

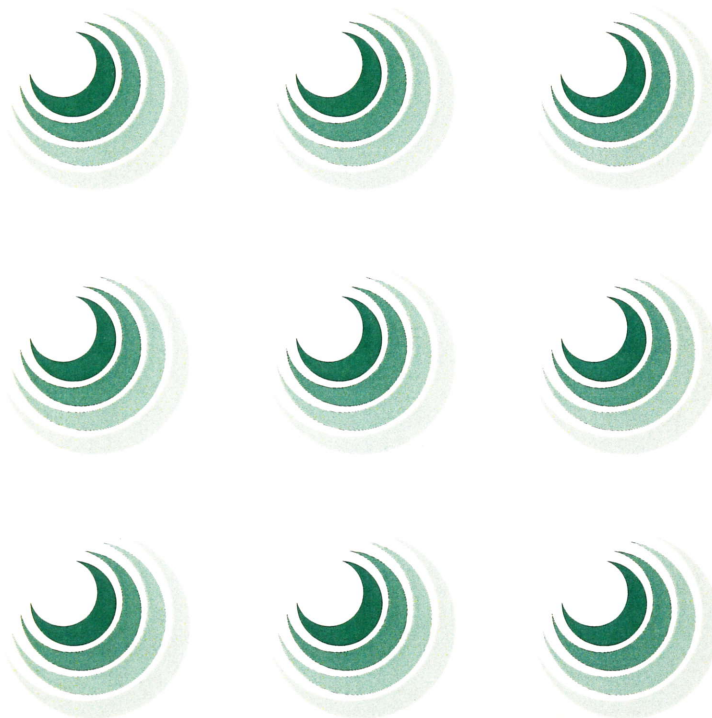
2010年版

米国予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告

# インフルエンザの予防と対策

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010

米国疾病管理センター (CDC)



監修：廣田 良夫／葛西 健

編集：小笹晃太郎／鷺尾 昌一／福島 若葉／大藤さところ

財団法人 日本公衆衛生協会

## 監修

廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授  
葛西 健 世界保健機関 (WHO) 西太平洋地域事務局健康危機管理部 部長

## 編集

小笹晃太郎 財団法人放射線影響研究所疫学部 部長  
鷺尾 昌一 聖マリア学院大学 教授  
福島 若葉 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師  
大藤さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師

## 訳者 (五十音順)

井手悠一郎 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
乾 未来 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
岩田 康一 名古屋市港保健所生活環境課 技師  
大浦 麻江 札幌医科大学医学部公衆衛生学 日本学術振興会特別研究員  
神谷 元 国立感染症研究所感染症情報センター 研究員  
熊谷 桂子 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
小林 真之 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
近藤 亨子 大阪市立大学大学院医学研究科 技術職員  
齋藤 朋子 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
高橋 真治 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
武知茉莉亜 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
出口 晃史 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
中田 恵子 大阪府立公衆衛生研究所 研究員  
中原 薫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
原 めぐみ 佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野 助教  
星 淑玲 筑波大学大学院人間総合科学研究科 研究員  
松井 大輔 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学 大学院生  
松永 一朗 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 特任講師  
麦谷 歩 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
山口 真也 霞ヶ浦医療センター小児科 診療部長  
余谷 暢之 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生  
渡邊 功 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学 大学院生

## アドバイザー

前田 章子 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 研究員  
加瀬 哲男 大阪府立公衆衛生研究所 課長  
鈴木 幹三 名古屋市緑保健所 所長

2010年版 米国予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告  
「インフルエンザの予防と対策」

Prevention and Control of Influenza with Vaccines

目 次

要旨	1	成人	36
はじめに	3	妊娠中の女性および新生児	36
方法	9	慢性疾患を有する人	37
勧告の主な変更点と更新点	13	免疫不全の人	37
背景と疫学	17	インフルエンザワクチン接種後の即時型 過敏反応	38
インフルエンザウイルスの生物学的特徴	19	3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) 接種後の眼症状および呼吸器症状	38
インフルエンザによる受診、入院、および死亡	20	3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) 接種後に眼症状や呼吸器症状を経験した 者に対する再接種	39
小児	21	3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) 接種の禁忌と慎重投与	40
成人	22	ギランバレー症候群 (GBS) と3価不活化 インフルエンザワクチン (TIV)	40
インフルエンザ対策の選択肢	23	ギランバレー症候群 (GBS) の既往を有する 患者への3価不活化インフルエンザワ クチン (TIV) 接種	41
インフルエンザワクチンの有効性と安全性	25	複数回用バイアル入り3価不活化インフル エンザワクチン (TIV) に含まれる保存剤 (チメロサルル)	41
インフルエンザワクチン有効性研究の評価	27	弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 投与量、投与方法と保管	42
インフルエンザワクチンの組成	27	弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) 接種に係るワクチンウイルスの排出、 伝播、安定性	42
不活化インフルエンザワクチン (TIV) と 弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 主な相違点	28	弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 免疫原性と有効性	43
ワクチン接種後の防御関連因子	28	健康小児	43
獲得免疫の持続期間	28	健康成人	44
3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) の 免疫原性と有効性	30	弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 有害事象	44
小児	30	2~18歳の健康小児	44
65歳未満の成人	32	50歳未満の成人	45
免疫不全の人	33	インフルエンザ関連合併症のハイリスク者	45
妊娠中の女性および新生児	33	2009A (H1N1) pdm単価ワクチンの安全性 モニタリング	46
65歳以上の高齢者	33	弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) と 3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) の	
2009A (H1N1) pdm不活化インフルエンザ ワクチンの免疫原性	34		
3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) の 用量、用法、保管	34		
3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) 接種後の有害事象	35		
小児	35		

有効性比較	46
接触者への伝播を抑制するためのワクチン効果	47
流行株とワクチン株の抗原性が異なる場合の ワクチン有効性	48
インフルエンザワクチン接種の費用対効果	49
ワクチン接種率の達成水準	50

**2010/11シーズンにおける3価不活化ワクチン  
(TIV) および弱毒生ワクチン (LAIV) の使用に  
関する勧告 55**

**特定集団に対するワクチン接種の根拠 59**

月齢6ヵ月～18歳の小児	61
インフルエンザ関連合併症のハイリスク者	62
インフルエンザ関連合併症のハイリスク者と の同居家族、あるいは彼らを世話する人	64
妊婦および産褥婦	66
授乳中の女性	66
旅行者	66
各年齢グループに対して勧告されているワクチン	67
インフルエンザワクチンと抗インフルエンザ ウイルス薬の使用	68
弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 使用に関する留意点	68
弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) の 接種を施行できる人	69
インフルエンザワクチンと他のワクチンの 同時投与	70

**ワクチン接種の実施と接種計画に関する勧告 71**

ワクチン接種後の有害事象のリスクに関する 議論	73
小児予防接種計画に関する情報	74
インフルエンザワクチン供給の留意点	74

インフルエンザワクチンの接種時期	74
予防接種勧告を実施するための方策	75
ヘルスケアの現場	75
通院中の患者を対象とする外来診療施設	76
一時的治療あるいは急性期治療を行っている 外来診療施設	76
急性期治療を行っている病院	76
高齢者施設など長期療養施設	77
ハイリスク者の在宅ケアを行っている 訪問看護師などによるワクチン接種	77
保健医療従事者へのワクチン接種	77
その他の場所や機会	77

**インフルエンザワクチンに関する研究と  
勧告の将来方向 79**

**季節性インフルエンザワクチンと動物由来の  
インフルエンザウイルス 83**

**抗ウイルス薬の使用に関する勧告 87**

**インフルエンザおよびサーベイランス  
に関する情報源 91**

**ワクチン有害事象報告システム (VAERS) 95**

**抗ウイルス薬投与後の有害事象  
の報告 (MedWatch) 99**

**国家ワクチン被害補償プログラム 103**

**特定集団におけるインフルエンザ感染対策  
の追加情報 107**

**参考文献 111**

98.3)であるのに対し、5歳未満児では92(10万人当たり0.4)であった<sup>(6)</sup>。2003/04シーズンに、小児の検査確定インフルエンザ関連死亡が153例報告されたが、このうち96人(63%)が5歳未満、61人(40%)が2歳未満であった。これら死亡例のうちで健康状態に関する情報が入手できた149人中100人(67%)は、当時予防接種の適応とされていた基礎疾患を有していなかった<sup>(68)</sup>。カリフォルニア州における2003/04と2004/05シーズンの調査では、18歳未満の小児で検査確定インフルエンザによって死亡した者の51%、集中治療室への入院が必要とされた者の40%が基礎疾患を有していなかった<sup>(69)</sup>。これらのデータが示すのは、小児の死亡は、インフルエンザ合併症のリスク因子を有するとより高率に起こるが、死亡の大部分は既知のハイリスク状態を有しない小児で生じているということである。

2004年以降、小児(18歳未満の者と定義)における検査確定インフルエンザ関連死亡は、国に報告されることになっている。米国疾患管理センター(CDC)に報告された18歳未満の小児の季節性インフルエンザ関連死亡は、47人(2004/05シーズン)から88人(2007/08シーズン)であった<sup>(70)</sup>。2009年4月から2010年3月までの間、米国でCDCに報告された小児の検査確定2009A(H1N1)pdmインフルエンザ関連死亡は300を超え、その大多数は1つ以上の基礎疾患を有していた。なお、同期間の死亡は1,000人を超えると推定されている<sup>(71)</sup>(CDC、未刊行データ、2010)。

インフルエンザウイルスと黄色ブドウ球菌、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)との同時感染による小児の死亡例が増加している<sup>(38, 72)</sup>。同時感染の重篤度は、インフルエンザウイルス単独感染と比較して高い<sup>(73)</sup>。この理由は不明であるが、MRSA株にはなんらかの病原性を有するグループがあり、その保有割合が一般集団の中で増加していることが影響しているのかもしれない<sup>(74, 75)</sup>。

## 成人

健康な若年成人は、5歳未満の小児、65歳以上の高齢者、妊婦や慢性疾患を有する者と比較した場合、季節性インフルエンザに罹患しても通常重篤化することはなく、入院することも稀である。

しかし、19~49歳の健康成人におけるインフルエンザ罹患は、外来受診と欠勤の重要な原因となる。インフルエンザの影響はシーズンによって大きく異なるため、健康な若年成人の発病率を推定するのは困難である。多くの研究では、発病率は年間2%~10%、1回のインフルエンザ罹患による労働損失は平均0.6~2.5日と推定されている<sup>(76-80)</sup>。ある経済分析結果によると、18~49歳の成人における季節性インフルエンザの影響は、インフルエンザ合併症のハイリスクとなる基礎疾患を有しない場合、年間平均件数でおよそ、罹患500万、外来受診240万、入院3万2千、死亡680と推定されている<sup>(78)</sup>。

65歳以上の高齢者では、より若年の年齢層に比べて、通常のインフルエンザシーズンの入院率が極めて高い。1996~2000年に収集された健康維持機構のデータを後ろ向きに解析したところ、インフルエンザシーズンにおけるインフルエンザ関連の入院リスクは、健康な65歳以上の高齢者では10万人あたりおよそ190である。一方、インフルエンザ関連合併症のハイリスクとなる基礎疾患を有する65歳以上の高齢者(予防接種の適応となる基礎疾患を1つ以上有する者)では10万人あたりおよそ560と推定されている。50~64歳の成人においても、基礎疾患を有する者では健康成人と比べて、インフルエンザシーズンにおける入院リスクが大きく増加する<sup>(44)</sup>。

インフルエンザは、例年冬季に観察される肺炎およびインフルエンザに関連する死亡増加の大きな要因である。1976~2001年の間に、65歳以上のインフルエンザ関連死亡数は年平均32,651(全年齢の関連死亡の90%)と推定されており、インフルエンザ関連の死亡は超高齢者で最も高い<sup>(6)</sup>。85歳以上の方がインフルエンザ関連疾患で死亡するリスクは、65~69歳の人に比べて16倍であった<sup>(6)</sup>。

2009年のパンデミックでは、通常のインフルエンザシーズンに比べて、65歳未満の成人、特に基礎疾患を有する50~64歳の成人において、インフルエンザ関連合併症のリスクが高かった<sup>(23, 81, 82)</sup>。2009/10シーズンにおける各年齢グループの入院率は、通常の季節性インフルエンザシーズンと異なる分布を示し、若年層で高く、65歳以上の高齢者では低かった(図1)。65歳未満の成人における入院率は、最近のインフルエンザシーズンの中で最

も高かった<sup>(26)</sup>。剖検例による研究では、侵襲性の細菌同時感染がある肺炎を約3分の1に認めた<sup>(83)</sup>。人工呼吸管理を要した重症成人患者の研究では、入院時の肺炎球菌性肺炎の存在が死亡に対する独立したリスク因子であった<sup>(84)</sup>。また、複数の研究において、肥満 (BMI $\geq$ 30)、特に重度の肥満 (BMI $\geq$ 40) は、入院と死亡に対するリスク因子であることが明らかになった<sup>(23, 24, 81, 85, 86)</sup>。肥満が、2009 A (H1N1) pdm ウイルス類似株に特異的なリスク因子であるのか、あるいは、他のインフルエンザウイルスによる関連合併症に対しても、これまで認識されていなかったリスク因子であるのかを結論付けるには、更なる研究が必要である。2009年のパンデミックに関するその他の疫学的特徴は、成人におけるインフルエンザ関連合併症のリスクが人種や民族で異なることである。例えば、黒人で入院率が高く、また、国内のアメリカインディアンやアラスカ先住民、および他国の先住民でも死亡数が極めて多い<sup>(87-91)</sup>。これには、当該集団における基礎疾患の有病率の高さや医療サービスの格差が一因となっているかもしれない<sup>(92, 95)</sup>。

HIV感染者では、インフルエンザの症状が遷延したり、重症度が増大したりする<sup>(94-98)</sup>。テネシー州のメディケイド (医療扶助) 受給者で15~64歳の女性を対象に行った後ろ向き研究では、HIV感染者が心肺疾患で入院する寄与危険は、インフルエンザ流行の前後の期間に比べてインフルエンザ流行期の方が大きい。入院のリスクは、HIV感染女性の方が、他の基礎疾患を有する女性よりも高い<sup>(99)</sup>。別の研究による推計では、インフルエンザ関連の死亡リスクは、AIDS患者では10万人当たり94~146にものぼる。これに比べて一般人の場合、25~54歳では10万人当たり0.9~1.0、65歳以上では64~70である<sup>(100)</sup>。

妊婦におけるインフルエンザ関連の超過死亡が、1918~1919年、1957~1958年、および2009~2010年のパンデミック時に観察されている<sup>(48, 101-106)</sup>。2009~2010年のパンデミック時は、産褥期 (出産後2週間以内) にも重篤な感染を認めている<sup>(48, 107, 108)</sup>。症例報告や多くの疫学研究も、妊娠によって季節性インフルエンザ関連合併症のリスクが増大することを示している<sup>(109-114)</sup>。妊娠に対するインフルエンザの影響を評価した研究の多くは、呼吸器疾患による超過入院がインフルエンザシー

ズン中どのように変化するかを測定したものであり、検査確定インフルエンザによる入院を評価したものではない。妊婦は妊娠していない女性と比べて、インフルエンザシーズンに呼吸器疾患で受診する回数が増加する<sup>(115)</sup>。インフルエンザシーズンに呼吸器疾患で入院した妊婦は、呼吸器疾患以外で入院した妊婦に比べて、入院期間が遷延する。妊婦の呼吸器疾患による入院率は、インフルエンザシーズンには通常期の2倍であった<sup>(116)</sup>。1990~2002年にノバスコシアで実施された後ろ向きコホート研究では、約134,000人の妊婦について、同一人の診療録データを妊娠中と妊娠前1年間で比較している。妊娠期間中には呼吸器疾患によって0.4%が入院し、25%が受診していた。インフルエンザシーズンにおける妊娠第3三半期【訳者注：妊娠28週0日~分娩】の妊婦の入院率は、妊娠する前年のインフルエンザシーズンにおける入院率の5倍であり、インフルエンザ非流行期における入院率の2倍以上であった。妊娠第3三半期の超過入院は、基礎疾患を有する妊婦では10万人当たり1,210、基礎疾患のない妊婦では68と報告されている<sup>(117)</sup>。呼吸器症状で入院した妊婦に周産期異常や分娩合併症の増加はないという報告もあるが<sup>(118)</sup>、胎児切迫仮死、早期分娩、帝王切開といった分娩合併症が増加したという報告もある。しかしながら、妊娠中に検査確定インフルエンザに罹患した女性から生まれた児が、罹患しなかった女性から生まれた児と比べて、低出生時体重、先天異常、およびアプガースコア低値の頻度が高いといったことは認められていない<sup>(109, 119)</sup>。

2009年のパンデミック期に実施された症例集積研究では、集中治療室に入院した妊婦280人中、56人の死亡が報告された<sup>(120)</sup>。そのうち36人(64%)は、第3三半期の妊婦であった。症状発現から5日以降に治療を受けた妊婦は、2日以内に治療を受けた妊婦に比べて、集中治療室に入院する割合が高かった (それぞれ、57%と9%; 相対危険: 6.0、95%信頼区間: 3.5-10.6)<sup>(120)</sup>。

## インフルエンザ対策の選択肢

インフルエンザを予防する最も有効な方法は、毎年のワクチン接種である。従って、インフルエ

分でない、と結論付けている<sup>(198)</sup>。しかし、慢性閉塞性肺疾患患者における効果を検討したメタアナリシスでは、ワクチン接種の有益性を確認している<sup>(199)</sup>。

## 免疫不全の人

HIV感染者においても、AIDS関連症状がないかあるいはごく軽い者であれば、TIVの接種によりインフルエンザに対して十分量の抗体が産生される<sup>(200-202)</sup>。症状が進行してCD4陽性Tリンパ球数が低値となったHIV感染者では、TIVは防御レベルの抗体を誘導しないようである<sup>(202, 203)</sup>。このような患者ではワクチンを2回接種しても良好な免疫応答は得られない<sup>(203, 204)</sup>。CD4陽性Tリンパ球数が平均400/mm<sup>3</sup>を示すHIV感染者を対象とした無作為化プラシボ対照試験において、TIVは有症状の検査確定インフルエンザ感染に対し強い予防効果を示した。なお、この研究にはCD4陽性Tリンパ球数が200/mm<sup>3</sup>未満のHIV感染者が少数ながら含まれている<sup>(204)</sup>。HIV感染者における非無作為化研究では、CD4陽性Tリンパ球数が100/mm<sup>3</sup>を超え、HIV type-1ウイルスが30,000copy/mL未満の者で、インフルエンザワクチンは最も有効であった<sup>(95)</sup>。

複数の小規模研究によると、実質臓器移植を受けた患者で観察される免疫原性は、移植の種類によって異なる。腎臓または心臓移植を受けた患者では、防御レベルの血清抗体価上昇を認めた者の割合は健康人と同じか、わずかに少なかった<sup>(205-207)</sup>。一方、肝臓移植を受けた患者を対象とした研究では、インフルエンザワクチンに対する免疫応答は低下を示し<sup>(208-210)</sup>、特に移植手術後4ヵ月以内にワクチンを接種した場合に顕著であった<sup>(208)</sup>。

## 妊娠中の女性および新生児

妊婦は、ワクチン接種により防御レベルの抗インフルエンザ抗体を獲得する<sup>(211, 212)</sup>。接種を受けた女性から児へと抗インフルエンザ抗体の受動的移行が生じて、予防効果をもたらす可能性が報告されている<sup>(211, 213-216)</sup>。バングラデシュで行われた無作為化比較試験では、妊娠第3三半期の妊婦に対するワクチン接種により、妊婦の有熱性呼吸器疾患が29%減少し、児においても生後6ヵ月間の

有熱性呼吸器疾患が36%減少した。さらに、ワクチン接種を受けた女性から生まれた児において、生後6ヵ月間の検査確定インフルエンザが63%減少した<sup>(217)</sup>。なお、この試験に参加した女性は総て、児を母乳で育てていた（平均期間：14週）。しかし、1997～2002年に診療録データを用いて実施された後ろ向き研究では、接種を受けた妊婦またはその児において、インフルエンザ様疾患（ILI）の減少は観察されていない<sup>(218)</sup>。1995～2001年に実施された他の研究では、乳児の呼吸器疾患による受診について、明確な減少を認めなかった<sup>(219)</sup>。

## 65歳以上の高齢者

ある前向きコホート研究では、65歳以上の入院患者、あるいは18～64歳で1つ以上の慢性疾患を有する入院患者における免疫原性は、外来患者の免疫原性と同様であった<sup>(220)</sup>。65歳以上の高齢者を対象とした3つの研究によると、高用量製剤で誘導されるHI抗体価は、標準用量製剤と比較してはるかに高い<sup>(221-223)</sup>。ある研究では、65歳以上の高齢者を対象に、1ドース当たり標準用量の4倍となるHA抗原（180mcg [各株あたり60mcg]）を含むTIV製剤（Fluzone High-Dose、sanofi pasteur社）を接種している。その結果、インフルエンザA（H1N1）抗原およびA（H3N2）抗原に対しては、あらかじめ定義した優位性の基準（幾何平均HI抗体価の比について両側検定による信頼区間の下限値が1.5を超えること、かつ、HI抗体価が4倍上昇した人の割合の差が10%を超えること）を満たした<sup>(222, 224)</sup>。また、インフルエンザB抗原については、あらかじめ定義した基準でみると、標準用量のワクチン製剤（Fluzone、sanofi pasteur社）に対して非劣性を示した<sup>(222)</sup>。

60歳以上の地域在住高齢者を対象とした唯一の無作為化比較試験では、ワクチン株と流行株が良好に合致したシーズンの検査確定インフルエンザに対するワクチンの有効率は58%（95%信頼区間：26%～77%）であった<sup>(225)</sup>。この試験から得られた情報を別途まとめた論文によると、70歳以上における有効率は57%（95%信頼区間：-36%～87%）であり、この結果は70歳未満における有効率と同程度であった。しかし、70歳以上といっても、この研究の参加者中に75歳を超える者はわずかであ

季節性ワクチンおよびパンデミックワクチンを含め、CSL Biotherapies社がこれまでに製造してきた他のインフルエンザワクチンについては、米国でもオーストラリアでも小児における熱性痙攣のリスク上昇を認めていない。2010年7月現在、このCSL Biotherapies社製南半球用ワクチンの接種を受けた若年小児で、有熱性反応の頻度が上昇した原因は特定されていない<sup>(252)</sup>。ACIPは、オーストラリアで実施されている安全性調査を引き続きモニターするとともに、CSL Biotherapies社製の北半球用3価不活化ワクチンAfluriaの使用について、2010年後半に更なる指針を提示するであろう【訳者注：2010年8月13日、本勧告に関する更新が発表され、Afluriaは月齢6ヵ月～8歳の小児には使用しないことが勧告された。詳細は、「米国の2010/11シーズンにおける、CSL社の季節性インフルエンザワクチン（Afluria）使用に関する勧告」参照】。ワクチン接種を実施する者は、CDC (<http://www.cdc.gov/flu>)、およびFDA (<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/default.htm>)が提供する、CSL社製ワクチンの使用に関する最新情報を参照すべきである。

## 成人

成人におけるプラシボ対照研究で、最も高頻度に現れる副反応は接種部位の疼痛であり、これは2日以内に消退する（接種者の10%～64%に生じる）<sup>(253, 254)</sup>。この局所反応は一般に軽度で、日常生活に影響することはまれである。高齢者と健康な若年成人を対象としたプラシボ対照研究では、TIV接種群の方がプラシボ投与群に比べて全身症状（発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛など）の発現頻度が高いという所見は観察されていない<sup>(77, 198, 253-255)</sup>。ある前向きコホート研究によると、1つ以上の慢性疾患を有する65歳以上あるいは18～64歳の入院患者において、有害事象の発生頻度は外来患者と同程度であった<sup>(220)</sup>。2年連続してワクチン接種を受けた成人では、ワクチン接種後の副反応の頻度は2年目には低下を示した<sup>(256)</sup>。複数の臨床試験では、TIV接種後に起こる重篤な有害事象（SAEs）は1%未満であった。1990～2005年にVAERSに報告された有害事象のうち、18歳以上の成人を対象とした解析結果によると、最も頻度が高かったの

は接種部位の局所反応、疼痛、発熱、筋肉痛、頭痛であり、安全性に関する新たな懸念は認めなかった。成人では、TIV接種に関連したVAERS報告例のうち、14%が重篤な有害事象に分類されたが、これはVAERS全報告例に占める重篤な有害事象の割合と同様であった。成人における報告例のうち、TIV接種後の重篤な有害事象として最も頻度が高いのはGBSであった<sup>(257)</sup>。TIV接種とGBSの関連の可能性については現在も調査中である（「ギランバレー症候群（GBS）と3価不活化インフルエンザワクチン（TIV）」参照）。ワクチン安全性データリンク（VSD）を用いて成人4,773,956人を対象に解析した結果、あらかじめ定義した有害事象がTIV接種後に発現するリスクは上昇を示さなかった<sup>(249)</sup>。

HA抗原180mcg含有ワクチン（Fluzone High-Dose、sanofi pasteur社）については、当初、接種部位の局所反応や全身性の有害事象が懸念されたが、65歳以上の高齢者における発現頻度は、標準用量である45mcg含有ワクチン（Fluzone、sanofi pasteur社）より高いものの、一般に軽度で一過性であった。最も大規模な研究によると、接種部位の疼痛を報告した者は、Fluzone High-Dose接種者で2,572人中915人（36%）、Fluzone接種者で1,260人中306人（24%）であった。疼痛は軽度で、3日以内に消失するものがほとんどであった。Fluzone High-Dose接種者の1.1%が中等度から重度の発熱を報告しており、これは、Fluzone接種者で全身性の有害事象を報告した者が0.3%であったことと比べると、はるかに高い数値であった<sup>(222)</sup>。6ヵ月間の追跡期間中に重篤な有害事象を報告した者は、Fluzone High-Dose接種者で6%、Fluzone接種者で7%であった<sup>(222)</sup>。

## 妊娠中の女性および新生児

米国食品薬品庁（FDA）は、インフルエンザワクチンのうちFluLaval、Fluarix（GlaxoSmithKline Biologicals社）、およびAgrimflu（Novartis Vaccines and Diagnostics Limited社）を「妊娠カテゴリーB」の薬剤に分類しており、これは動物生殖試験で胎児へのリスクは観察されていないものの、妊婦での比較研究が実施されていないことを示している。その他のインフルエンザワクチンは、すべて「妊



「妊娠カテゴリーC」に分類されており、十分な動物生殖試験が行われていない。インフルエンザワクチンに関する既存データでは、妊婦に接種した場合に胎児毒性を示したものはなく、認可されたTIV製剤であれば妊婦への接種に使用して差し支えない【訳者注：本パラグラフの最初からここまで、後日の訂正記事に基づいた訳文である(MMWR 2010; 59(31): 993)】。

妊娠中にTIV接種を受けた妊婦約2,000人の調査でも、胎児の有害事象や乳幼児期の有害事象を認めていない<sup>(258)</sup>。分娩前6ヵ月以内にTIV接種を受けた妊婦252人についてのマッチド・ケースコントロール研究では、妊婦に接種後の有害事象を認めず、非接種の妊婦826人と比べても妊娠の転帰に差を認めなかった<sup>(212)</sup>。2000～2003年の間に、推定200万人の妊婦がワクチン接種を受けているが、この間VAERSに報告されたTIV接種後の妊婦関連事例は、接種部位の局所反応9件と全身反応(発熱、頭痛、筋肉痛など)8件を含めてわずか20件に過ぎない。また、3件の流産が報告されたが、ワクチン接種との因果関係は不明である<sup>(259)</sup>。同様の結果が、複数の小規模研究でも報告されている<sup>(211, 213, 260)</sup>。TIVの安全性データに関する最近の国際的レビューでは、胎児毒性を示唆する根拠はないとしている<sup>(261)</sup>。妊婦を対象にバングラデシュで行われた小規模の無作為化比較試験では、TIV接種群の有害事象発生率は、肺炎球菌ワクチン接種群と同様であり、いずれの群においても重篤な有害事象は認めていない<sup>(217)</sup>。

## 慢性疾患を有する人

喘息の小児や成人を対象とした無作為化クロスオーバー試験では、小児でも成人でも、ワクチン接種による喘息の増悪を認めていない<sup>(262)</sup>。また別の2つの研究でも、喘息小児<sup>(177)</sup>あるいは成人<sup>(195)</sup>へのワクチン接種で喘鳴の増加を認めていない。月齢9ヵ月～18歳の喘息児を対象とした研究では、20%～28%に接種部位の疼痛と腫脹を認め<sup>(167)</sup>、月齢6ヵ月～4歳児の慢性心肺疾患を有する小児を対象とした研究では、23%に接種部位の局所反応を認めている<sup>(153)</sup>。喘息の成人および小児1,952人を対象とした無作為化盲検クロスオーバー試験では、TIV接種群(25%)でプラシボ群(21%)より高頻

度に認めたのは、自己申告による「身体の痛み」だけであった<sup>(262)</sup>。しかし、月齢6ヵ月～6歳のハイリスク小児53人、あるいは3～12歳の健康小児305人を対象としたTIVのプラシボ対照試験では、接種部位の局所反応に差を認めていない<sup>(157)</sup>。

その他、ハイリスク状態を有する小児に関して、月齢6ヵ月～3歳の小児52人を対象とした研究では、発熱を27%に、いらいらする興奮性(irritability)と不眠を25%に認めており<sup>(153)</sup>、また月齢6～18ヵ月の小児33人を対象とした研究では、ワクチン接種後に1人がいらいらする興奮性を、1人が発熱と痙攣を起こしている<sup>(263)</sup>。これらの研究では、プラシボとの比較は行われていない。

## 免疫不全の人

HIV感染者におけるTIVの安全性データは少ない。しかし、ワクチン接種がHIV感染または免疫能に対して臨床的に重大な影響を及ぼすという根拠は示されていない。ある研究では、1人のHIV感染者において、インフルエンザウイルス感染後にHIV RNA(ribonucleic acid)レベルの一過性(2～4週)上昇を認めている<sup>(264)</sup>。HIV感染者についての複数の研究では、ワクチン接種後に、血漿中または末梢血単核球細胞内で、HIV-1複製の一過性の増加を認めている<sup>(202, 265)</sup>。しかし、最近のより上質なデザインのもとに行われた研究では、HIVの複製に大幅な増加は認めていない<sup>(266-269)</sup>。HIV感染者がインフルエンザワクチン接種を受けた場合、非接種のHIV感染者に比べて、CD4陽性Tリンパ球数が減少してHIV感染の病状が進行するといった所見はこれまで報告されていない<sup>(202, 270)</sup>。インフルエンザウイルスの自然感染やインフルエンザワクチン接種が、HIV RNAレベルの上昇に対する抗レトロウイルス治療薬の効果にどのような影響を及ぼすかについては、わずかな情報しかない<sup>(94, 271)</sup>。

HIV感染以外で免疫不全状態にある人の安全性データも同様に少ない。小規模な研究ではあるが、腎移植<sup>(205, 206)</sup>、心移植<sup>(207)</sup>、もしくは肝移植<sup>(208)</sup>を受けた者へのワクチン接種は、移植臓器の機能や拒絶反応に影響を及ぼしていない。

諮問委員会（ACIP）と院内感染対策実施諮問委員会（HICPAC）は、合同で以下の勧告を出した。重度の免疫抑制状態にある者（造血幹細胞移植を受けた患者など）が、保護的环境下（通常、廊下と比べて陽圧で、高機能の空気ろ過装置を備え、絶えず空気が還流している特別な医療区域として明確に定められている）でのケアを必要としている期間は、当該患者と濃厚に接触する家族や保健医療従事者などへの接種には、3価不活化ワクチン（TIV）を使用すべきである<sup>(437, 466)</sup>。ACIP/HICPAC合同勧告によると、理論上のワクチンウイルス伝播を減らすため、弱毒生インフルエンザワクチン（LAIV）の接種を受けた保健医療従事者は、接種後7日間、保護的環境が必要な重度の免疫抑制状態にある患者のケアを控えるべきである。また、病院訪問者がLAIVを受けていた場合も、接種後7日間は、保護的环境下にいる重度の免疫抑制状態の患者との接触を控えるべきである。しかし、重度でない免疫抑制状態にある患者への訪問を制限する必要はない。医療従事者を含め、2～49歳の妊娠していない健康な者が、免疫抑制の程度が軽い者（HIV感染者のような慢性的な免疫不全状態にある者、副腎皮質ステロイド治療または化学療法を受けている者、新生児集中治療室のような保護的環境以外の病院区域で治療を受けている者、など）と濃厚に接触する場合は、TIVまたはLAIVのいずれの接種を受けてもよい。

重度の免疫不全患者と濃厚接触する医療従事者などに対して、LAIVの使用を避ける根拠は、ワクチンウイルスがそのような患者に伝播するかもしれないという理論上のリスクに基づいている。しかし、ヘルスケア現場において、つい最近LAIVの接種を受けた者から免疫不全者へワクチンウイルスが伝播したという事例は、これまで報告されていない。なお、LAIV中のウイルスは、温度感受性を持つ、弱毒化されたウイルスである。従って、HIVに感染している免疫不全者<sup>(336)</sup>や、がん治療中の小児<sup>(467)</sup>にLAIVを接種しても、あるいは動物実験でデキサメサゾンやシタラピン処理により免疫不全状態を示すフェレット<sup>(468)</sup>にLAIVを接種しても、病気を引き起こすことはない。保護的環境を要する重度の免疫不全患者が入院していない一般のヘルスケア現場で、LAIVに含まれる弱毒生ウイルスが伝播するかもしれないという理論

上のリスクを懸念するあまり、TIVを優先して使用することには正当な理由がない。2004年にLAIVが認可されて以降、ヘルスケア現場でワクチンウイルスが伝播したという証拠が示されていないことから、重度の免疫不全者と濃厚接触する者へのLAIV投与を解禁するヘルスケア施設がでてくるかもしれない。

### 妊婦および産褥婦

妊婦へのワクチン接種は、妊婦や新生児をインフルエンザから守る。これまで、米国産婦人科学会と米国家庭医学会も、総ての妊婦に対する慣例的なワクチン接種を勧告してきた<sup>(469)</sup>。産褥婦もインフルエンザ関連合併症のリスクを有するので、ワクチン接種を受けるべきである<sup>(108)</sup>。妊婦と産褥婦を含め、勧告接種のいずれの集団に対しても、保存剤としてチメロサルを含まないTIVをあえて選択する必要はない（「複数回用バイアル入り3価不活化インフルエンザワクチン（TIV）に含まれる保存剤（チメロサル）」参照）。妊婦へのLAIVの使用は認可されていないが、産褥婦はLAIVとTIVのどちらの接種を受けてもよい。妊婦や産褥婦は、最近LAIVの接種を受けた人との接触を避ける必要はない。

### 授乳中の女性

授乳しているからといってワクチンに対する免疫応答に不利な影響はなく、ワクチン接種の禁忌ともならない<sup>(246)</sup>。授乳中の女性は、他の疾患のために禁忌とならない限り、TIVかLAIVのどちらの接種を受けてもよい。バングラデシュで実施された無作為化比較試験によると、妊娠中にワクチン接種を受けた妊婦から生まれた乳児は、検査確定インフルエンザのリスクが低かった。しかし、インフルエンザ予防に関して、妊娠中の母親から獲得した移行抗体による効果と、出生後の授乳による効果を比較した検討は行われていない<sup>(217)</sup>。

### 旅行者

旅行中にインフルエンザに曝露されるリスクは、時期と目的地によって異なる。南半球の温帯地方