

Monthly ワクチンinfo

提供: 田辺三菱製薬株式会社

2013年8月19日放送

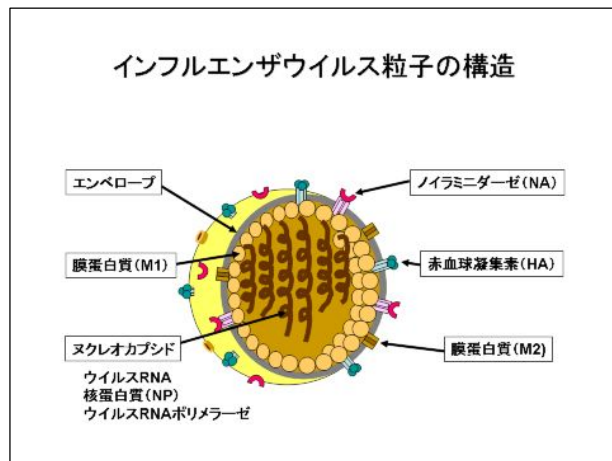
「インフルエンザ」

福島県立医科大学 小児科教授
細矢 光亮

小児のインフルエンザとインフルエンザワクチンについてお話しさせていただきます。

インフルエンザウイルス

インフルエンザを引き起こす原因はインフルエンザウイルスです。インフルエンザウイルスにはA、B、Cの3つの型がありますが、冬にインフルエンザの流行をおこすのはA型とB型です。ウイルスの表面には赤血球凝集素 (Hemagglutinin, HA) とノイラミニダーゼ (Neuraminidase, NA) の2種類の膜タンパクがあり、これがインフルエンザウイルスの抗原性を決定します。

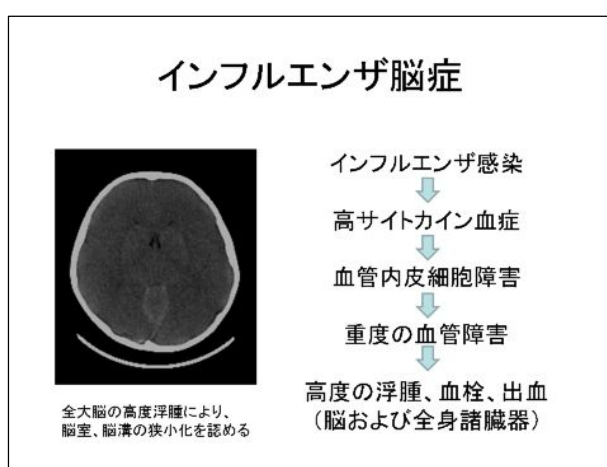


ウイルスを不活化する中和抗体は主にHAに対する抗体です。ヒトA型インフルエンザウイルスにはHAが3種類、NAが2種類あり、現在流行しているのはAH1N1とAH3N2です。A型インフルエンザウイルスは、トリ、ブタ、ウマなどにも感染し、トリインフルエンザウイルスにはHAが15種類、NAが9種類存在します。トリインフルエンザウイルスがすぐにヒトで流行することはありませんが、ウイルスに変異が生じるなどしてヒトに感染しやすくなれば、流行する可能性があります。最近も、AH5やAH7のヒトへの感染が確認されておりますが、ヒトからヒトへの感染が容易になると大流行になるのではないかと心配されています。

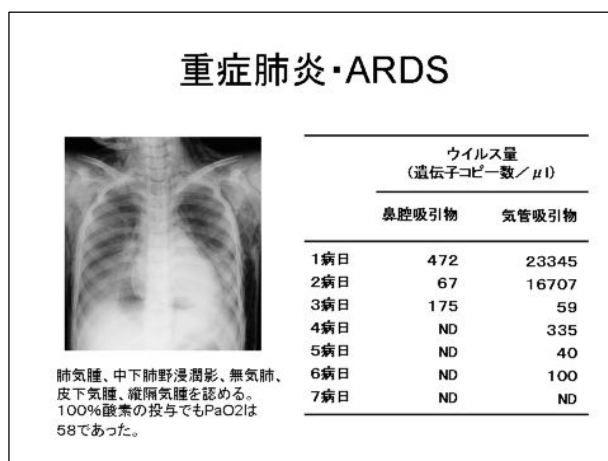
インフルエンザの臨床症状

通常、高熱で発症し、2-3日して鼻水や咳などの呼吸器症状が目立つようになります。日本では毎年冬季に流行を繰り返し、年間1000万人程度が発症していると推計されています。小児では、熱性けいれんや熱せん妄などの合併頻度が高く、これは比較的年長においても見られます。また、急性脳症や肺炎などの重篤な合併症を併発する場合があります。

小児において、インフルエンザの合併症で最も恐ろしいのは急性脳症、いわゆるインフルエンザ脳症です。発熱に伴い、短期間のうちに進行し、痙攣、意識障害、異常言動・行動などを呈します。重度の場合は、痙攣、昏睡状態から死に至ります。原因は、インフルエンザ感染に伴う高サイトカイン血症により血管内皮細胞障害を来し、重度の血管障害を来した病態と考えられています。中枢神経系を含む全身諸臓器において血漿成分の血管外への漏出、血管内の脱水、血栓形成、出血を認めます。このため、インフルエンザ脳症には抗サイトカイン療法としてステロイドパルス療法やγグロブリン大量療法などの治療が試みられています。



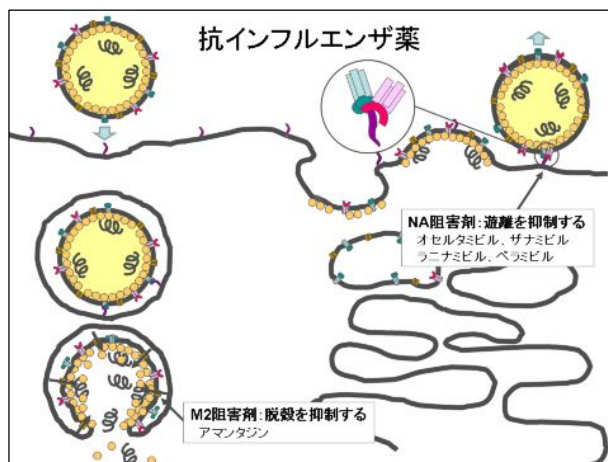
2009年に流行したブタ由来インフルエンザ(H1N1)、いわゆる新型インフルエンザでは、これまでのインフルエンザに比較して重症肺炎の合併が多かったとされています。重症者では鼻腔吸引物に比較して気管吸引物においてウイルス量が多く、ウイルスによる直接の浸潤が肺炎の原因と考えられています。したがって、小児のインフルエンザ肺炎は抗ウイルス薬による治療が重要になります。



インフルエンザの治療

インフルエンザの治療には、大きく対症療法と抗ウイルス療法があります。対症療法として、気管支拡張剤、去痰剤、喀痰融解剤、解熱剤などが投与されます。全身状態の程度によっては入院治療が必要になります。解熱剤は、使用するのであればアセトアミ

ノフェンが薦められています。インフルエンザに対する抗ウイルス薬としては、ノイラミニダーゼ阻害剤が用いられています。ウイルス膜蛋白であるノイラミニダーゼを阻害し、新たに合成されたウイルスの遊離を抑制します。ノイラミニダーゼ阻害剤は、発熱期間を短縮させますが、気道からのウイルス排泄期間は短縮させません。早期に解熱したとしても、くしゃみや咳嗽等の症状が続く場合は、登校や登園を控えたほうが良いでしょう。



インフルエンザの予防

さて、インフルエンザの予防についてです。一般的な感染予防として、ウイルスを含む飛沫の摂取を防ぐためのマスクや手洗いがあります。特異的な予防には不活化ワクチンがあります。選定されたワクチン株と流行株の抗原性が一致した場合には効果が期待されますが、抗原性にズレがあると有効率は低下します。ワクチンには、インフルエンザの発症予防とともに、重症化の抑制効果があります。それでは、不活化インフルエンザワクチンについて、少し詳しく述べてみます。

不活化インフルエンザワクチン

わが国では、不活化インフルエンザワクチンは1976年より法定接種として学童期に接種されていました。これは、学童での流行が波及して地域の流行につながるの考えから、学童にワクチンを集団接種することにより地域での流行を抑えようとしたものです。しかし、この年齢層に対するインフルエンザワクチン接種が学校でのインフルエンザの流行、さらには地域での流行を抑制していないのではないかと疑問が出され、また因果関係は明らかではありませんがワクチン接種後の脳炎例や死亡例等が報告され、インフルエンザワクチンの集団免疫としての効果に対する疑問と副反応への不安から、学童に対するインフルエンザワクチン接種は1994年に定期接種から除外されました。

インフルエンザは高齢者において冬場にみられる超過死亡の主な原因と考えられています。不活化インフルエンザワクチンの有効性について、海外においては65歳未満の健常者に対する発症予防効果は70-90%、施設入所高齢者における発症予防効果は30-40%、入院抑制効果は50-60%、死亡抑制効果は80%程度とされています。国内の研究においてもほぼ同様の成績が報告されています。これらの成績から高齢者や基礎疾患を有する者など個人をインフルエンザから守ることを目的として、2001年に予防接

種法が改正され、インフルエンザを2類疾病（現在のB類疾病）とし、高齢者や基礎疾患を有する者を対象としてインフルエンザワクチンが定期接種化されました。

小児、特に乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチンの効果について、海外から多くの報告がありますが、その結果は有効率12%から83%までさまざまです。これらのデータを総合的に評価したメタ解析では、乳幼児へのワクチンの効果は63%と推計されています。このように、海外においては成人健常者に比較すると発症予防効果はやや低いものの、乳幼児に対しても一定の効果はあると考えられています。

我が国では、平成12年から14年にかけて厚生労働省新興・再興感染症研究事業として行われた厚労省研究班の調査において、乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチンの有効性が検証されました。ワクチン接種者1569名、非接種者1425名の、5歳までの乳幼児2994名に対しアンケートによる調査を行い、インフルエンザシーズン中の38°C以上の発熱を認めたインフルエンザ様疾患の有無の調査したところ、1歳未満の乳児では有効性は証明されず、1歳以上6歳未満の幼児では有効率26%と求められました。すなわち、38°C以上の発熱を指標として有効性を検証すると、インフルエンザワクチン接種者における発症予防効果は26%にとどまり、統計学上有意に減少はしているものの、非常に有効であるとは判定できない結果になりました。日本では、インフルエンザワクチンの接種量が年齢により細かく規定されていたこともあり、そのような接種量の2回接種では、乳幼児における不活化インフルエンザワクチンの有効性は高いとの結論には至りませんでした。

不活化インフルエンザワクチンの効果

対象	結果指標	有効率
一般高齢者	入院	30-70%
	発病	30-40%
施設入所高齢者	入院	50-60%
	死亡	80%
65歳未満健常者	発病	70-90%

不活化インフルエンザワクチンの健康小児に対する効果

発表者	発表年	年齢	ワクチン/対象	型	結果指標	有効率
Gruber	1990	3-5 yr	12/27	B	インフルエンザ罹患	47%
Clover	1991	3-9 yr	30/33	A	インフルエンザ罹患	56%
Piedra	1991	3-5 yr	13/19	A	インフルエンザ罹患	12%
Heikkinen	1991	1-4 yr	187/187	A	インフルエンザ罹患	83%
Hurwitz	2000	2-5 yr	46/51	A	インフルエンザ罹患	31%
				B	インフルエンザ罹患	45%
Neuzil	2001	1-6 yr	200/	A	インフルエンザ罹患	44%
				B	インフルエンザ罹患	49%
Hoberman	2003	6-24 mo	522/261		インフルエンザ罹患	66%
Pooled vaccine efficacy						63%

インフルエンザワクチンの乳幼児に対する効果 (発熱を指標とした場合)

対象

5歳児まで
2994名(接種1569、非接種1425)

副反応

発熱38.0°C以上 1回目 1.3%、2回目 1.4%
発熱39.0°C以上 1回目 0.2%、2回目 0.5%

効果: 38.0°C以上の発熱を結果指標

全体 OR 0.76 (95%CI:0.66-0.88, P=0.000)
1歳以上 OR 0.74 (95%CI:0.63-0.86, P=0.000)
1歳未満 OR 1.84 (95%CI:0.81-4.19, P=0.145)

乳幼児に対する有効性

我々は、福島県の太平洋岸にある相馬市及び新地町において、2002年から2008年にかけて、6回のインフルエンザシーズンにわたり不活化インフルエンザワクチンの乳幼児に対する有効性を検証しました。人口はおおよそ4万5千人、年間の出生数は約500人で、対象は6か月以上6歳未満の全乳幼児、1シーズンおおよそ2500人、6年間で14788人です。相馬郡医師会の全面的な協力のもと、インフルエンザシーズン前に地域内の全医療機関でインフルエンザワクチンを接種したすべての小児を登録しました。インフルエンザシーズンに突然の38℃以上の発熱を主訴に地域内の医療機関を受診した小児に対しては、迅速診断キットにてインフルエンザ抗原検索を行い、インフルエンザ罹患の有無を確認し、インフルエンザと診断したすべての小児の患者情報を報告してもらいました。また、地域内にある唯一の小児入院施設である公立相馬総合病院に入院した乳幼児の情報を提供してもらいました。それらのデータをベースにして、インフルエンザワクチンの接種率、ワクチン接種者と非接種者におけるインフルエンザの発症率、ワクチンのインフルエンザ発症予防効果、入院抑制効果、熱性けいれん等の合併症予防効果を調査しました。発症予防効果は年によって異なり、インフルエンザAに対しては69～41%で平均52%でした。ワクチン株と流行株の抗原性が一致した年は69～59%と高値でしたが、一致しなかった年は48～41%とやや低い有効率でした。インフルエンザBが流行したのは2シーズンのみで、いずれもワクチン株と流行株の抗原性が一致しており、有効率は65、57%でした。以上をまとめますと、不活化インフルエンザワクチンの乳幼児への発症予防効果はワクチン株と流行株の抗原性の一致・不一致に影響され、一致している場合は60～70%、一致していない場合は40～50%となりました。

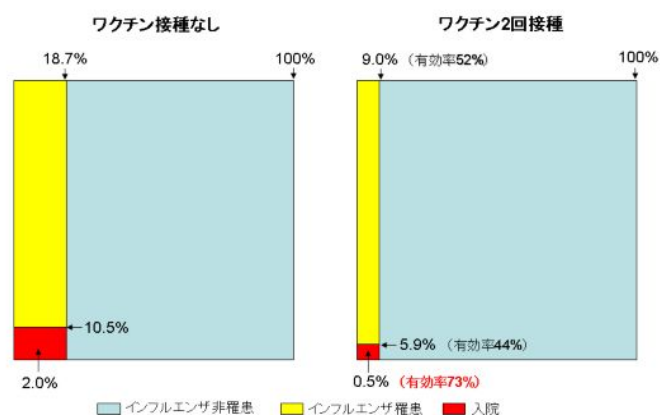
6シーズンを通し、不活化インフルエンザワクチンの入院

インフルエンザワクチンの乳幼児に対する効果

	2002/03	2003/04	2004/05	2005/06	2006/07	2007/08	合計
インフルエンザA							
接種なし	251/1495	259/1253	181/1175	156/1019	220/1134	237/892	1302/6965
接種あり	51/968	125/1101	111/1245	97/1212	89/1115	153/1292	626/6933
有効率	69%	45%	41%	48%	59%	55%	52%
インフルエンザB							
接種なし	281/1495	-	298/1175	-	-	-	579/6965
接種あり	64/968	-	135/1245	-	-	-	626/6933
有効率	65%	-	57%	-	-	-	59%

Katayose M et al. Vaccine, 2012

ワクチンのインフルエンザAによる入院に対する抑制効果



Katayose M et al. Vaccine, 2012

抑制効果を調べたところ、インフルエンザAに対しては73%、インフルエンザBに対しては72%でした。また、合併症として、熱性けいれんの予防効果を調べたところ、インフルエンザAに対しては71%、インフルエンザBに対しては88%でした。これらの結果から、不活化インフルエンザワクチンは、乳幼児に対しても、高齢者と同等あるいはそれ以上の発症予防効果と入院抑制効果を有するものと考えられました。

2007/2008年シーズンには、インフルエンザ以外の発熱についても調べてみました。ワクチン接種者1292人中、インフルエンザ罹患者は165人であったのに対し、インフルエンザ以外の急性熱性疾患と診断されたのが551人でした。これに対し、ワクチン非接種者892人では、インフルエンザ罹患者は247人、インフルエンザ以外の発熱者は554人でした。すなわち、ワクチン接種者と非接種者でインフルエンザ以外の急性熱性疾患患者数はほぼ一致しており、インフルエンザのみが減少していました。インフルエンザ発症を結果指標とした場合のワクチンの有効率は55%でしたが、38℃以上の発熱を結果指標とした場合の有効率は30.6%と求められました。この値は、38℃以上のインフルエンザ様疾患を結果指標とした厚生労働省神谷班の有効率26%に近似していました。

相馬市において行われた調査結果は、インフルエンザを結果指標とすると、これまで海外から報告された乳幼児に対するワクチンの有効率にはほぼ一致し、また発熱を結果指標とすると、厚生労働省研究班より報告された有効率にはほぼ一致しました。ある特定の地域における観察研究であって、ランダム化比較試験ではありませんので、確定的なことは申し上げられませんが、不活化インフルエンザワクチンには乳幼児に対しても一定の効果があるものと考えられました。

インフルエンザは高齢者の超過死亡の原因として有名ですが、乳幼児においても急性脳症や重症呼吸器感染症などを引き起こし、生命を脅かす感染症です。乳幼児に対する不活化インフルエンザワクチンは、100%の有効性はありませんが、発病を50-60%、入院や合併症を70-80%減少させる効果があります。また、近年のHAコンポーネントワクチンは発熱などの副反応発現率も高くありません。インフルエンザにおける重篤な合併症を少しでも減らすため、乳幼児に対しても積極的にインフルエンザワクチンの接種をお勧めします。

対象	結果指標	有効率
施設入所高齢者	発病	30-40%
	入院	50-60%
	死亡	80%
乳幼児	発病	50-60%
	入院	70-80%
	重症化	70-90%

近年、わが国における乳幼児に対するインフルエンザワクチン接種方法が変更され、6か月から2歳までは0.25mlを、3歳以上12歳までは0.5mlを2~4週間隔で2回皮下

注することになりました。今後、この変更された接種量における有効性と安全性を検証することが必要です。また、その結果、乳幼児においても成人や高齢者に対すると同等の効果が証明された場合には、乳幼児のインフルエンザワクチンを定期接種化するよう行政に働きかけることも必要ではないかと考えています。