

今週の話題：

＜予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）－2009年パンデミックインフルエンザ A（H1N1）型の臨時会議による報告、2009年7月7日＞

予防接種の専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）は、スイスジュネーブで2009年7月7日に行われた臨時会議で2009年パンデミックインフルエンザ A（H1N1）のためのワクチン製造を勧告し、関連する問題点を討議した。会議の目的は、1) インフルエンザ A（H1N1）に関する疫学と臨床根拠、2) 季節性インフルエンザワクチン製造と A（H1N1）ワクチン製造の現状、3) A（H1N1）ワクチン選択を論評し、A（H1N1）ワクチン接種のための住民の優先順位を話し合うことである。

SAGEにより提供された説明文書には、インフルエンザ A（H1N1）ウイルス感染と関連疾患の疫学報告や、ワクチン接種製薬会社による情報と低・中所得国に対する有益性に基づく季節性と A（H1N1）ワクチン製造能力や、ワクチンの免疫原性、安全性と規制に関連した問題や、ワクチン配備に関する計画が含まれていた。

議論では、SAGE は外部の専門家（インフルエンザ A（H1N1）ワクチン臨時方針顧問の専門委員会と地域の展望、予防接種の技術的な顧問グループの代表）から構成された。

役立つ根拠のある情報を再調査し、討議後、SAGE は WHO の長官に結論と推奨を提供した。

SAGE は、2009年パンデミックインフルエンザ A（H1N1）は、初期段階であり、疫学的、臨床的に今後数週から数ヶ月で進化する可能性を強調した。SAGE はパンデミックから状況は進行し、多くの臨床根拠を利用できることで推奨は再考の必要があると述べている。

パンデミックウイルスの蔓延は止められないと考える以上、すべての国でワクチンが必要になるため、SAGE はパンデミックインフルエンザ A（H1N1）の開発ワクチンの入手に関して、各国間で公平にするように強調した。

SAGE は国々がパンデミックの予防接種戦略として、1) 医療制度及び国家基盤の安全保護、2) 罹患率と死亡率の減少、3) コミュニティー内のパンデミックウイルスの感染縮小、の3つの目的を採用した。これらの目的を達成することで、国々は、ワクチン配置させるためのさまざまな戦略を立案できた。しかし、どんな戦略も国々の疫学調査、資源、およびワクチンアクセス能力、ターゲットグループの集団予防接種を実行し、他の非ワクチン緩和対策を反映すべきである。特にアフリカなどの開発途上国のインフルエンザ監視を強化する必要性が重要であると考えられた。

## \* SAGE の勧告：

1. 本質的な健康基盤を保護する最優先事項として、医療従事者（世界の人口の1-2%）の予防接種である。インフルエンザ患者のケアにより医療従事者自身が感染の危険にさらされるので、予防が必要である。さらに、感染した医療従事者が患者へウイルスを広げて院内感染を起こすことが考えられる。パンデミックが蔓延するので、公衆衛生サービスを維持する必要がある。
2. ワクチンが利用可能になれば、グループごとの予防接種方法が考慮されるだろう。SAGE は国々が特有の条件に基づいた優先順位を決定する必要があると述べて、次の分類を示唆している。
  - 妊婦（世界の人口の2%）。このグループは、特に妊娠中後期に自然流産および/または死に直結して、重症化し危険である。季節性インフルエンザワクチンに似ている非免疫賦活剤ワクチンは、妊婦への使用には広範囲な安全データがあるので好ましい。しかし、非免疫賦活剤ワクチンが利用できない場合、妊婦は免疫賦活剤で不活性化インフルエンザワクチンや弱毒化した生ワクチンなど、別のパンデミックワクチンを選択すべきである。
  - 罹患率と死亡率を減少させるために、高齢で6カ月以上の慢性疾患のうちの1つでも有する者（喘息、肥満のような慢性症状を含む）。
  - 健康な若い成人（15歳以上49歳未満）、罹患率と死亡率の減少。
  - 健康な子供。主に伝播を減少させるためのターゲットグループであるが、この方法の有効性に関しては不確実性があった。
  - 49歳以上65歳未満の健康な成人、罹患率と死亡率の減少。
  - 65歳以上の健康な成人、罹患率と死亡率の減少。

## \* SAGE の追加議論：

全世界レベルでウイルス変異に対応できるワクチンの利用の制限が予想されると、SAGE はワクチン製造の促進と他のインフルエンザウイルスのために必要な抗原レベル「予備抗原」を最大限にしたワクチンの使用について討議した。水中油型基材ワクチンは広域の免疫目的で用いられ、他のインフルエンザウイルスに対して必要とされる抗原レベルを下げることも示されている。そのため、今回のパンデミックインフルエンザ A（H1N1）ウイルスの場合でも同様であると思われる。また、免疫賦活剤ワクチンは抗原の産生に関して効果的で、ウイルス変異にも対応できると述べている。

しかし、これら A（H1N1）予防接種ワクチンの広範囲な安全性に関しては、3 価の季節性や非免疫賦活剤不活化ワクチンは6カ月以上3歳未満の子供に利用できるが、他のタイプのワクチンの安全性データ

は不足している。それゆえ、6か月以上3歳未満の子供たちやHIV感染者のために、安全性や免疫性に関するデータはすべてのインフルエンザA(H1N1)ワクチンで獲得されるべきである。ワクチンの中には臨床試験ではデータが不十分であるため、品質データと質の高い調査データにより使用許可が得られると思われる。SAGEは、薬剤監視エリアの国際的な共同作業の必要性を強調した。特に、予防注射を受けた妊婦および乳児には特別の注意が払われるべきである。また、国際社会における免疫原性、市販後の調査、効果研究の最初の結果が速やかに配布されることは、各国政府によるワクチン生産・使用・公認にとって重要である。

現時点では情報が不足しており、2回の接種の必要性については慎重であるべきである。最適回数に関しては、今後の情報で判断することが望ましい。

SAGEは、現在の季節性の予防接種の推奨を変更しなかった。2009-2010年の北半球の季節性インフルエンザワクチン製造が完了に達しているため、パンデミックワクチン製造への影響がないと考え、季節性の製造からパンデミックワクチンへの「変更」の必要性は考えられなかった。同様に、3価の季節性ワクチン製造が2009年7月末日までに90%以上完了しているため、季節性2価(H1N1/H3N2)ワクチン使用の推奨に従う必要性はない。

2010年の南半球の季節性インフルエンザワクチンの構成を決定する2009年9月に、SAGEは生産ワクチンの推奨に関する情報を調査する必要がある。

<大流行の2009年インフルエンザA(H1N1)ウイルスによるヒトへの感染:入院患者、米国、2009年7月中の臨床観察、最新版>

南カリフォルニア(米国)の2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルスによるヒトへの感染が確認(2009年4月)されてから、100,000人を超え、124か国(2009年7月15日時点)のデータがWHOに報告された。

研究所によるウイルス学的監視は、入院患者の検査優先順位と共に進行中である。多くの国々では、検査診断に対する能力は強調された; サンプルの数は増加の一途をたどっている。2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染の診断用検査は、(i)重症、異型的な症状であるいは説明できない死亡患者、(ii)抗ウイルス剤に対する抵抗性が臨床の管理に影響を及ぼすか、臨床的に重要であると考えられる患者、(iii)ウイルスの特性(例えば抗原の感受性データ、遺伝感受性データおよび抗ウイルス性感受性データ)をモニターする入院患者および外来患者からの無作為標本、から優先的にサンプルされるべきである。

WHOは、発生と同時にパンデミックの臨床重症度を厳格にモニターしている。2009年パンデミックA(H1N1)ウイルス感染の臨床的スペクトルは、呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、多臓器不全および死に直結する肺炎などの重症で複雑なものから、発熱や時々みられる嘔吐や下痢のような胃腸症状、基礎となる条件の悪化を伴った、発熱のない軽症な上気道障害まで広い。大部分が軽症であったが、2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染によって引き起こされた世界的な死亡者数は、3ヵ月だけで460人(2009年7月9日時点)で、まもなく2003年の高病原性鳥インフルエンザA(H5N1)ウイルス感染によって引き起こされた死亡者数を超えるだろう。

この報告書は、カナダ、チリ、メキシコおよび米国で2009年パンデミックインフルエンザ(H1N1)ウイルスによるヒトへの感染で入院した臨床徴候を要約する。情報は、主にWHOによって計画され、患者のケアに関わった臨床医によって報告されたデータや全国公衆衛生当局に支援されたテレビ会議によって集められた。

\* 入院:

2009年5月に、WHOは、パンデミックインフルエンザA(H1N1)患者の2-6%の入院を報告した。最近のデータでは、入院の割合は数都市の事例で10%もあった。しかし、重症例あるいは入院した患者からの臨床サンプルが優先的に検査されたため、これらのデータは注意深く解釈されるべきである; 従って、軽症患者の報告は少なく、過小評価される。

\* 入院した場合の特性:

2009年パンデミックA(H1N1)ウイルス感染の大部分が軽症であった。稀に、入院が必要となる合併症を経験した。入院は全ての年齢群に発生し、年齢の中央値(15-42歳)は多少高めの傾向がある。65歳以上の患者の入院は比較的まれである; しかし、報告された死亡のほとんどが40歳以上の患者であり、男・女の比率はほぼ1:1である。

入院の主な理由は、「ウイルス性間質性肺炎」で、主要なウイルス性肺炎より、気道の下部が障害され、肺組織中へのウイルス侵入を反映する。びまん性肺胞障害、リンパ細胞増殖および好中球の相対的な不足に伴った出血性間質性肺炎およびARDSで病理確認された。第2に細菌性肺炎(真菌感染症)が、数例での検死(シカゴ、マニトバ)で見つかった。その他には、人工呼吸器関連肺炎や肺塞栓が、非常に重症の場合に観察された。

\* 基礎疾患：

合併症の有無の割合は報告により異なる。最も頻繁な基礎疾患は、慢性肺疾患(喘息を含む)、心臓病、腎臓病、免疫不全および妊娠である。メキシコで臨床医が、肥満は致命的であると最初に報告した。

\* 定例以外の発表：

患者の50%以下で嘔吐、下痢などの胃腸症状が報告された。これらは入院を必要としない軽症である。しかし、入院患者ではそれほど胃腸症状は報告されていない。ニューヨーク州(米国)の23カ月の乳児は、2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に起因する突如の乳児死として報告された。インフルエンザ脳症の小児科事例は、米国、チリなどの国々で報告された。さらに、侵襲性の細菌感染も、チリ人の小児科患者(黄色ブドウ球菌を含めて、グループAレンサ球菌と肺炎レンサ球菌)で報告された。

\* 編集ノート：

2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス感染に関連した疾病の増加は、いくつかの地点の救急科およびICU部門の負担を強調している。周期的なWHOの会議に参加する臨床医は、ICU入院のほとんどが第1にウイルス性肺炎によって引き起こされたARDSであり、第2の細菌性肺炎はほとんど分析されていないと合意した。しかし、コミュニティ全体のいくつかの地域では、重症化して入院した患者は、健康な成人(20-35歳)の1次ウイルス性肺炎から、既往に慢性疾患(55歳以上で、季節性インフルエンザ危険合併症のハイリスク)を持った人々へ変化してきている。また、検査結果でH1N1感染を確認するまで、抗ウイルス性治療を延期し、臨床医が院外感染性肺炎用の経験的な抗菌療法を始めることが、頻繁に報告されている。2009年パンデミックインフルエンザA(H1N1)ウイルス活動がコミュニティで検知された場合、臨床医は、特に肺炎あるいは進行性の気道下部の呼吸器徴候の患者には、抗ウイルス性治療を早急に行うべきである。ノイラミニダーゼ抑制剤による抗ウイルス性治療は、パンデミックインフルエンザ疑似患者の入院時には早急に始められるべきである。

保健機関は、パンデミックインフルエンザA(H1N1)のほとんどの症例が軽症で、抗ウイルス性治療や診察を必要としないが、適切な場合には、自宅隔離はされるべきではないことを医療従事者と一般の人々に通知する必要がある。一般の人々は、医療従事者への適時の相談や抗ウイルス性処置、危険標識、病歴条件をも知識として持つべきである。

(吉川義之、杉元雅晴、木戸良明)