

血液透析患者のインフルエンザ対策

前田貞亮 村上辰和嘉 東海林里御 大崎 敦

前田記念腎研究所

key words : インフルエンザ, ワクチン, HI 抗体価, ノイラミニダーゼ阻害薬, 感染情報

要 旨

透析患者はインフルエンザ (Flu) 感染については、ハイリスク患者である。特に高齢者が多くなり、感染症死の比率が高くなり、75 歳以上の感染症死の割合は 19.7% である。また、血液透析患者は限られた空間で多人数が同時に治療を受けるので、感染症対策は重要である。その対策の第一はワクチン接種である。2003, 2004 年における当施設の HD 患者 230 名に Flu ワクチンを投与し、1 年間の抗体価の推移を見た結果、感染症に対し安全とされる HI 価 40 以上の割合は、H1N1 では 1 年まで 55.7%, H3N2 では 91.6% である。B 型は 3 カ月迄は 31.6% だが 6 カ月以後は 11% と低くなる。治療ならびに予防にはノイラミニダーゼ阻害薬の早期投与は有効であり、また Flu の発生情報に常に留意することが必要である。

はじめに

インフルエンザ (以下 Flu) は、衆知の通りかつては流行性感冒 (いわゆる流感) といわれた急性の呼吸器感染症である。多くの血液透析 (以下 HD) 施設では、患者は密室内における治療となる。また、施設間で異なるとはいえ、ベッド間隔も狭い所が多い。ひと度 Flu 患者が発生すると、大変憂慮すべき状況となる。以下、その対策について、筆者の最近のワクチン接種をした成績を含めて解説する。

1 インフルエンザの発症と時期^{1~3)}

Flu はインフルエンザウイルス (Flu-V) によって起こり、感染後 1~5 日の短い潜伏期間を経て、急激な高熱で発症し、頭痛、筋肉痛、関節痛、全身倦怠などの全身症状を主症状とし、同時かあるいは少し遅れて、咽頭痛、咳などの呼吸器症状を伴う。発熱の程度はまれに微熱か中等度のものもあり、また肺炎を合併して重症化する例 (特に高齢者)、近年は小児で脳症を発症する例が報告されている。

Flu の流行時期は世界各地で異なるが、温帯地域、特に日本では例年 11 月下旬から 12 月上旬に始まり、毎年 1~3 月にピークに達し、4~5 月にかけて減少していくというパターンを示す。流行による罹患者数は幼児、学童に多いが、死亡者数は高齢者群に多い²⁾。

2 病原 (インフルエンザウイルス) と感染・流行^{4, 5)}

Flu-V はオルソミクソウイルス科に属する直径 80~120 nm の球状のウイルス¹⁾で、ヒトに感染する Flu-V は現在 A, B, C の三つの型に分かれる。そのうち主たるものは A, B 型であるが、A 型は表面に存在する糖蛋白であるヘムアグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の抗原性により、H1~H15 と N1~N9 の組み合わせによる多数の亜型に分類される。現在、ヒトに感染するのは H1N1, H2N2, H3N2 の三つであり、毎年少しずつ変異 (連続変異, 小変異) し

表1 わが国の透析患者における感染症死と75歳以上の患者の推移

年度	死亡者総数	感染症死	75歳以上の死亡者数	感染症死中の75歳以上の数	75歳以上死者中の感染症死の比率(%)
1992	10,818	1,237 (11.4)	2,954 (27.3)	335 (27.0)	11.4
1993	11,404	1,390 (12.2)	3,197 (28.0)	395 (28.4)	12.4
1994	12,179	1,542 (12.7)	3,497 (28.7)	478 (31.0)	13.7
1995	13,336	1,844 (13.8)	4,066 (30.5)	627 (34.0)	15.4
1996	14,118	2,066 (14.6)	4,329 (30.7)	688 (33.3)	15.9
1997	14,858	2,218 (14.9)	4,845 (32.6)	824 (37.2)	17.0
1998	15,066	2,262 (15.0)	5,091 (33.8)	856 (37.8)	16.8
1999	15,893	2,593 (16.3)	5,530 (34.8)	1,037 (40.0)	18.8
2000	16,516	2,753 (16.7)	6,133 (37.1)	1,081 (39.3)	17.6
2001	18,051	2,951 (16.3)	7,210 (39.9)	1,272 (43.1)	17.6
2002	18,637	2,972 (15.9)	7,173 (38.5)	1,348 (45.4)	18.8
2003	19,899	3,680 (18.5)	8,593 (43.2)	1,691 (46.0)	19.7

()内は%

年齢記載なしを除いてある

(1993~2004年迄の日本透析医学会資料より著者改変編集)

て広汎な流行を起こす。B型も毎年の流行に係わるが、散発的あるいは地域的な流行に留まることが多い。C型は散発例や小地域でみられる。

A型ウイルスはヒトを含むほかの哺乳類や鳥類に広く分布している。特に水禽類のうち、カモはFlu-Vの起源とも考えられ、現在知られているすべてのA型Flu-Vを保有している。このFlu-Vが突然人間界に侵入する。カモからブタに感染すると新型ウイルスを生じ(不連続異変, 大異変)たり、またヒトにも感染するようになり、パンデミック(pandemie(独), pandemic(英))を起こす。

20世紀のパンデミックは1918年のスペインカゼ、1957年のアジアカゼ、1968年の香港カゼなどである^{4,5)}。昨年の鳥Fluの飛来(七草, なづな, 唐土の鳥が、日本の国に、渡らぬさきに……と、正月の七草粥のために、七草を刻む拍子歌を思い出させる)、発生と合わせて将来の大流行が懸念される。高病原性鳥Fluについては最後に少し触れる。

ヒトのFluの感染経路は感染した患者からの呼吸器飛沫の吸引や接触(飛沫感染, 接触感染)により感染する。透析施設や老人施設など、閉鎖空間などの環境では強い飛沫感染が重要な鍵となる。

流行時期では、Flu肺炎死亡が倍増する。透析患者では、透析医学会の統計調査より見て、感染症死の割合が年々増加し、高齢者で著しい(表1)ことをみてもFlu感染防御および治療は、一般住民に比し、高齢化の進む透析領域では特に重要である。

3 インフルエンザの診断

Fluの診断の四つのポイントを示す。

- ① Flu症状, 特に典型的なもの, つまり急激な高度の発熱, 頭痛, 腰痛, 筋肉痛(四肢痛), 全身倦怠などの全身症状が現れ, これと同時に, やや遅れて鼻汁, 咽頭痛, 咳嗽などの上気道の呼吸器症状が現れる。発熱は1~2病日に38~39°Cに達する。
- ② Fluの流行の状況を把握して, Fluの疑いをもって対処することが必要である(後述)。
- ③ Fluの迅速診断キットを用いる。患者の鼻腔拭い液, 鼻腔吸引液, 咽頭拭い液などを用いて, 迅速診断キットを用いることにより⁶⁾, 15分前後で診断が確実にできることが可能となった。

さらにこの検体(綿棒など)は, 同時に細胞培養液, または滅菌ブイヨンに浸したチューブ内で洗い落とし, -80°Cに保存するか, 細胞または発育鶏卵に接種することでFlu-Vウイルス⁷⁾を分離する。

表2に迅速診断用の最も新しいキットを一括して示す。この表の一番右のものはFluである診断は出来るが, A型B型の鑑別は出来ない。米国で発売されたもので, 米国ではABの区別をしなくてもよいという考え方が多いからである。

- ④ さらに患者からペア血清を採取し, 抗体価の測定を行う。方法として診断時および同後期(2~3週間後)に, 再び採取したペア血清によって, 赤血球凝集抑制試験や補体結合反応により, 抗体価の上昇

表2 インフルエンザ迅速診断キット一覧

										(発売年月順)
製品名	Quick Vue ラピッドSP influ	スタックマーク インフルエンザ A/B	クイック チェイサー Flu A, B	ラピッドテスト FLU II	ポクテム インフルエンザ A/B	エスプライン インフルエンザ A & B-N	クイック S-インフル A・B「生研」	キャリア Flu A, B	ディレクティジェン Flu A+B	ラピッドビュー インフルエンザ A/B
販売元	住友製薬バイオメ ディカル	カイノス	ミズホメディー	第一化学薬品	三共/シンス メックス	富士レリオ	デンカ生研	日本ベクトン・デ イッキンソン	日本ベクトン・デ イッキンソン	住友製薬バイオメ ディカル
製造元	QUIDEL	ニチレイ	ミズホメディー	第一化学薬品	国際試薬	富士レリオ	デンカ生研	タウンズ	ベクトン・ディ ッキンソン	QUIDEL
発売年月日	2005年1月5日	2004年11月5日	2004年10月18日	2004年10月1日	2004年10月1日	2004年9月24日	2004年9月15日	2002年9月27日	2002年9月27日	2001年10月19日
測定原理	イムノクロマトグ ラフ法	イムノクロマトグ ラフ法	イムノクロマトグ ラフ法	イムノクロマトグ ラフ法	イムノクロマトグ ラフ法	イムノクロマトグ ラフ法	金コロイド凝集法	イムノクロマトグ ラフ法	EIA法	イムノクロマトグ ラフ法
A型及びB型										
検出 ウイルス型	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
検査 体	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
所要時間	10分	15分	15分	5~15分	20分	15分	15分	15分	15分	10分
判定	ライン表示	ライン表示	ライン表示	ライン表示	ライン表示	ライン表示	マーク表示	ライン表示	マーク表示	ライン表示
包装	25テスト用 新発売	10テスト 新発売	10回用 新発売	20回用 新発売	10テスト 新発売	10テスト 新発売	10回用	20回用	20回用	25テスト用 前年と同じ
特徴等	尿試験紙型の簡単 な検査。A型とB 型の鑑別可能。	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。 ライン判定(3色) が分かりやすい。	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 検体前処理フィル ターセット済み、 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。 所要時間が短い。	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。 1テストごとに包 装。 改良点 ・有効期間の延長 ・カセット色変更 可能	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。 改良点 ・有効期間の延長 ・反応経過が確認 可能 ・小包装化 ・陰陽性コントロ ール別売(2ml 各1本)	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 試薬は調製済み、 抽出試薬を滴下す るだけの簡便操作。 改良点 ・有効期間の延長 ・反応経過が確認 可能	1つのキットで同 時にA型とB型 の鑑別ができる。 ※検体採取用とし て「検体採取セッ ト」を別売(包装 20回用、メーカー 希望価格1,600円)	尿試験紙型の簡単 な検査。 A型とB型の鑑別 不可能。 (インフルエンザ の診断のみ)**	
操作ステップ数	1ステップ	1ステップ	1ステップ	1ステップ	1ステップ	2ステップ	1ステップ	1ステップ	7ステップ	1ステップ
メーカー 設定保 管表示	2~30℃	1~30℃	2~30℃	2~30℃ (禁凍結)	2~30℃	1~30℃	2~30℃	2~30℃	2~25℃	15~30℃
有効期間	16ヵ月*	6ヵ月	10ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	16ヵ月	16ヵ月	12ヵ月	6ヵ月	2年

<保険請求について>

実施料 [D 012 感染症血清反応 インフルエンザウイルス抗原精密測定 (160点)]: 発症後48時間以内に実施した場合に限り算定できる。
判断料 [D 026 検体検査判断料 免疫学的検査判断料 (144点)]: 月1回限り算定できる。

a) 透析患者の場合: 実施料 (インフルエンザウイルス抗原精密測定160点)のみ算定出来る (判断料は慢性透析患者外来医学管理料に含まれるので算定出来ない)。
b) 一般外来患者の場合: a) に加え、判断料 (免疫学的検査判断料144点) が、月1回に限り算定出来る。

(アルフレッサ(株)の資料より著者加筆変更)

* 有効期間2年 (申請中) ** 米国ではインフルエンザの診断をすればAB鑑別不必要という意見が多い。

を認めたことで確定する。

鑑別診断として、呼吸器症状を伴う急性熱性疾患があげられる。すなわち、溶連菌咽頭炎、細菌性肺炎、そのほかの肺炎、咽頭ジフテリア、肺結核、胸膜炎などである。さらにこの時期にはロタウイルスやノロウイルスなどの感染症胃腸炎とFluとの鑑別もせねばならない⁸⁾。

透析施設ではすくなくとも上述した①臨床症状の確認、②情報把握、③迅速診断キットの使用、④血清診断（確定のため）はしてほしい。

4 インフルエンザの治療

感染・発病後、できるだけ速やかに、すなわち48時間以内にノイラミニダーゼ阻害薬⁹⁾（リン酸オセルタミビル¹⁰⁾、ザナミビル^{11, 12)}）や、アマンタジン^{13~15)}の投与を行う。前二者はA、B両型のFlu-Vに、後者はA型のFlu-Vにのみ有効である。最も用いやすいオセルタミビルは、75 mg カプセルを1日2回5日間投与する。ザナミビルは粉末を1回10 mgを1日2回5日間、専用の容器で吸入させるか、またはネブライザーを使用する。アマンタジンは週1~2回、1日100 mgを1~2回分服する。つまり、100~200 mg/週とされているが¹⁵⁾、この薬は時に中枢神経系の副作用や腎機能障害を起こす¹⁶⁾ので、注意する必要がある。

合併症やリスクの多い高齢の血液透析患者では、オセルタミビルは週100 mg以内とするほうがよいといわれる¹⁷⁾。抗生物質の併用も考慮し、また脱水症および栄養不足にならないように留意、対処が必要である。小児は脳症¹⁸⁾にも注意をする。

5 インフルエンザの予防

1) インフルエンザワクチン

Fluの予防はワクチン接種¹⁹⁾が中心であり、最も重要である。つまり感染症の水際作戦である。個人の予防であると同時に、集団の予防でもある。

現行のFluワクチンはHAワクチンである。各種Fluウイルスを個別に発育鶏卵で培養し、濃縮精製、ウイルス種子をエーテル等により発熱物質とされるエンベロープの脂質層を溶かし去り、免疫原として必要なHAを主に回収して作られている。

Fluワクチンを接種することにより、人体内に中和抗体と赤血球凝集抑制抗体（HI抗体）が産生される。

ワクチン本来の目的は、中和抗体レベルを高めることにあり、中和抗体測定は正確²⁰⁾であるが、測定法が煩雑なので、簡単なHI抗体の測定で代用されている。この両者の値は多少の差はあるが、概ね並行する。

2) 血液透析患者におけるワクチン接種と抗体価

われわれの施設において、1998年1~3月、HD患者80名²¹⁾、1999/2000年はHD患者164名²²⁾にFluワクチン接種を行い、血清HI抗体価（その推移）を検討した。

詳細は文献に譲るが、1回投与で有効である。しかし、1回投与の1カ月後、感染防御に対し安全圏といわれる抗体価を有していない患者（A、B型のいずれか）に対してはワクチンの2回接種を行った。その結果は1回法と2回法との間に統計学的には有意差はなかった。2回目の接種を必要としたものは、1回のみで有効な抗体価が上昇した者に比し、その上昇率ならびに値は低く、ワクチン接種効果が低い患者と考えられた。中には2回接種を行っても、ほとんど抗体価上昇のみられない者も存在した。

1回で有効な抗体価の上昇を得られなかった者でも、2回接種を行うことにより、その後半年近くは安全圏に入る抗体価の上昇があり、HD患者では1回で有効な抗体価の上昇の得られない患者では、2回接種を行う必要があることを強調したい。

次に2003年11月にワクチン接種を行い、2003/2004にかけて追跡した結果を示す。

ワクチン株はH1N1（Aソ連型）がニューカレドニア株、H3N2（A香港型）がパナマ株、B型が山東株で、各株のHA含量（相当量）は1株あたり30 μg/ml以上（総量90 μg/ml以上）である。

230例のHD患者に2003年11月、Fluワクチン0.5 mlを皮下に接種し、3週間後血清を採取し、抗体価を測定した。その抗体価40未満のものにさらに0.5 mlの皮下接種を行い、その後1カ月（初回より2カ月）、2カ月（初回より3カ月）、5カ月（初回より6カ月）、8カ月（初回より9カ月）、11カ月（初回より12カ月）のHI抗体価の推移を検討した（表3）。

次にその内、感染症防禦にとって安全と考えられている抗体価40以上の割合を表4-1、4-2、4-3に示す。また年齢別（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の3群）の抗体価の状況をも検討した（表5-1、

表3 HD患者Fluワクチン接種後の血清HI抗体価平均値の推移

	前	3週後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
例数							
1回接種群	91	91	86	84	78	76	75
2回接種群	127	125	125	117	116	112	118
計	218	216	211	201	194	188	193
A ニューカレドニア							
H1N1							
1回接種群	81.0	192.5	174.8	158.5	125.2	130.8	129.2
2回接種群	39.6	62.9	53.1	63.9	44.4	54.4	49.2
A パナマ							
H3N2							
1回接種群	85.7	178.5	216.7	305.2	312.7	217.8	302.0
2回接種群	64.3	89.7	148.3	223.8	235.6	174.4	215.4
B 山東							
1回接種群	30.3	60.5	60.8	78.7	29.7	30.5	31.8
2回接種群	13.2	18.5	15.4	18.8	8.1	6.4	7.7

(前田記念腎研究所 2004年11月)

表4-1 HD患者Fluワクチン接種後の血清抗体価40以上の割合推移 (A ニューカレドニア)

	前	3週後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
総症例数	230	217	223	212	196	197	201
40未満症例数	126 (54.8)	68 (31.3)	76 (34.1)	72 (34.0)	94 (48.0)	94 (47.7)	89 (44.3)
40以上症例数	104 (45.2)	149 (68.7)	147 (65.9)	140 (66.0)	102 (52.0)	103 (52.3)	112 (55.7)

()内は%

(前田記念腎研究所 2004年11月)

表4-2 HD患者Fluワクチン接種後の血清抗体価40以上の割合推移 (A パナマ)

	前	3週後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
総症例数	230	217	223	212	196	197	202
40未満症例数	98 (42.6)	50 (23.0)	31 (13.9)	14 (6.6)	18 (9.2)	25 (12.7)	17 (8.4)
40以上症例数	132 (57.4)	167 (77.0)	192 (86.1)	198 (93.4)	178 (90.8)	172 (87.3)	185 (91.6)

()内は%

(前田記念腎研究所 2004年11月)

表4-3 HD患者Fluワクチン接種後の血清抗体価40以上の割合推移 (B 山東)

	前	3週後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
総症例数	230	217	223	212	196	197	202
40未満症例数	185 (80.4)	139 (64.1)	156 (70.0)	145 (68.4)	172 (87.8)	177 (88.9)	179 (88.6)
40以上症例数	45 (19.6)	78 (35.9)	67 (30.0)	67 (31.6)	24 (12.2)	22 (11.1)	23 (11.4)

()内は%

(前田記念腎研究所 2004年11月)

表5-1 年齢別Fluワクチン (A ニューカレドニア) 接種後のHD患者の平均抗体価推移 (抗体価40未満)

	前	3週後	2カ月後	3カ月後	6カ月後	9カ月後	12カ月後
65歳未満	9.7 (38)	14.7 (38)	18.4 (37)	17.3 (37)	14.1 (37)	8.6 (37)	12.6 (38)
65歳以上~75歳未満	8.7 (15)	13.3 (15)	14.0 (15)	11.7 (12)	11.7 (13)	7.3 (11)	12.9 (14)
75歳以上	8.7 (15)	12.7 (15)	17.1 (14)	18.2 (11)	13.8 (13)	6.7 (12)	7.5 (12)
計	(68)	(68)	(66)	(60)	(63)	(60)	(64)

()内は症例数

(前田記念腎研究所 2004年11月)

表 5-2 年齢別 Flu ワクチン (A ニューカレドニア) 接種後の HD 患者の平均抗体価推移 (抗体価 40 以上)

	前	3 週後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
65 歳未満	88.8 (119)	180.6 (109)	157.4 (115)	158.4 (113)	116.6 (99)	135.0 (102)	117.6 (101)
65 歳以上～75 歳未満	80.7 (27)	200.0 (25)	157.7 (26)	172.8 (25)	143.0 (23)	202.4 (21)	131.7 (23)
75 歳以上	68.8 (16)	114.7 (15)	118.8 (16)	117.1 (14)	55.5 (11)	65.7 (14)	63.8 (13)
計	(162)	(149)	(157)	(152)	(133)	(137)	(137)

() 内は症例数
(前田記念腎研究所 2004 年 11 月)

表 6-1 年齢別 Flu ワクチン (A パナマ) 接種後の HD 患者の平均抗体価推移 (抗体価 40 未満)

	前	3 週後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
65 歳未満	13.9 (33)	13.9 (33)	40.0 (31)	124.5 (31)	127.3 (30)	55.5 (29)	67.2 (29)
65 歳以上～75 歳未満	14.2 (12)	15.0 (12)	25.0 (12)	38.9 (9)	38.0 (10)	20.0 (9)	39.1 (11)
75 歳以上	8.0 (5)	18.0 (5)	50.0 (5)	60.0 (4)	45.0 (4)	30.0 (4)	55.0 (4)
計	(50)	(50)	(48)	(44)	(44)	(42)	(44)

() 内は症例数
(前田記念腎研究所 2004 年 11 月)

表 6-2 年齢別 Flu ワクチン (A パナマ) 接種後の HD 患者の平均抗体価推移 (抗体価 40 以上)

	前	3 週後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
65 歳未満	78.8 (124)	144.2 (114)	184.1 (121)	255.5 (119)	288.1 (106)	213.5 (110)	279.6 (111)
65 歳以上～75 歳未満	126.0 (30)	161.4 (28)	254.5 (29)	362.9 (28)	358.5 (26)	229.6 (23)	326.2 (26)
75 歳以上	86.2 (26)	166.4 (25)	313.6 (25)	388.6 (21)	366.0 (20)	309.1 (22)	363.8 (21)
計	(180)	(167)	(175)	(168)	(152)	(155)	(158)

() 内は症例数
(前田記念腎研究所 2004 年 11 月)

表 7-1 年齢別 Flu ワクチン (B 山東) 接種後の HD 患者の平均抗体価推移 (抗体価 40 未満)

	前	3 週後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
65 歳未満	5.4 (94)	9.5 (94)	11.9 (91)	10.3 (90)	3.1 (85)	2.2 (83)	3.2 (84)
65 歳以上～75 歳未満	5.3 (30)	6.7 (30)	6.0 (30)	6.5 (26)	4.1 (27)	2.0 (25)	2.5 (28)
75 歳以上	12.7 (15)	13.3 (15)	17.1 (14)	20.8 (12)	6.7 (12)	5.8 (12)	6.7 (12)
計	(139)	(139)	(135)	(128)	(124)	(120)	(124)

() 内は症例数
(前田記念腎研究所 2004 年 11 月)

表 7-2 年齢別 Flu ワクチン (B 山東) 接種後の HD 患者の平均抗体価推移 (抗体価 40 以上)

	前	3 週後	2 カ月後	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
65 歳未満	48.7 (63)	85.3 (53)	70.3 (61)	80.0 (60)	38.6 (51)	35.8 (57)	38.0 (56)
65 歳以上～75 歳未満	55.0 (12)	140.0 (10)	83.6 (11)	120.0 (11)	31.1 (9)	17.5 (8)	18.9 (9)
75 歳以上	45.6 (16)	114.7 (15)	98.8 (16)	160.8 (13)	60.0 (12)	45.7 (14)	50.0 (13)
計	(91)	(78)	(88)	(84)	(72)	(79)	(78)

() 内は症例数
(前田記念腎研究所 2004 年 11 月)

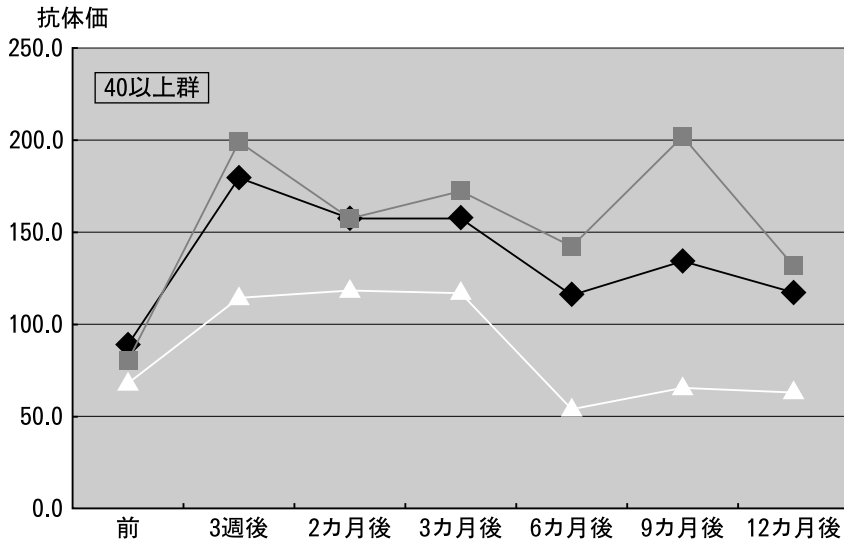
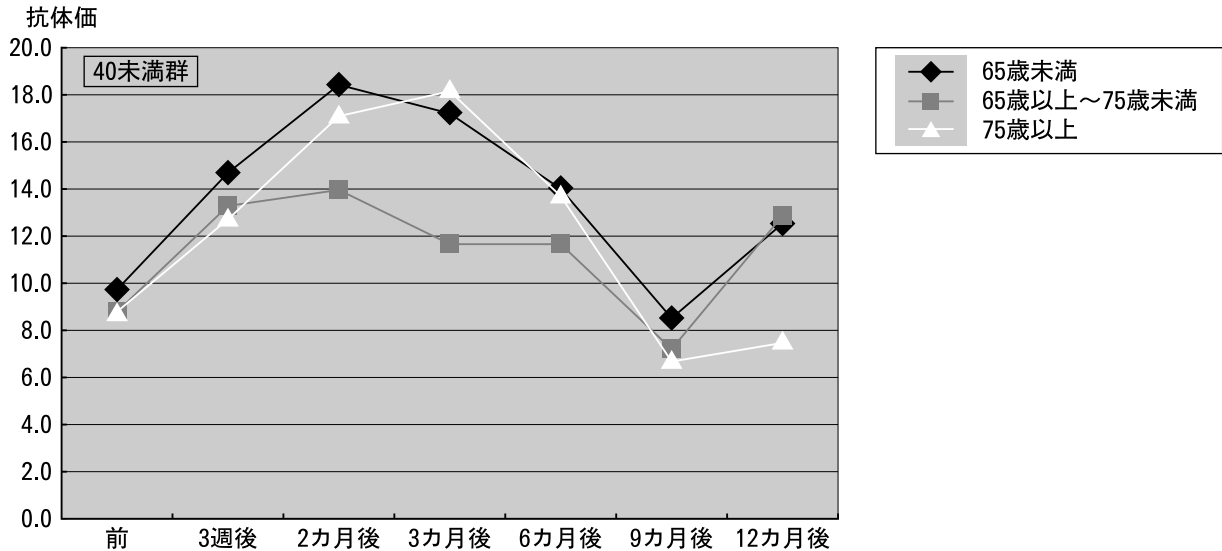


図1 年齢別Fluワクチン接種後のHD患者の平均抗体価推移 (Aニューカレドニア)

5-2, 6-1, 6-2, 7-1, 7-2, 図1, 2, 3).

HI抗体価は前年迄の成績と同じく1回接種で安全圏に入った群に比べ、2回接種群は抗体価の上昇度は低い。H3N2 (A香港型), つまりA/パナマでは前の抗体価は64.3であるが、3カ月後223.8, 6カ月後235.6となる。H1N1 (Aソ連型), すなわちA/ニューカレドニアでは前抗体価は39.6, 3週間後すでに62.9に上昇するが、その後横這いで、2カ月後53.1, 3カ月後63.9, 6カ月後には44.4である。B型は最もFluワクチンの効果が低く、前13.2で、3週間後は18.5, 2カ月後15.4, 3カ月後に18.8と上がり、6カ月後8.1と低下して行き、1年後は7.7と前値をも下回る。H1N1型ニューカレドニア群は12カ月後いずれも平均抗体価は前値より高い。つまり弱いながら、1年後も効果が残っている。H3N2型パナマ群は、1

年後もHI抗体価は高く保たれている患者が多かった。

特に1回接種で効果のあったものは12カ月後でも十分安全域にあるといえる。このことは抗体価40以上の患者がH1N1で55.7%, H3N2で91.6%を占めていることによる。これに対しB型は1年後は完全にもとに戻ってしまう。

年齢別にみると、65歳未満の群はHI抗体価上昇は良好で、それ以上の年齢に比べるとFluワクチンの効率はよいが、高齢者ほど効果が低下する。今回の接種で興味あることは、75歳以上の後期高齢者群で、それより年齢の若い者よりB型の反応の良いことが観察された。しかしB型はいずれも抗体価の上昇が低く、かつ6カ月以降は前値に戻ってしまう。

ワクチン接種では、前年即ち2002年にワクチン接種を受けた患者の2003年の抗体価は、接種を受けな

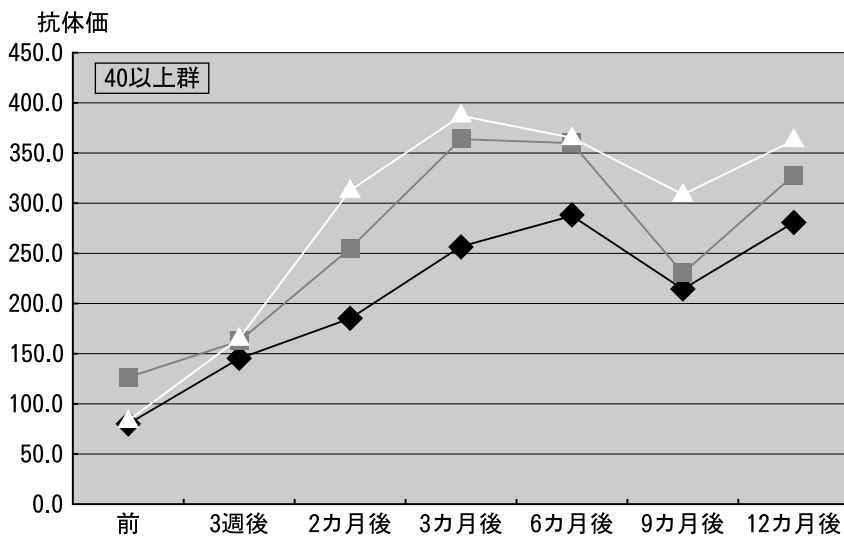
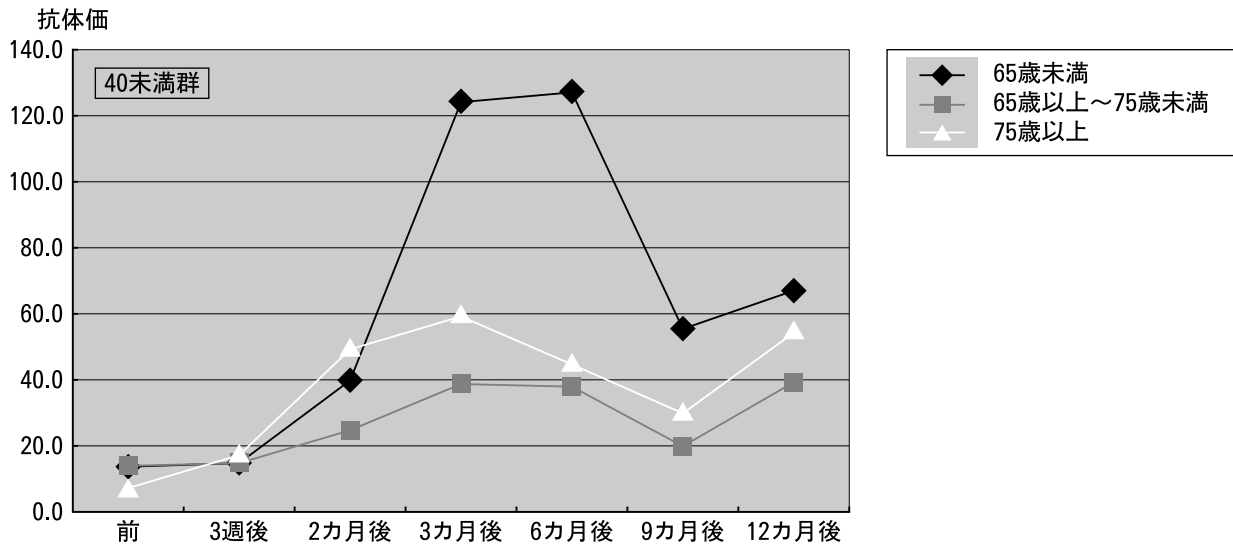


図2 年齢別Fluワクチン接種後のHD患者の平均抗体価推移 (A パナマ)

かった患者より、B型を除き Fisher の正確検定で有意に高値である。即ち前年接種有：無の平均抗体価は、AH1N1で70.5：38.4，AH3N2で81.3：49.7，B型25.4：10.7であった。つまり前年のワクチンの効果が残っているということである。又、抗体価40倍を境にしてみると、前年1回接種でクリアしてる者で、今回も1回でクリアしたものは56.5%，前年2回必要とした者で今年度も2回必要とした者は81.3%であり、抗体価の上昇の悪い群の存在は常に考える必要がある。さらに注目すべきことは、接種後の抗体価の平均値は、接種を受けなかった者より少ない傾向にある。例えば接種2カ月後の平均抗体価をみると、前年接種有：無の抗体価はAH1N1で79.9：206.0，AH3N2で159.8：232.3，B型で32.5：45.3である。即ち同じワクチン株では反復接種による抗体価の抑制が見られる。ワク

チン製造にあたり毎年、株を変える必要が有るということを当局に望みたい。

いずれにしろFluの流行に先駆けて11月頃にHI抗体を検査して接種するか、または検査をしない場合も12月半ばまでに接種するのがよい。最も高い抗体価は3カ月目に得られるので流行期の終わりの3カ月位までは安全であろう。

ただ、Fluワクチンは予め、その年の流行株を予測して製造されるので、実際の流行ウイルスの遺伝子型との細部まで一致しているとは限らない。筆者の経験で血清のHI抗体価が40以上でも感染した例が1例あった。

3) 抗インフルエンザ薬の予防的内服

① リン酸オセルタミビルの予防内服^{23~25)}

Flu患者が発生した際、あるいはそれが強く疑われ

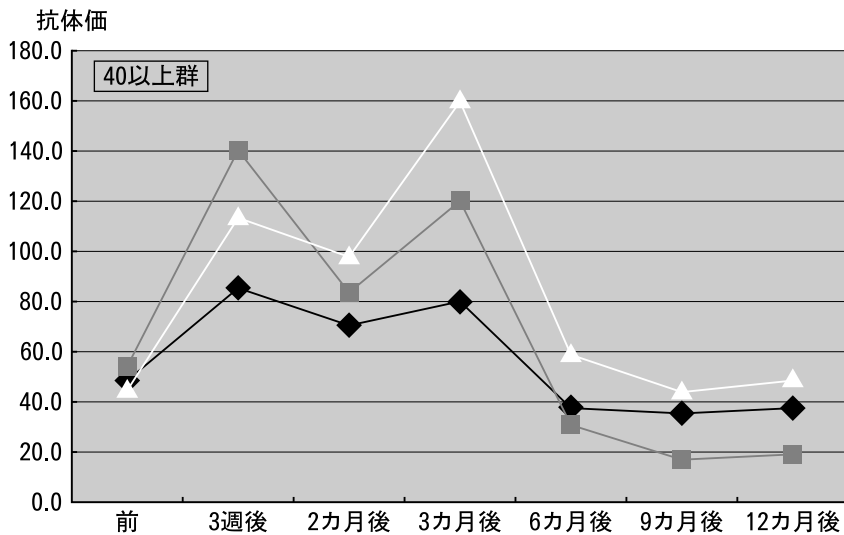
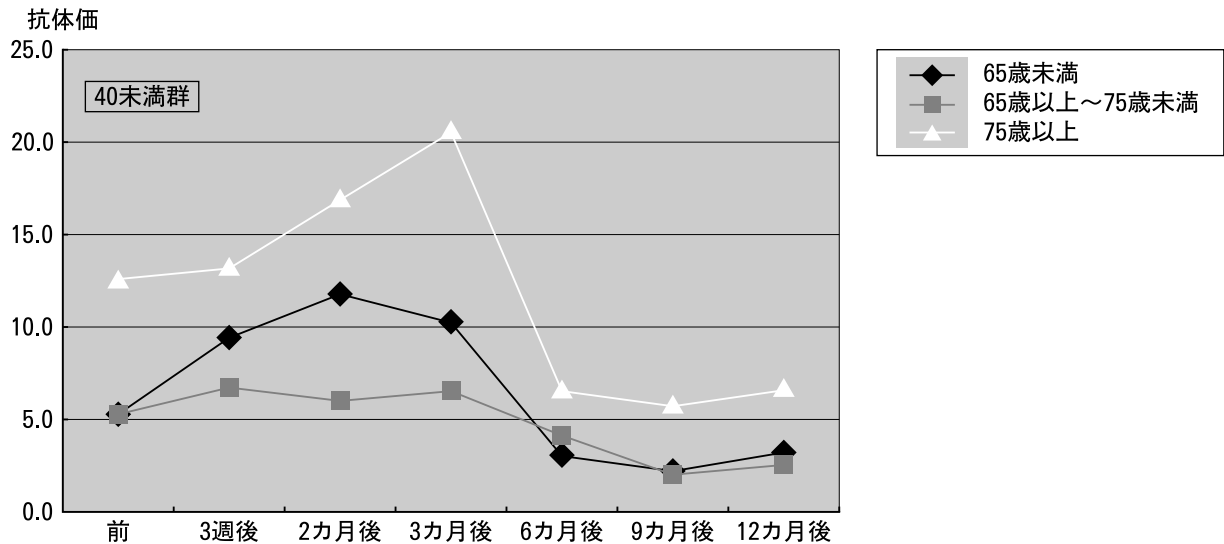


図3 年齢別Fluワクチン接種後のHD患者の平均抗体価推移 (B山東)

る患者と接触した場合、速やかにFlu発病を予防することが必要である。すでに153例を対象にした前向き試験でも、ウイルス増殖に必須の酵素NAに対し、強力に特異的阻害作用をするオセルタミビルの75mgカプセル内服を使い、その有効性が報告されてる²³⁾。また、小規模ではあるが、小児病棟²⁵⁾、家族内発生²⁴⁾に対し予防効果がある(発症抑制あるいは発症しても早期回復ないし軽快化)ことが報告されている。

以下留意点を示す。

- 本剤予防使用は、インフルエンザ患者との接触後からの短期的予防を目的としているため、ワクチン接種に置き換わるものではないこと。
- 本剤予防使用は、インフルエンザ患者の同居家族または共同生活者である65歳以上の高齢者、およびハイリスク疾患患者^{注1)}(13歳以上)が対象

であること。

- 予防に用いる場合は、インフルエンザ患者と接触後2日以内に本剤の投与を開始し、用法・用量は1日1回カプセル、7~10日間連続経口投与すること。

② アマンタジン投与

予防的に効果が認められ¹⁴⁾、海外では抗ウイルス剤として作られたが、本剤はたまたまパーキンソン病に有効なことから、先に承認されてしまった例である。A型Fluのみに予防効果があるが、中枢神経系の副作用があるので注意する必要がある。

注1) ハイリスク疾患患者とは、もちろん、透析患者を含む保存期慢性腎不全患者であり、そのほか慢性呼吸器疾患または心疾患患者、代謝性疾患患者(糖尿病等)をさす。

4) 一般感染防禦法

本来日常の注意が必要であることは言うまでもない。第一にあげるべき予防対策であるが、マスク着用、帰宅後の嗽、手洗い、である。

本Fluは乾燥、低温に強いウイルスである。Fluの主要感染ルートは、患者の咳、くしゃみなどの水滴による飛沫感染である。

Flu-Vは先にも述べたが、直径80~120nmで、通常のマスクではまったくそのままでは防ぎきれない。もっと高性能の防禦マスクでも1,000nm附近が限界である。しかしFlu-Vはそれ1個で飛ぶのではなく、はるかに大きい水滴に付着して飛ぶので、一義的にはマスクに捕らえられ、マスクにより上気道の水蒸気濃度は高くなるため、粘膜の保護作用は十分である。また、患者自体からの分泌物を撒き散らすことを防ぐことは可能である。

嗽、手洗いはウイルスの粘膜上皮細胞への付着侵入の機会を減らすことで感染防禦になる。

5) 施設（院内）感染防禦対策

施設内にウイルスを持ち込むのは感染した患者および付添い人、業者、職員である。少なくとも患者および職員にはワクチン接種が必要である。また、患者および職員の健康状態の把握が必要なことは言をまたない。施設には加湿器を含め衛生機器の整備を整えることが要求される。加えて必要に応じて専任者をもつ感染防止委員会を設置することも視野に入れるべきである。

Fluの情報把握のための入手先を下記に示す。

インフルエンザ総合対策ホームページ
<http://influenza-mhlw.sfc.wide.ad.jp/>
 国立感染症研究所情報センター
<http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
 厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp>

これらのホームページは、インフルエンザ流行以外の情報も各種掲載しているので参考になる。各都道府県、地域におけるインフルエンザ流行状況については、各都道府県等の衛生担当部局、保健所よりの状況を得ることもすすめられる。

6 高病原性鳥インフルエンザについて^{26, 27)}

この病名は現在論議がなされ決定していないが、鳥

表8 これまでのヒトでの感染事例

1997	香港	H5N1	18例 (死亡6例)
1999	香港	H9N2	2例 (死亡なし)
2003	オランダ	H7N7	89例 (死亡1例)
2003	香港	H5N1	2例 (死亡1例)
2004	ベトナム	H5N1	27例 (死亡20例)
2004	タイ	H5N1	16例 (死亡11例)

2004年10月4日まで
 (日本医師会雑誌, 132(12); 122, 2004, より)

インフルエンザ感染症（ヒト）、鳥インフルエンザウイルス感染症などが候補にあがっている。

病原体は鳥型の遺伝子をもつA型のFluであり、1997年香港でH5N1型のヒトでの感染が初めて確認されるまではトリからヒトへは直接は感染しないと考えられていた。現在では感染効率はきわめて低いが感染しうると考えられるようになった（表8）。

潜伏期は2~4日。症状はヒトFluと同様、突然の高熱、呼吸器症状、全身倦怠感、筋肉痛と軽症例から重篤な肺炎、肝障害、腎不全など死亡例までである。診断キットのデータはいまだないが、ウイルス分離同定にはWestern blot併用のHI反応も用いられる。

治療はノイラミニダーゼ阻害薬が有効で、ヒトと同じく48時間以内に用いる。

7 将来展望

新型インフルエンザの出現やパンデミックもあるであろうが、Fluの性格からみて現行のFluワクチンはFluの発病阻止、病状軽減に一定の効果はあるが、流行阻止に100%ではない。そのほかアジュバンド併用経鼻生ワクチンの研究も続けられており^{28, 29)}、2004年札幌での第9回日本ワクチン学会でも数多くの報告があった。また、ノイラミニダーゼ阻害薬を中心とする治療薬剤も開発されつつある³⁰⁾と同時に、逆に薬剤耐性のFlu-Vの出現も報告されている³¹⁾。

21世紀はヒトとウイルスとの戦いの世紀が続くと行ってよいであろう。ウイルス同定のためのセンターが国立感染症研究所内に設置され、今後の活動が期待される。将来の夢をふくらませたいものである。

文 献

- 1) 中村喜代人: オルソミクソウイルス, 医科ウイルス学; 大里外誉郎編, 南江堂, 東京, p. 328, 2002.
- 2) 加地正郎, 加地正英: インフルエンザの臨床, インフルエンザとかぜ症候群; 加地正郎編, 南山堂, 東京, p. 61, 1998.

- 3) 谷口清洲: インフルエンザ. 日本医師会誌, 132(supple 12); 266, 2004.
- 4) 武内可尚: 変化するインフルエンザ. インフルエンザのすべて; 岡部信彦編, 新興医学出版, 東京, p. 6, 2000.
- 5) 西村秀一: インフルエンザの流行はどこから始まるか. インフルエンザのすべて; 岡部信彦編, 新興医学出版, 東京, p. 11, 2000.
- 6) 三田村敬子, 七種美和子, 清水英明: かぜ病原体の迅速診断 (2). インフルエンザ, 4; 333, 2003.
- 7) 森島恒雄: インフルエンザの検査室診断. インフルエンザのすべて, 岡部信彦編, 新興医学出版, 東京, p. 66, 2000.
- 8) 牛島廣治, 沖津祥子: ウイルス感染と腸炎 ウイルス性下痢症. 臨床消化器内科, 19; 1129, 2004.
- 9) 松本慶蔵: ノイラミニダーゼインヒビター内科, 86; 659, 2000.
- 10) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺 彰, 他: インフルエンザウイルス感染症に対するリン酸オセルタミビルの有効性及び安全性の検討. 感染症学雑誌, 74; 1044, 2000.
- 11) 松本慶蔵, 小川暢也, 鈴木 宏, 他: インフルエンザウイルス感染症に対するザナミビル (GG 167) の治療効果と安全性. 化学療法の領域, 16(supple 1); 3, 2000.
- 12) 竹村俊彦: インフルエンザ感染症乳幼児に対するザナミビル吸入の臨床効果と安全性. 小児感染免疫, 14; 235, 2002.
- 13) 北本 治, 平山宗広, 市田文弘, 他: インフルエンザの化学療法—二重盲検査によるアマンタジンの治療効果. 日本医事新報, No. 2329, p. 9, 1968.
- 14) 落合 宏, 馬竹美穂, 加藤英明, 他: アマンタジン内服のインフルエンザ予防効果について—ある精神科病院における検討より. 日本胸部臨床, 45; S 169, 1997.
- 15) Horadam VW, Sharp JG, Smilack JD, et al.: Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. Ann Intern Med, 94(part 1); 454, 1981.
- 16) 長屋豊彦, 早川和良, 新井 正, 他: 塩酸アマンタジン中毒と血液浄化法. 日農村医会誌, 47; 289, 1998.
- 17) 兵頭 透, 平良隆保, 横田真二, 他: 抗 A 型インフルエンザ製剤塩酸アマンタジンの血液透析患者での体内動態. 透析会誌, 33; 49, 2000.
- 18) 富樫武弘: インフルエンザ脳炎, 脳症. インフルエンザのすべて; 岡部信彦編, 新興医学出版, 東京, p. 93, 2000.
- 19) 加地正郎: インフルエンザワクチンの有効性について. 日本医事新報, No. 4042, p. 7, 2001.
- 20) Okuno Y, Tanaka K, Baba K, et al.: Rapid focus reduction neutralization test of influenza A & B virus in micro titer system. J Clinical Micro Biology, 28; 1308, 1990.
- 21) 前田貞亮, 福内史子, 星野仁彦, 他: 慢性維持透析患者に対するインフルエンザワクチン接種の効果. 臨床透析, 15; 643, 1999.
- 22) 前田貞亮: インフルエンザワクチンの効果. 臨床透析, 17; 1123, 2001.
- 23) 柏木征三郎, 工藤翔二, 渡辺 彰, 他: リン酸オセルタミビルのインフルエンザ発症抑制効果に関する検討. 感染症学雑誌, 74; 1062, 2000.
- 24) 佐野 正, 広岡孝子, 山田百合子, 他: インフルエンザの家族内発症予防におけるオセルタミビルの効果. 小児感染免疫, 14; 358, 2002.
- 25) 新庄正宣, 佐藤清二, 菅谷憲夫, 他: 小児病棟におけるインフルエンザ接触者へのオセルタミビル予防内服効果. 感染症学雑誌, 78; 262, 2004.
- 26) 谷口清洲: 高病原性鳥インフルエンザ. 日本医師会誌, 132 (supple 12); 122, 2004.
- 27) 喜田 宏: 動物のインフルエンザ. インフルエンザのすべて. 岡部信彦編, 新興医学出版, 東京, p. 19, 2000.
- 28) 一戸猛志, 長谷川秀樹: 次世代のワクチン. インフルエンザ, 5; 211, 2004.
- 29) 宮崎千明: 生ワクチンの経験と今後の期待. インフルエンザ, 5; 243, 2004.
- 30) Yamashita M: R-118958, a unique anti-influenza agent showing high efficacy for both prophylaxis and treatment after a single administration: from the in vitro stage to phase 1 study. International congress series 1263; p. 38, 2004.
- 31) 木曾真紀, 河岡義裕: 薬剤耐性インフルエンザウイルス. インフルエンザ, 6; 21, 2004.