

日本小児感染症学会若手会員研修会第3回安曇野セミナー

レクチャー4 インフルエンザにどう立ち向かう？

グループA

木下典子¹⁾ 熊木達郎²⁾ 野寺真紀³⁾ 竹内典子⁴⁾
 継 仁⁵⁾ 田中敏博⁶⁾ 堤 裕幸⁷⁾

はじめに

世界中で大きな流行をみせた A/H1N1pdm がもたらした影響はとても大きかった。多くの国で多数の患者の重症例、死亡例が報告されたが、日本の死亡者数は少なかった。A/H1N1pdm の際に日本のインフルエンザ関連死亡者数の低さに、WHO (World Health Organization) は、抗インフルエンザ薬の早期の処方推奨するように変更した。一方で1998年にM2阻害薬であるアマタジンがインフルエンザに対する治療薬としての適応をとり、1999年に迅速診断キットが市場に出回り、2001年にノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビルとザナミビルが発売された。しかし、その前後において疫学的死亡率の低下は明らかではない(表1)¹⁾。

限りある医療資源のなか、はたして「今後のインフルエンザ診療に対してどう立ち向かっていくか」というのがわれわれのグループに与えられたテーマであった。このテーマを基にわれわれグループが行った議論について、事後に行ったアンケートのまとめを加えながら報告する。

われわれのグループは、大学病院、こども病院、市中病院、開業医院とさまざまな立場の小児科医が集まったグループであった。事前のメール会議では、インフルエンザの歴史・感染対策(学校出席停止期間など)・生ワクチン・日常診療での素

朴な疑問など、数々の議論があがった。そのなかで、①予防、②診断、③治療の3点にしぼって、議論を進めることとした。セミナー終了後に、参加者へメールでのアンケート調査を行った。回答者は、参加者27名(回収率69.2%) + チューター4名であった。アンケート回答者の勤務先の内訳は、大学病院15名、高次機関病院3名、市中病院12名、開業医1名であり、身分は、初期研修医1名、後期研修医16名、スタッフ10名、大学院1名、小児科以外の診療科3名であった。

1. インフルエンザの予防について

まず、ワクチンである。日本の小児のインフルエンザワクチン接種が減ることで超過死亡が増えた²⁾、小児のインフルエンザワクチン接種の低下により脳炎・脳症の発症が増加した³⁾、ワクチン接種群の高齢者の死亡率が有意に低かった⁴⁾、などいわれており、インフルエンザワクチンの有効性はエビデンスも多く効果は明らかとされている。なかでも一番議論になった点は、乳児のインフルエンザワクチンの有効性についてである。アンケートによると有効率は20%以下と考えている者が23%、有効率が20~50%、50~80%、80~100%と考えている者が、それぞれ45%、16%、3%であった(図1)。Jeffersonら⁵⁾によると、メタアナリシスにてインフルエンザ不活化ワクチンの2歳未満の効果は不明とし、神谷ら⁶⁾によると、

1) 高島市民病院 2) 知多厚生病院 3) 星総合病院 4) 千葉大学医学部附属病院 5) 継醫院
 6) JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科 7) 札幌医科大学小児科

表 1 インフルエンザ定点把握 (http://idsc.nih.go.jp/idwr/index.html)

| | 感染症報告数 | 報告死亡数 |
|-------|-----------|--|
| 1998年 | 14,788 | 528 ←アマンタジン (シンメトリル®) |
| 1999年 | 65,471 | 1,382 ←BD社よりFluAの迅速診断キット販売 |
| 2000年 | 769,964 | 575 |
| 2001年 | 305,441 | 214 ←FluA, B両方検出可能な迅速診断キット販売, オセルタミビル (タミフル®), ザナミビル (リレンザ®) |
| 2002年 | 747,010 | 358 |
| 2003年 | 1,162,290 | 1,171 |
| 2004年 | 770,063 | 694 |
| 2005年 | 1,563,662 | 1,818 |
| 2006年 | 900,188 | 865 |
| 2007年 | 1,212,042 | 696 |
| 2008年 | 621,447 | 272 |
| 2009年 | 3,068,082 | 604 |
| 2010年 | 268,932 | 141 ←1月点滴注射薬ベラミビル (ラビアクタ®) 2月吸入薬ラニナミビル (イナビル®) |

注) トリインフルエンザおよび新型インフルエンザなど感染症を除く (文献 1) より引用)

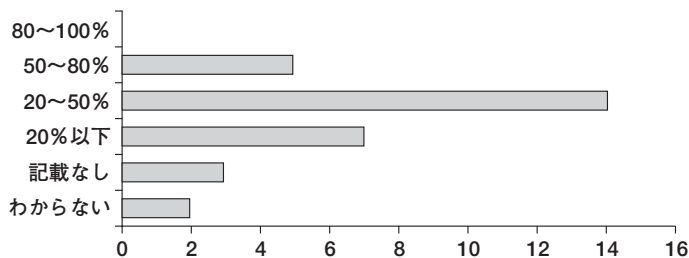


図 1 乳児におけるインフルエンザワクチンの有効性は何%だと考えますか?

2000~2003年の3シーズンにおいて接種者・非接種者の乳児1歳未満のオッズ比は0.71~1.84 ($p=0.145\sim0.463$)とされ、乳児におけるワクチン効果は確認できなかったとしている。また、厚生労働省科学研究「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」では、有効率は22~25%であり、2歳以上では有効率33%であるのに対し、1歳未満児では、有効性は検出されなかったとしている⁷⁾。わが国におけるこれらのデータは、以前のHAワクチン1回接種量1歳未満0.1ml/回×2回、1~5歳0.2ml/回×2回の際のデータである。2011/12シーズンより、1歳未

満のHAワクチンの接種量が0.25ml/回×2回接種となり世界と同一量へ増量になったことから、予防効果が期待される。しかし、現在の投与量でのわが国でのデータは、安全性および、発症予防効果の指標となるHI抗体の上昇に関しては示された(研究代表:伊藤澄信氏)⁸⁾が、有効性についてははっきり示すデータがなく、再度調査が必要であるといえる。現時点での6カ月未満の予防法としては、家族に乳幼児がいる者に積極的にワクチン接種を勧めることである。

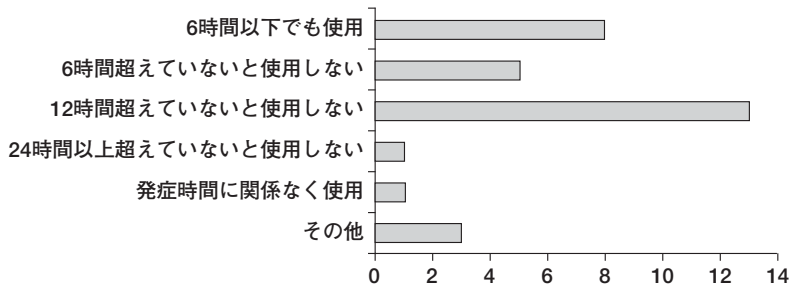


図 2 キットを使うタイミングは発熱からどれくらい時間がたっていますか

II. インフルエンザ迅速診断について

診断に関して議論となったのは、インフルエンザ迅速診断を施行するか否かの判断と、そのタイミングである。流行型や施行のタイミング、製品によりばらつきはあるが、インフルエンザ迅速診断キットの感度は 62.3% (95%CI 57.9~66.6%)、特異度は 98.2% (CI 97.5~98.7%) とされている⁹⁾。発症からの経過時間は感度に大きく影響する¹⁰⁾。一般的にインフルエンザ迅速診断キットの検出に必要なウイルス量は、 $10^2 \sim 10^6$ pfu/テストに分布し、同じウイルス株でも製品によって 10 倍以上の差がみられる¹¹⁾。わが国では、インフルエンザに対する社会全体の認識が A/H1N1pdm の流行でさらに強いものとなり、保護者が発症直後にも迅速診断の希望をしてくるケースが多い。われわれの行ったアンケートによると、25%の者はインフルエンザを疑ったとき、全例に迅速診断をしている。流行状況・臨床的にインフルエンザと診断に至っても、学校・保育園・家人からの要望により検査を施行している者も多い。タイミングに関しては、発熱後 12 時間以上経過して使用する者が多いが、状況によっては発熱後 6 時間以内でも使用する者が 25%であった (図 2)。発症後すぐに受診するケースが多いわが国では、6 時間あるいは 12 時間経過以前の感度が低いことに注意して、迅速診断を実施する必要があるとともに、迅速診断実施を求めての不要な時間外救急受診抑制のためにも、迅速検査についての正確な情報提供を医療者から発信すべきである。加えて、救急診断キットの陽性反応的中率と陰性反応的中率は、検査前確率によって変わることを認識する

ことが大切とされ、また流行のピーク時には、陰性反応的中率は比較的低く、疑陰性に注意する必要がある¹⁰⁾。

III. 抗インフルエンザ薬について

治療に関して議論になったのは、1 歳未満の抗インフルエンザ薬の処方はどうするか、またハイリスク児の定義である。Sugaya ら¹²⁾は、A/H1N1pdm の際、ノイラミターゼ阻害薬の早期投与が日本の小児の死亡率が低かった理由かもしれないとしている。また、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) は、乳児のインフルエンザの有病率および死亡率が高いという結果があるので、A/H1N1pdm 感染のある乳児に対するオセルタミビルでの治療は有益かもしれないとした。しかし、オセルタミビルは 1 歳未満児での使用に関するライセンスはない。1 歳未満児の季節性インフルエンザに関するオセルタミビル治療の安全性データは厚生労働科学研究班によって行われ、乳児 737 例の報告では重篤な副作用の発生はなかったとしているが、安全性が確立されたわけではない。使用を検討するには安全性および使用量のデータが欠如していることを知りながら、副作用出現の有無を注意深く監視するべきである。日本小児科学会は、1 歳未満を含め、治療の有効性が危険性を上回ると判断された場合に、患者・両親の承諾の下、使用することは可能という提言を発表した¹³⁾。アンケートでは、1 歳未満の抗インフルエンザ薬の投与に対して、13%が全例投与、32%が投与しない、55%が家人の希望や重症例を考慮し症例に応じて投与するという結果であった (図 3)。1 歳以上については 32%の者が全

例投与するという結果であり、残りの68%は症例に応じて投与するという結果であった。一般的に、ノイラミターゼ阻害薬の治療により、有熱期間が1~2日間短縮する¹⁴⁾。A/H1N1pdm以降、各機関は、それまでの抗インフルエンザ薬の投与と適応の指針を大きく変更した(表2)。明らかな効果の一方で、H257Y変異による耐性化の影響も論じられている¹⁵⁾。インフルエンザハイリスク群である乳幼児を日々診療するわれわれ小児科医は、治療優先すべきさらなる小児のハイリスク群を認識する必要があると考えた。小児インフルエンザハイリ

スク群についてのアンケート調査では、基礎疾患に喘息・心疾患・悪性腫瘍疾患を有する児という順に回答が多かったが、ばらつきがみられた(図4)。季節性インフルエンザでは、肺炎になりやすいリスク群がCDCにより示され、2歳未満の小児、免疫抑制者、喘息、神経筋疾患、脳性麻痺の患者らが、小児医療に関連するハイリスク群に相当する。また米国からの報告によると、A/H1N1pdmの際、838人の小児患者がPICUに入室し、死亡率は8.9%であった。呼吸不全で人工呼吸管理を必要とした児は564人であり、何らかの基礎疾患を有していた患者は7割いたとされた¹⁶⁾。一方わが国では、人工呼吸を必要とした小児患者で、基礎疾患を有する患者の割合が低かったとしている。重症肺炎・ARDS例の既往歴に喘息を含めたアレルギー患者が多かったが、脳炎・脳症、および小児の死亡者の患者背景として、基礎疾患を有する者が有意に高いというデータはなかった。またこの際、日本、アメリカ、イギリス

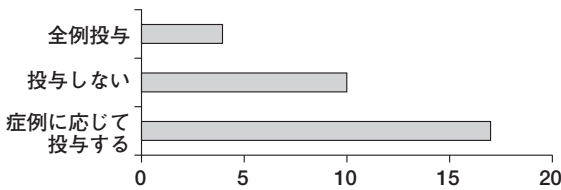


図3 1歳未満での抗インフルエンザ薬の使用はどうかされていますか？

表2 抗インフルエンザ薬の投与と適応の指針の比較

| WHO ガイドライン/ 抗インフルエンザ薬投与指針 | CDC ガイドライン/ 薬物治療指針 | 日本感染症学会提言 (新型インフルエンザ対策委員会・WG) |
|---|---|--|
| 「健康成人では抗ウイルス薬の投与は必ずしも (need to be) 必要でない」 2009年8月20日 | 「大部分の健康人においては抗ウイルス薬による治療は不要」 2009年10月8日 | |
| 「すべての患者にできるだけはやく、抗インフルエンザ薬を投与」 2010年2月 | 「リスクなしの軽症でも発症48時間以内なら抗ウイルス薬投与を考慮」 2010年1月28日 | 「全例でタミフルやリレンザにより早期から積極的に治療すべき」 2009年9月15日提言 |

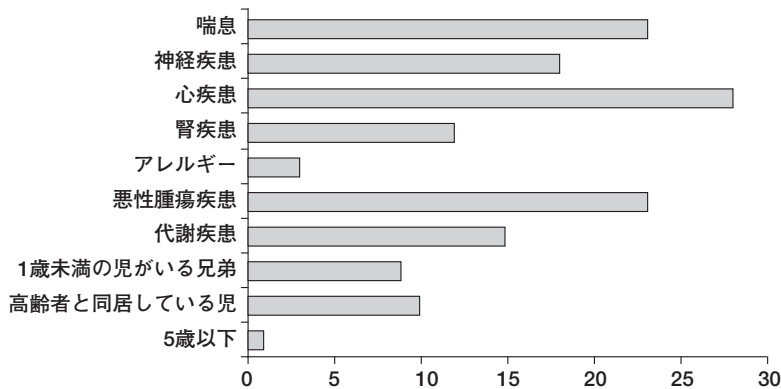


図4 インフルエンザの治療薬が限られている状況下であなたが治療優先すべきと考えられるハイリスク群を教えてください(複数回答可)

表 3 各国のハイリスクの定義

| 日本 (厚生労働省) | アメリカ (CDC) | イギリス (Health Protection Agency) |
|---|---|---|
| 慢性呼吸器疾患 慢性心疾患 糖尿病などの代謝性疾患 腎機能障害 ステロイド内服などによる 免疫機能不全 高齢者 妊婦 幼児 | 喘息 発達障害を含む神経障害 慢性肺疾患 心疾患 血液疾患 内分泌障害 腎疾患 肝疾患 代謝障害 免疫機能障害 長期のアスピリン治療を受けている 19 歳以下の者 65 歳以上の成人 5 歳未満の子ども (季節性インフルエンザの重篤な合併症のリスクは 2 歳未満の子どもで最も高くなる) | 慢性肺疾患 慢性心臓病 慢性腎臓病 慢性肝障害 慢性神経障害 免疫抑制状態 糖尿病 3 年以内に薬物治療歴のある 喘息患者 妊婦 65 歳以上の高齢者 5 歳未満の小児 |

にてそれぞれの機関が、ハイリスクについての見解を出した(表 3)。乳幼児を診療するわれわれ小児科医にとって、インフルエンザ診療における脳炎・脳症死亡者のハイリスク群の定義をも明確化できれば、大変ありがたいことである。現時点でそれらに関して論ずることは困難であり、今後の課題といえる。

IV. 感染拡大の予防対策について

感染の拡大予防の観点から、ここ数年で変化した出席停止期間についても議論を重ねた。抗ウイルス薬により解熱し、ウイルス排泄期間であるにもかかわらず早期に登校するケースが増えた。発症 5 日後に検出されるウイルスがほとんどいなかったという研究報告より、2009 年に定められた厚生労働省ガイドラインでは、出席停止期間が「発症後 5 日かつ解熱後 3 日」とされ、それを基に 2012 年 4 月 1 日文科科学省は、学校保健安全法施行規則で「発症した後 5 日を経過し、かつ解熱した後 2 日(幼稚園児については 3 日)を経過するまで」とした。また蓮井ら¹⁷⁾が、インフルエンザ流行期に学級の欠席率が 20%を超えた時点で 3 日間の学級閉鎖が有効であることを、初めて医学統計学的に提示した。適正な公衆衛生対応は、感染予防においてとても重要であると考えられた¹⁸⁾。

インフルエンザ診療においての問題点は、罹患頻度の多さ、症状の多様性、また、肺炎、筋炎、心筋炎、異常行動、脳炎・脳症など合併症が多いことである。各シーズンに流行する株やその病原体により特性も異なる。議論を進めていくなかでも、小児ハイリスク患者の定義、および乳児のワクチン有効率など、まだ見解がはっきりしていないこともあり、わが国での臨床研究の大切さが浮き彫りになった。A/H1N1pdm においての日本小児科学会インフルエンザ対策室の迅速な対応・情報・正確な指針は、臨床医にとって大いに助けとなった¹⁹⁾。このように小児の重症例の患者背景を把握するためにも、インフルエンザ脳炎・脳症・ARDS・重症肺炎および、インフルエンザ患者死亡例の症例検討、報告制度の簡略化、サーベイランスのさらなる徹底、連携が大切と思われた。

おわりに

アンケートの最後に、「インフルエンザ患者の死亡者・後遺症者を減らすのに最も大切にすべきだと思うこと(1つのみ選んでください)」と質問した。17 名がワクチン接種の徹底、6 名が搬送システムを含めた医療体制の構築、5 名が感染経路対策(マスク・手洗い、学校・施設の休業)、2 名が早期診断、早期治療、1 名が保護者の教育が一番大切という回答であった。

インフルエンザ診療に立ち向かうために重要なことは、われわれ各医療人が、日常診療のなかにおいても個々の目の前の患者に対して適切な評価を行いながら、患者教育を啓蒙し、情報を迅速に収集し、共有していくことである。常にチーム医療を心がけ、救急・搬送システムを含めた医療体制の構築を行っていくことが大切であるといえる。本セミナーで論点となった予防・診断・治療を常に進歩させ、小児におけるインフルエンザ死亡数を可能な限りゼロに近づけることを強く思い、今後のインフルエンザに立ち向かっていきたい。

謝辞：感染症から子どもを守りたい者が全国から集結した。各分野のエキスパートの講師陣の講義のみならず、同志とつながることができ、非常に濃厚なセミナーであった。参加者主体であり、本当に勉強になった。セミナーに参加できたことを心から嬉しく思い、参加者一同、運営にかかわってくださった皆様に感謝申し上げます。今後もこのセミナーが続くことを心から祈っています。

文 献

- 1) 一般社団法人日本ワクチン産業協会：ワクチンの基礎 2012, 2012, 98-99
- 2) Reichert TA, et al : The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344 : 889-896, 2001
- 3) Sugaya N, et al : Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. *Clin Infect Dis* 41 : 939-947, 2005
- 4) Nichol KL, et al : Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med* 357 : 1373-1381, 2007
- 5) Jefferson T, et al : Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children : systematic review. *Lancet* 365 : 773-780, 2005
- 6) 主任研究者 神谷 齊：乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究。「厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書」（平成 12～13 年度）。
- 7) Fujieda M, et al : Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 24 : 957-963, 2006
- 8) 永野拓紀子：インフルエンザワクチンの増量はなぜ。日本医事新報 24 : 14-17, 2007
- 9) Chartrand C, et al : Accuracy of rapid influenza diagnostic tests : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 156 : 500-511, 2012
- 10) 三田村敬子：インフルエンザウイルス。小児科 53 (4) : 405-415, 2012
- 11) 川上千春, 他：迅速診断キットの有用性。臨床と研究 83 : 1799-1806, 2006
- 12) Sugaya N, et al : Very low pandemic influenza A (1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan : Analysis of 1000 hospitalized children. *J Infect* 63 : 288-294, 2011
- 13) 日本小児科学会：新型インフルエンザにおける小児科診療に関する提言, 2009
- 14) Kawai N, et al : A comparison of the effectiveness of zanamivir and oseltamivir for the treatment of influenza A and B. *J Infect* 56 : 51-57, 2008
- 15) Kawai N, et al : Clinical effectiveness of oseltamivir for influenza A (H1N1) virus with H274Y neuraminidase mutation. *J Infect* 59 : 207-212, 2009
- 16) Randolph AG, et al : Critically ill children during the 2009-2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 128 : 1450-1458, 2011
- 17) 蓮井正樹, 他：インフルエンザ流行期における学級閉鎖の有効性。日小児会誌 113 : 939-944, 2009
- 18) 尾見 茂：新型インフルエンザ：公衆衛生学的観点から。日本公衆衛生雑誌 56 : 439-445, 2009
- 19) 日本小児科学会新型インフルエンザ対策室：新型インフルエンザ最近の動向