

## 乳児期前半のインフルエンザ対策

### —妊婦と接触者のワクチン接種—

いずみ 泉                      のぶ お 夫

キーワード：インフルエンザ，乳児，予防接種，妊婦，接触者

#### 要 旨

6ヶ月未満児はインフルエンザ予防接種はできず，抗ウイルス剤の投与も原則できない。受診は比較的少ないが入院率は高齢者に匹敵する。妊娠前罹患の抗体の経胎盤移行による防御は不確実かつ短期である。妊婦への接種は妊婦を防御すると同時に，移行抗体の量を増し流行株との合致度を高め，出生後の母の罹患による暴露も減らす。児への効果は減衰するが5～6ヶ月に及びうる。日本も妊婦の接種を考える必要がある。同居家族への接種の間接効果も期待でき，一層に奨励すべきである。日本には重症罹患の監視体制（年齢層別，リスクの有無別）が無い。妊婦が接種を選択する際の情報，パンデミックの毒性を知る情報などに不可欠であり整備が望まれる。

#### はじめに

移行抗体による部分的な防御も一因と考えられるが，乳児期前半のインフルエンザ（以後Flu）は軽症の場合もあり，受診はむしろ少ない<sup>1)</sup>。それでも対象人口別の入院率は高齢者に匹敵する（死亡は少ない）<sup>1)</sup>。

WHOは2005年の姿勢表明でFluワクチンの主目的は重症感染と合併症を避けることとし，全妊婦も高リスク対象に含め，妊婦だけでなく生後数ヶ月の乳児も守るとした<sup>2)</sup>。しかし，準拠する国

は米国<sup>3)</sup>，カナダ<sup>4)</sup>，オーストラリアなど少数で<sup>5)</sup>，日本も原則，接種しない。

高リスク者への接触者も重要な接種対象であるが<sup>2,3,4)</sup>，日本の人々が広くこれを接種の判断基準にしているとは考え難い。

1918年，1957年のパンデミックの際に感染妊婦の50%もが肺炎になりその過半数が死亡し，流産・死産も多かった<sup>6)</sup>。季節性Fluの妊婦はこれ程に悲惨ではないが高リスクである。また，パンデミックのうちにワクチンが開発されても，日本の接種理念では即座の妊婦へ接種の普及は困難であろう。

小児科医の立場から，6ヶ月未満児を防御することを主題として，妊婦および家族のワクチン接

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

種について勉強してみた。

### I. 妊婦のインフルエンザ

**1. 妊婦のインフルエンザ入院** Flu 季節中の妊婦の肺炎などによる入院の2報告を表に示した。数値に平均月数を掛けて季節の推定値を得る。( )内に超過法によるFlu罹患者数を示した。地域の病原診断監視によりFlu季節を決定し、他の冬季をperi季節とするが、両報告で定義はやや異なる。

基礎疾患のある高リスク者の割合はNeuzilら<sup>7)</sup> 9%, Doddsら<sup>8)</sup>10%であり、肺疾患, 4.6%と5.5%, 心疾患, 1.7%と1.0%などである。後者では気管支喘息が5.2%と肺疾患の大部分であるが発作入院は含めていない。

**2. 妊娠の段階と合併症** 両報告の数値は同等でないが、季節の入院率, Fluによると推定される入院率は第1三半期から上昇し、健康妊婦でも第3三半期はかなり高い。これらは高リスクの妊婦でより顕著である。

**3. Flu季節の呼吸器疾患による受診** Doddsらによると、妊娠前年は、低リスク妊婦で17.4人

/100人、高リスクで24.5人/100人で、妊娠中も有意な上昇はなかった。受診の増加を指摘する報告もある<sup>3,9)</sup>。

入院, 受診とも、より説得力が増すよう病原診断に基づく調査が望まれる<sup>3)</sup>。

なお、Neuzilらの調査では婦人全体で356名の死亡があるが、Flu季節の妊婦の死亡はない。

**4. 胎児への影響** Fluはウイルス血症や経胎盤移行は稀で、一般に妊婦の感染による先天奇形や低出生体重はないとされる<sup>3)</sup>。

しかし、動物実験で高体温など母の炎症反応が胎児脳に組織学的変化をきたす可能性が示唆され<sup>6)</sup>、ヒトでも確かなエビデンスではないが<sup>5)</sup>、妊娠早期の感染で口唇・口蓋裂、神経管異常、先天性心疾患が増加する可能性を示す報告がある<sup>6)</sup>。

何より、前世紀のパンデミックでは感染母体で流産、早産、死産が著増した<sup>6,9)</sup>。

**5. 妊婦の予防接種率** Neuzilらでは1%未満で、有効性80% (接種株と流行株がよく合致)として、500人の接種で第3三半期の入院が1人減ると推計している。Doddsらでの接種率は全妊婦2.6%, 高リスク妊婦6.7%である。

表 インフルエンザ季節の妊婦の呼吸器疾患などによる入院率と超過法(1)によるインフルエンザによる入院率 (妊娠中, 初回の入院)

報告者・年	Neuzilら、米国、1998年 <sup>7)</sup>		Doddsら、カナダ、2007年 <sup>8)</sup>	
調査期間	1974年~1993年		1990年~2002年	
調査疾患	肺炎、心肺疾患		呼吸器疾患(喘息発作を除く)	
対象 (季節外を含む)	15~44歳、延べ約140万中 2.3万が入院(妊婦は7%)		約13万の妊婦。 510名(0.4%)が入院	
季節の平均月数	2.5ヶ月		3.4ヶ月	
季節中の入院率 ( )内:Fluによる	/ 1,000 / 月		/ 1,000 / 月	
	低リスク	高リスク9%	低リスク	高リスク10%
非妊婦・妊娠前年	0.64 (0.19)	5.5 (1.0)	0.14	0.57
第1三半期	0.65 (0.31)	7.0 (3.1)	0.24 (0.11)	1.16 (0.39)
第2三半期	1.26 (0.63)	7.5 (1.6)	0.30 (0.04)	1.94 (0.67)
第3三半期	2.17 (1.05)	11.0 (2.1)	0.74 (0.20)	4.49 (3.56)
分娩後6ヶ月以内	0.56 (0.16)	3.2 (0.7)		

(1) [インフルエンザ季節の率(A)] - [(A)を除く冬季(peri季節)]

米国の2006/07年の18~49歳の接種率は低リスク者15.3%, 高リスク者(妊婦は除く)25.5%で, 健常妊婦は13.4%である<sup>9)</sup>。

米国の2000年の出産後242名(接種率8%)の調査では<sup>10)</sup>, 62%に妊娠中のFlu罹患のリスクの知識はあり, 44%が妊娠中の予防接種は禁忌と考えていた。55%が「医師の説明・勧めがあれば接種していた」としている。

## II. 妊婦への接種と児の防御

**1. 日本のFluワクチンの添付文書** 関連箇所は「妊娠中の接種に関連する安全性は確立されていないので, 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は接種しないことを原則とし, 予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ接種すること。」とある。

パンデミック中にワクチンが開発され, 上記の判断を求められて果して普及するだろうか。接種者も胎児への影響の不安に駆られるかもしれない。

**2. 胎児への影響** 不活化ワクチンは理論的に胎児への影響は考え難い。日本でも破傷風トキソイドは新生児破傷風を予防する場合に妊娠28~36週頃に投与する。日本のFluワクチンはウイルス粒子を分解しHA蛋白成分より成る。

胎児への影響の調査は大規模でも多数でもないが, いずれも否定している<sup>5)</sup>。全米で2000年から3年間に約200万人の妊婦に接種され(接種率12%), CDCへの副反応報告は20件で, うち流産が3件あったが一般の流産率よりかなり小さく因果関係は否定された(他は局所反応9件, 発熱, 頭痛など8件)<sup>11)</sup>。

WHOの姿勢表明, 米国, カナダのガイドラインは全妊娠期間で胎児への影響を否定してい

る<sup>2,3,4)</sup>。米国, カナダも第2・3三半期にFlu季節を迎える高リスク妊婦より段階的に対象を拡大しており, 日本も検討を要する。

**3. 自然獲得抗体の経胎盤移行** 移行抗体による児の感染防御能は疾患により, また移行抗体量により大きく異なる。IgG抗体は能動的に胎盤を移行し, 満期児の抗体価は母親と同等(以上), 在胎32週で半分である。満期児の総IgG値は臍帯血640~1,600 mg/dlから生後1ヶ月には250~900 mg/dlへと急速に低下する。

麻疹の移行抗体の効果は従来, 半年以上あったが, 近年は短縮した。水痘は罹患歴の有る母親でも抗体価は小さく, 防御に関する細胞性免疫の移行はないので生後数ヶ月以内から感染しうる。

Fluでは抗体の流行株との合致度や母親が感染源となる機会も関ることから, 効果判定は複雑となる。しかし, 生後3<sup>12)</sup>~4<sup>13)</sup>ヶ月間は, 結局の感染率は同じだが臍帯血抗体価が高い程, 児の感染週齢が遅い<sup>13)</sup>, あるいは, 高抗体価の群は, Flu季節開始からの感染が遅く(8日対27日)<sup>12)</sup>, また, 急性期罹患時には抗体は感度以下であり<sup>13)</sup>, 自然移行抗体の感染防御作用が示された。また, 抗体による軽症化も示唆された<sup>12)</sup>。抗体の半減期の推計は21~24日<sup>12,13)</sup>あるいは40~50日<sup>14)</sup>である。

**4. ワクチンによる抗体** 妊婦のFlu不活化ワクチンに対する免疫応答は健康婦人と同等で, 自然獲得や以前の接種による抗体価より高力価となる。Sumayaら<sup>15)</sup>によると母への接種後, 児の抗体検出は臍帯血77%, 3ヶ月後28%であり, 母が高抗体価の場合は3ヶ月後44%, 6ヶ月後も7名中1名で検出した(1979年の全粒子ワクチンの研究で免疫応答は現行ワクチンより高いが測定感度は低い)。流行株との合致度も高まる公算が高い。

接種後2週で防御価になるが、出産1ヶ月前までに接種し移行抗体を最大にする。ワクチンが市場に出次第、季節前に出産する妊婦も対象にする。

**5. 5～6ヶ月間の有効性** 住民調査で移行抗体の効果を否定する報告もある。Franceら<sup>16)</sup>は1995～2001年に3,160名の妊婦に接種（平均在胎29週、出産前28日以上・平均68日）し、3ヶ月未満でのFlu季節の呼吸器疾患の受診・入院を調査した。母が接種対非接種は15.4対17.1/100人/月、peri季節よりの超過は-0.1対3.3/100人/月であり、生後、最初の呼吸器疾患までの日数も49日対53日で有意差はなかった。しかし、これらでは生後早期のRSウイルスなどの影響は排除できないであろう<sup>1)</sup>。

Zamanら<sup>17)</sup>はFluが通年性のバングラデシュで、母が出産前平均54日に不活化ワクチンを接種した159名の児と対照の157名を6ヶ月間追跡した。迅速検査でFlu感染を確認した児は6名対16名で63%の有効性を認め、防御効果は5～6ヶ月間と考えた。

### Ⅲ. ワクチンによる乳児への伝播の抑制

**1. 第1の接触者** Zamanら<sup>17)</sup>は母親の分娩後6ヶ月間の呼吸器疾患も調査し、微熱異常の場合は50名対77名、38℃以上の場合も19名対33名でともに有意差を認めた。児の防御効果も移行抗体だけでなく、母親のFlu感染を減らしたことによる部分があると考えられる。

妊婦や母親はFluに高感染率の保育園児や学童との接触の機会は他の成人層より多い。

**2. 早期乳児への接触者** 予防接種による対策について考える。接種も抗ウイルス剤も投与できない早期乳児への接触者への接種は特に奨励され

る<sup>2,3,4)</sup>。日本では「原則不可」であるが、Flu季節中に分娩する妊婦への接種は一石三鳥（前述）の意義がある。

感染機会が多く、家族内への伝播者として意義の高い保育園児、学童・生徒の接種は特に重要である。彼らは獲得免疫に乏しく暴露機会が多い。4歳までは自身が高リスク者でもある。島根県動向調査でも2008年までの8年間の報告件数の年齢別割合は1歳6.7%、5歳6.4%、7歳5.2%、9歳4.2%など年少児から学童が上位を独占する<sup>1)</sup>。

Hurwitzら<sup>18)</sup>は2～4歳の2回接種した60名と非接種67名の園児の家族（非接種）のFlu季節の有熱性呼吸器疾患の頻度を比較した。家族は115名対113名で、疾患は13名対23名、38℃以上では11名対21名で夫々42%と47%の有効性と判定された。

Kingら<sup>19)</sup>は平均7.9歳（5～14歳）の児童生徒の平均53%が接種した学校と12%が接種の学校の家族夫々3,022名と5,488名のFlu季節の症状を比較した。発熱+〔咳または咽頭痛〕は小児家族では17%対26%、成人家族では8%対13%など、接種生徒が多い学校群で家族の症状は有意に少なかった。

ともに病原診断をしていないが、Flu季節を特定しており、非接種家族への間接効果が示唆される。

**3. 大衆免疫** 予防接種により最も感染率の高い層の感染を減らすことは、地域への伝播を減らす。米国の水痘が良い例である<sup>20)</sup>。

日本は1957年のアジア風邪（Flu）の影響が強く、1962年から1987年まで生徒のFlu予防接種を推し進め（推定接種率80%）、地域の感染者を抑制する政策を採った。効果を明らかにできず1994年に関連法も撤廃され日本の接種者はほぼ無

くなった。たが、後の超過法による疫学研究で、上記の期間、年間の高齢者の全死亡は3.7万~4.9万人、Fluまたは肺炎による死亡は1.0万~1.2万人少なく、高齢者のFluワクチンを奨励していた米国と同レベルであった<sup>21)</sup>。

Fluも生徒への高率接種で大衆免疫が得られることの好例とされる。現在より高齢者と孫の同居の多い時代であり、孫への接種で同居の祖父母を間接的に防御したことになる。

米国も接種を勧告する高リスク者や接触者の対象を拡大させているが<sup>3)</sup>、ワクチン不足と、高リ

スク者の接種率が期待する程に上がらない現実もある。対策は第一に生徒(園児)の高率接種(目標70%)プラス可能な高リスク者の接種であり、パンデミック時の接種政策としても適切とする提唱もある<sup>22)</sup>。

## おわりに

Fluに対し乳児期前半は無防備に近い。予防接種の側面から対策を考えてみた。日本も妊婦への接種を真剣に考え、家族などへの接種を一層に奨励すべきである。

## 文 献

- 1) 泉 信夫: 乳児のインフルエンザ —受診と入院—. 島根医学 29: 140-146, 2009
- 2) WHO: Influenza vaccines.: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 80: 279-287, 2005
- 3) Fiore AE et al: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008 MMWR 57: RR-7, 2008
- 4) National Advisory Committee on Immunization: Statement on influenza vaccination for the 2008-2009 season. Can Commun Dis Rep 34: 1-46, 2008
- 5) Mak TK et al: Influenza vaccination in pregnancy: Current evidence and selected national policies. Lancet Infect Dis 8: 44-52, 2008
- 6) Rasmussen SA et al: Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis 14: 95-100, 2008
- 7) Neuzil KM et al: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 148: 1094-1102, 1998
- 8) Dodds L et al: Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 176: 463-468, 2007
- 9) Englund JA: Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: Rationale and experience. Vaccine 21: 3460-3464, 2003
- 10) Silverman NS, Greif A: Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes. J Reprod Med 46: 989-994, 2001
- 11) Pool V, Iskander J, CDC: Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 194: 1200, 2006
- 12) Reuman PD et al: Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: A prospective study of influenza A in mother-infant pairs. Pediatr Infect Dis J 6: 398-403, 1987
- 13) Puck JM et al: Protection of infants from infection with influenza A virus by transplacentally acquired antibody. J Infect Dis 142: 844-849, 1980
- 14) Englund JA et al: Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. J Infect Dis 168: 647-656, 1993
- 15) Suyama CV, Gibbs RS: Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: Reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis 140: 141-146, 1979
- 16) France EK et al: Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. Arch Pediatr Adolesc Med 160: 1277-1283, 2006
- 17) Zaman K et al: Effectiveness of maternal influenza

- immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 359: 1555-1564, 2008
- 18) Hurwitz ES et al: Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 284: 1677-1682, 2000
- 19) King JC Jr et al: Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 355: 2523-2532, 2006
- 20) 泉 信夫 : 島根県感染症動向調査からみた成人水痘の増加. *島根医学* 29 : 17-24, 2009
- 21) Reichert TA, Sugaya N et al: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 344: 889-896, 2001
- 22) Longini IM, Halloran ME: Strategy for distribution of influenza vaccine to high-risk groups and children. *Am J Epidemiol* 161: 303-306, 2005