死亡率が現在よりも低かったなど¹⁸⁾、インフルエンザワクチンの集団免疫効果が示されている。

IX インフルエンザワクチンの 医療経済効果

米国では、インフルエンザワクチンをインフルエンザが発症すると重症化するリスクが高いヒトに接種すると、医療費や社会保障費が軽減するこ

とによる医療経済効果が認められている。また、小児への接種は、小児がインフルエンザを発症することで生じる直接経費だけでなく、保護者が仕事を休むことによって生じる間接経費も軽減させるため、優れた医療経済効果が認められている。

X インフルエンザワクチンの副反応と 卵アレルギー児への接種

インフルエンザワクチン接種後、約30%に注射部位の紅斑や疼痛が認められるが発熱はまれである。1976年のブタインフルエンザ騒動時に用いられたインフルエンザワクチンではGuillain-Barré症候群(GBS)の出現率が高かったが、近年用いられているインフルエンザワクチンではGBSの有意な増加は認められていない⁸⁾。なお、GBS既往者はインフルエンザワクチンの接種不適合者である。

現行のインフルエンザワクチンは発育鶏卵を用いて製造されるため、欧米では卵を食べてアナフィラキシーを起こすヒトは接種不適合者とされている。インフルエンザワクチン接種によりアナフィラキシーを引き起こすオボアルブミン量は600～700ng/dose以上である¹⁰⁾¹⁹⁾。一方、わが国のインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/mL程度であり²⁰⁾、わが国のワクチンを卵アレルギー児に接種したとしても、理論上、アナフィラキシーを起こさないと判断される。

2009年のA/H1N12009パンデミック株の流行時、卵アレルギー児がインフルエンザワクチン接種を希望した。国立病院機構三重病院では非寛解の卵アレルギー児41人にA/H1N1 2009pdmウイルスワクチンを、上記の説明に納得したヒトには直接接種し、心配なヒトにはプリックテスト後に接種したが、1例もアナフィラキシーを認めなかった(図)。なお、欧米のインフルエンザワクチンのオボアルブミン含量の認可基準は2,000ng/mL以下であり²⁰⁾、ロットによってはアナフィラ

GBS (Guillain-Barré 症候群)

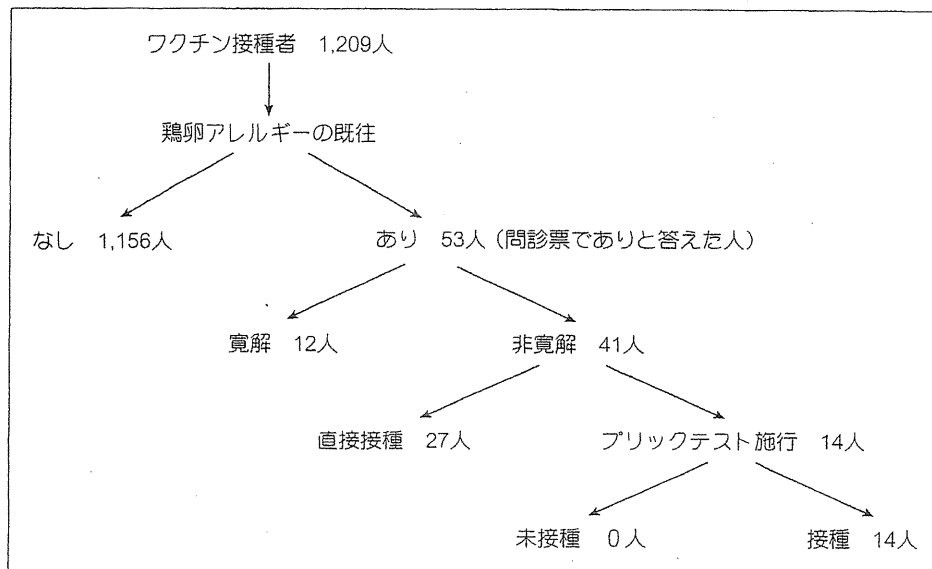


図 卵アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種 (三重病院)

41人の卵アレルギー児中27人は直接、14人はプリックテストで陰性を確認してからインフルエンザA/H1N1 2009pdm ワクチンを年齢に応じた量で接種したが、タマゴ由来タンパクによると思われる副反応を1例も経験しなかった。インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミンによってアナフィラキシーを引き起こされる量は $\geq 600 \sim 700$ ng/doseであり、わが国で使用されているインフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン量は1 ng/mL程度であるため、わが国のインフルエンザワクチンを卵アレルギー児に接種したとしても、理論上、オボアルブミンによってアナフィラキシーを起こさないと判断される。(筆者作成)

表7 インフルエンザワクチン接種が勧められるヒト

- ◆ 6カ月～4歳 (59カ月) までの小児
- ◆ 50歳以上の成人
- ◆ 慢性肺疾患 (喘息を含む)、慢性循環器疾患 (高血圧を除く)、慢性腎疾患、慢性肝疾患、慢性神経疾患、慢性血液疾患、慢性内分泌疾患 (糖尿病を含む) に罹患している小児と成人
- ◆ 免疫抑制状態のヒト
- ◆ 妊娠しているヒトまたはインフルエンザ流行期間中に妊娠すると予測されるヒト
- ◆ 長期間のアスピリン服用をしている6カ月～18歳までのヒト
- ◆ 高齢者施設や障害児者施設に入所しているヒト
- ◆ 極めて肥満 (BMI ≥ 40) のヒト
- ◆ 医療従事者および介護施設従事者
- ◆ 家族内で、5歳未満の子どもや50歳以上のヒトの世話をしているヒト (特に6カ月未満の子どもの世話をしているヒトには強く接種が勧められる)
- ◆ 家族内でインフルエンザにかかると重症化するリスクが高いヒト (慢性疾患を基礎にもつヒト) の世話をしているヒト

インフルエンザを発症すると重症化するリスクが高いヒト、および重症化するリスクが高いヒトをケアするヒトに毎シーズンのインフルエンザワクチン接種が勧められている。インフルエンザワクチンには集団免疫効果があり、障害者施設や高齢者施設に働く医療従事者や介護従事者のインフルエンザワクチン接種率が高いと、入所者のインフルエンザ罹患率や肺炎発症率が低下する。

(文献8より一部改変)

キシーを引き起こす濃度のオボアルブミンが含まれている危険性がある。

XI インフルエンザワクチン接種が勧められるヒト

多くの国でインフルエンザワクチン接種が勧められるヒトを表7に示した。いずれも、インフルエンザを発症すると重症化するリスクが高いヒトか、重症化するリスクが高いヒトと接触する機会が多いヒトである。医療従事者や介護従事者は高い接種率が求められている。

XII まとめ

現行インフルエンザワクチンは6歳以上から成人では高い発症予防効果が認められ、乳幼児と高齢者ではワクチンの免疫原性が低いためか、成人と比べると発症予防効果は劣るが重症化予防効果が認められている。また、免疫学的に健常な児童生徒や成人に接種すると集団免疫効果も認められている。

文 献

- 1) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al : Prevalence of antibody to current influenza viruses and effect of vaccination on antibody responses. *Br Med J* 4 : 701-702, 1972.
- 2) 庵原俊昭 : 沈降インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後. *ウイルス* 60 : 69-78, 2010.
- 3) de Jong JC, Palache AM, Beyer WEP, et al : Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol* 115 : 63-73, 2003.
- 4) Coudeville L, Bailleux F, Riche B, et al : Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titers and clinical protection against influenza : development and application of a Bayesian random-effects model. *BMC Medical Research Methodology* 10 : 18-28, 2010.
- 5) 阪大微生物病研究会 : 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験 (BK-PEDFLU-2 試験). 社内資料.
- 6) 阪大微生物病研究会 : 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験 (BK-PEDFLU-3 試験). 社内資料.
- 7) Skowronski DM, Hottes TS, Chong M, et al : Randomized controlled trial of dose response to influenza vaccine in children aged 6 to 23 months. *Pediatrics* 128 : e276-e289, 2011.
- 8) CDC : Prevention and control of influenza with vaccines : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), 2010. *MMWR* 59 (RR-8) : 1-61, 2010.
- 9) Frenck Jr. RW, Belshe R, Brady RC, et al : Comparison of the immunogenicity and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (FluzoneR) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. *Vaccine* 29 : 5666-5674, 2011.
- 10) CDC : Prevention and control of influenza with vaccines : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), 2011. *MMWR* 60 : 1128-1132, 2011.
- 11) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, et al : Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan-With special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 27 : 7031-7035, 2009.
- 12) Jefferson T, Demicheli V, Hamden A, et al : Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children : systematic review. *Lancet* 365 : 773-780, 2005.
- 13) 崎山 弘 : 「ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況」論文の再検証. ワクチンの有用性向上のためのエビデンス及び方策に関する研究に関する研究平成19年度総括・分担研究報告書 p136-138, 2008.
- 14) Walter EB, Rajagopal S, Zhu Y, et al : Trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) immunogenicity in children 6 through 23 months of age : Do children of all ages respond equally ? *Vaccine* 28 : 4376-4383, 2010.
- 15) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al : Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infant. *N Engl J Med* 359 : 1555-1564, 2008.
- 16) Lemaitre M, Mere T, Rothan-Tnodeur M, et al : Effect of influenza vaccination of nursing home staff on Mortality of Residents : A cluster-

- randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 57 : 1580-1586, 2009.
- 17) Loeb M, Russell ML, Moss L, et al: Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite Communities. A randomized trial. *JAMA* 303 : 943-950, 2010.
- 18) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al : The Japanese experience with vaccinating school-children against influenza. *N Engl J Med* 344 : 889-896, 2001.
- 19) Erlewyn-Lajeunesse M, Brathwatle N, Lucas JSA, et al : Recommendations for the administration of influenza vaccine in children allergic to egg. *BMJ* 339 : 912-915, 2009.
- 20) 庵原俊昭 : インフルエンザ A (H1N1) 2009 ウイルス (新型インフルエンザウイルス) の流行とインフルエンザワクチン. *小児科臨床* 63 : 1855-1867, 2010.