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

[1]慶應義塾大学医学部小児科，[2]さいたま市立病院小児科，
[3]神奈川県警友会けいゆう病院小児科，[4]川崎市立川崎病院小児科
新庄　正宜[1]　佐藤　清二[2]　菅谷　憲夫[3]　三田村敬子[4]
武内　可尚[4]　小崎健次郎[1]　高橋　孝雄[1]

（平成 15 年 10 月 15 日受付）
（平成 15 年 12 月 16 日受理）

Key words：　Influenza, oseltamivir, post-exposure prophylaxis, child

要　旨

インフルエンザ流行期には，インフルエンザの潜伏期間に入院し入院後に発症した患児やインフルエンザで入院した患者が発端者となり，小児病棟内でインフルエンザが流行することがある．ノイラミニダーゼ阻害薬の投与が家族内や高齢者施設内でのインフルエンザ伝播防止に有効とされているが，院内感染防止にノイラミニダーゼ阻害薬を使用した報告はない．2002～2003 年のインフルエンザシーズンに，関東圏の 2 つの病院の小児病棟においてインフルエンザの院内発症があり流行の拡大が懸念されたため，保護者の同意を得て，流行終息目的でオセルタミビルの予防内服（2mg/kg/dose，最高 75mg/dose，1 日 1 回，7～10 日間）を実施した．院内発症した事例は 3 回（A 型 1 回，B 型 2 回）あり，のべ 29 名の患児が病棟においてインフルエンザ患者に接触した．インフルエンザ発症者はオセルタミビル（治療量）を内服し，隔離した．3 事例を通して，予防内服を行わなかった 16 例のうち 11 例（69%）がインフルエンザを発症した．一方，接触 24 時間以内にオセルタミビル予防内服を開始した 13 例では，インフルエンザの発症はなかった．予防内服による副反応は認められなかった．

〔感染症誌　78：262～269, 2004〕

序　文

ノイラミニダーゼ阻害薬がなくアマンタジンのインフルエンザ適用も認められていなかった 1990 年代，国内の市中病院の小児科において，冬季（11 月～3 月）の入院患者にしめるインフルエンザ患者の割合は 14.0%（274 名/1,959 名）と報告されており，RS ウイルスの 17.5%（343 名/1,959 名）と並んで，インフルエンザは冬季の重要な小児科入院の要因となっている[1]．このような状況では，インフルエンザで入院した患児が他児に感染させることもあるが，インフルエンザの潜伏期間中に入院した患児が院内で発症し他児に感染させることもある．院内感染予防としてのノイラミニダーゼ阻害薬投与の報告はないが，家族内[2)3)]や高齢者施設[4)]での伝播防止には効果的であると報告されている．今回，小児病棟内で流行の拡大傾向が認められたため，オセルタミビルの接触後予防内服を試みたので報告する．

対象と方法

2002～2003 年シーズンにおけるインフルエンザ流行時に，不測のインフルエンザが，埼玉県 A

別刷請求先：（〒160-8582）新宿区信濃町 35
慶應義塾大学医学部小児科学教室
新庄　正宜

病院の小児病棟において1回（事例1），東京都B病院の小児病棟において2回（事例2，3），合計3回発生した．インフルエンザの診断は，①38℃以上の発熱，②鼻腔ぬぐい液のインフルエンザ迅速検査陽性，の両者を満たすものとした．迅速検査に使用したキットは，埼玉県A病院ではキャピリアFluA，B（日本ベクトンディッキンソン社），東京都B病院ではエスプラインインフルエンザA＆B（富士レビオ社）であった．

院内で発症したインフルエンザ患児に対しては，オセルタミビルを2mg/kg/dose（最高75mg/dose），1日2回，5日間内服させ，隔離するか退院させた．接触者とは，発端者あるいは発症者とベッドが隣接していたか，濃厚に接触した患者と定義した．当初，接触者に対しては，一般的ではないという理由から予防内服を実施しなかった．しかしその後，接触者の間で次々にインフルエンザ患者が発生（事例1，2）し，感染拡大が懸念されたため，オセルタミビルの予防量2mg/kg/dose（最高75mg/dose），1日1回を10日間（埼玉県A病院）あるいは7日間（東京都B病院）投与した[2]．予防内服時には全例において保護者から同意を得た．予防内服した患児は，いずれもインフルエンザワクチンを受けていなかった．なお，本研究における予防内服例とは，「インフルエンザ患者のインフルエンザ発症後，24時間以内にオセルタミビルを開始した接触者」と定義した．予防内服をしなかった接触者のうち，発熱したがインフルエンザ抗原陰性の者4名（事例1で3名，事例2で1名）は，本研究の対象に含めなかった．以上の結果を，シーズン終了後にretrospectiveに調査検討した．オセルタミビルの投与・非投与とインフルエンザの発症の有無について，Fisher's exact testを用いて検討した．予防群と非予防群間について，年齢と性別に差がないかどうか，それぞれ，Two-sample t-testとFisher's exact testで検討した．

また，当該病棟に勤務する医療従事者（医師・看護師）の当該シーズンのインフルエンザワクチン接種状況と，事例発生時期におけるインフルエンザ罹患状況もあわせて調査した．

成　績

両病院の発端者・接触者の詳細をTable 1に示す．事例1（埼玉県A病院）ではA型インフルエンザ，事例2，3（東京都B病院）ではB型インフルエンザが発端となった．A，Bいずれの病院でも慢性疾患やハイリスクの患者が多数存在する．また，いずれの事例においても，発端者を含め同時期にインフルエンザを理由に入院した者はいなかった．

1．事例1）埼玉県A病院（A型インフルエンザ）（Table 2a，Fig. 1a，Fig. 2a）

平成14年12月23日に，発端者がA型インフルエンザを発症した．予防内服をしなかった接触者13名中8名（61.5%）が順次A型インフルエンザを発症したが，その後予防内服を開始した接触者6名はいずれも発症しなかった．予防内服をせず二次発症しなかった接触者5名中，1名はワクチン接種者，2名は生後6カ月未満の乳児であった．オセルタミビル予防内服による明らかな副反応を認めなかった．

2．事例2）東京都B病院（その1）B型インフルエンザ）（Table 2b，Fig. 1b，Fig. 2b）

平成15年2月6日に，発端者がB型インフルエンザを発症した．発端者の発症8日後のインフルエンザB型抗体価（HI）は160倍であった．予防内服をしなかった接触者3名は順次B型インフルエンザを発症した．これら3名のうち1名（患者②）は，実際には発症前にオセルタミビルを内服しているが，内服開始が発端者の発熱2日後（発端者の抗原陽性後1日）となり，本研究における予防内服例の基準を満たさなかったため，「予防内服なし」に分類された．予防内服を行った接触者4名はいずれも発症しなかった．当病棟患児は年長児が多く，基礎疾患として感染性疾患を有しない場合が多いため，患者どうし（今回は女児間）の接触の機会が特に多かった．なお，オセルタミビル予防内服による明らかな副反応を認めなかった．

3．事例3）東京都B病院（その2）（B型インフルエンザ）（Table 2c，Fig. 1c，Fig. 2c）

平成15年2月28日に，発端者がB型インフル

Table 1　Post-exposure prophylaxis with oseltamivir in the hospitals A and B.

case		no	sex	age year：months	hospital	type	underlying disease (cause of hospitalization)	Pre-vaccination	post-exposure prophylaxis	occurrence of influenza
Case1	Primary	1	M	1：4	A	A	RSV pneumonia	not done	−	+
	Contacts	2	M	0：4	A	A	RSV pneumonia	not done	not done	+
		3	M	1：6		A	fever	not done	not done	+
		4	M	1：1		A	RSV bronchitis	not done	not done	+
		5	M	0：11		A	gastroenteritis	not done	not done	+
		6	M	0：10		A	pneumonia	not done	not done	+
		7	F	8：9		A	gastroenteritis	not done	not done	+
		8	F	1：1		A	epilepsy	not done	not done	+
		9	M	0：10		A	biliary atresia	not done	not done	+
		10	F	1：0		−	biliary atresia	not done	done	−
		11	M	1：7		−	lymphangioma	not done	done	−
		12	M	2：9		−	Kawasaki Disease	not done	done	−
		13	M	4：10		−	CHARGE association	not done	done	−
		14	F	3：2		−	bacterial meningitis	not done	done	−
		15	F	8：6		−	epidural hematoma	not done	done	−
		16	M	0：5		−	RSV bronchiolitis	not done	not done	−
		17	F	0：2		−	RSV bronchiolitis	not done	not done	−
		18	F	1：8		−	gastric ulcer	not done	not done	−
		19	F	2：1		−	gastroenteritis	not done	not done	−
		20	F	3：5		−	CHD	done	not done	−
Case2	Primary	1	F	17：7	B	B	anorexia nervosa	not done	−	+
	Contacts	2	F	8：2	B	B	Kawasaki Disease	not done	not done	+
		3	F	18：2		B	anorexia nervosa	not done	not done	+
		4	F	9：10		B	CHD	not done	not done	+
		5	F	13：1		−	school refusal	not done	done	−
		6	F	8：8		−	mitochondria disease	not done	done	−
		7	F	23：3		−	CHD	not done	done	−
		8	F	11：3		−	CHD	not done	done	−
Case3	Primary	1	F	1：9	B	B	GSD	not done	−	+
	Contacts	2	F	0：9	B	−	brain tumor	not done	done	−
		3	M	2：8		−	malignancy	not done	done	−
		4	F	1：8		−	malignancy	not done	done	−

RSV, respiratory syncytial virus; CHD, congenital heart disease; GSD, glycogen storage disease
Patient numbers correspond to those in Fig. 1 and 2.

エンザを発症した．接触者3名に予防内服をし，いずれもインフルエンザを発症しなかった．オセルタミビル予防内服による明らかな副反応を認めなかった．

4．3事例のまとめ（Table 2d）

接触者29名のうち，予防内服をしなかった16名では11名（69%）が二次発症し，予防内服をした13名では二次発症を認めなかった．オッズ比の95%信頼限界は，0から0.1829で，予防内服は有意にインフルエンザ発症を阻止した（p＝0.000126）．オセルタミビル予防内服による明らかな副反応を認めなかった．予防群と非予防群間について，年齢（p＝0.233，Two-sample t-test），性別（p＝1.0，Fisher's exact test）に差を認めなかった．

5．医療従事者のワクチン接種とインフルエンザ罹患

埼玉県A病院では，医療従事者44名（医師9

Table 2　The effect of post-exposure prophylaxis in the hospitals A and B

a. Case 1, Influenza A（The hospital A）

		affected	not affected
post-exposure prophylaxis	not done	8	5
	done	0	6

b. Case 2, Influenza B（The hospital B）

		affected	not affected
post-exposure prophylaxis	not done	3	0
	done	0	4

c. Case 3, Influenza B（The hospital B）

		affected	not affected
post-exposure prophylaxis	not done	0	0
	done	0	3

d. The general effect of post-exposure prophylaxis in the hospitals A and B

		affected	not affected	total
post-exposure prophylaxis	not done	11	5	16
	done	0	13	13
total		11	18	29

Fisher's exact test　p = 0.000126, OR = 0 ～ 0.1829（95%confidence intervals）

名，看護師 32 名，その他 3 名）のうち，36 名（82%，医師 9 名，看護師 25 名，その他 2 名）が，東京都 B 病院では，医療従事者 31 名（医師 10 名，看護師 16 名，その他 5 名）のうち，30 名（97%，医師 9 名，看護師 16 名，その他 5 名）が当該シーズンに少なくとも 1 回のワクチン接種をしており，いずれの医療従事者も期間中に発熱のエピソードはなく，インフルエンザに罹患しなかったと考えられた．

考　察

今回報告した 3 事例においては，インフルエンザ暴露後早期にオセルタミビルを予防内服することの有効性・安全性が示された．また，インフルエンザと診断された発端者を速やかに別の部屋に移動させても，予防内服を行わない限り次々と感染者が発生する現象が確認された．すなわち，発端者を隔離した時点ですでに接触者への感染が確立していたことが示唆された．

家族内インフルエンザ接触におけるノイラミニダーゼ阻害薬による二次発症予防効果は，オセルタミビル内服（75mg/dose，1 日 1 回，7 日間）で 84%（非予防群の発症 22.8%：予防群の発症 3.6%）[2]，ザナミビル吸入（10mg/dose，1 日 1 回，10 日間）で 72%（非予防群の発症 28.7%：予防群の発症 7.7%）[3]と報告されている．今回の報告事例では，埼玉県 A 病院（A 型インフルエンザ，非予防群の発症 62%：予防群の発症 0%），東京都 B 病院（B 型インフルエンザ，非予防群の発症 100%：予防群の発症 0%）のいずれにおいても二次発症予防効果が得られた．その効果は，入院患者の性別，年齢分布，インフルエンザの型に関わりなく認められた．

事例 2 において，発症した 3 名のうち 1 名では，発端者のインフルエンザ抗原陽性化が発熱の翌日と 1 日遅れ，さらに 1 日遅れて予防内服を開始，その後数時間で発症した．発端者と 2 日間ベッドが隣同士であったため，標準予防策に加え，ベッドの全長をカバーできるパーテイションで仕切ることにより飛沫予防策を講じた．しかし，空気感染[5]するとも考えられているインフルエンザの発

Fig. 1　Time course of nosocomial spread

a. Case 1, Influenza A (The hospital A)

room no.	12/23	24	25	26	27
208	①(16) (17) →	② →	④		
202	→	③ →	→ →	⑨ →	⑩⑪⑫
		(18)			
212		→	⑤		
207		→	⑥		
206		→	⑦ (19)		
201			→	⑧ →	→ ⑬⑭⑮(20)

b. Case 2, Influenza B (The hospital B)

room no.	2/6	7	8	9	
8309	①	→	② →	③ →	⑤
8311			→	④ →	⑥⑦⑧

c. Case 3, Influenza B (The hospital B)

room no.	2/2
8307 ,13	① → ②③④

①, first patients of influenza (index cases)
②, contacts without post-exposure prophylaxis (affected)
②, contacts with post-exposure prophylaxis (not affected)
(16), contacts without post-exposure prophylaxis (not affected)

Patient numbers correspond to those in Table 1 and Fig. 2.

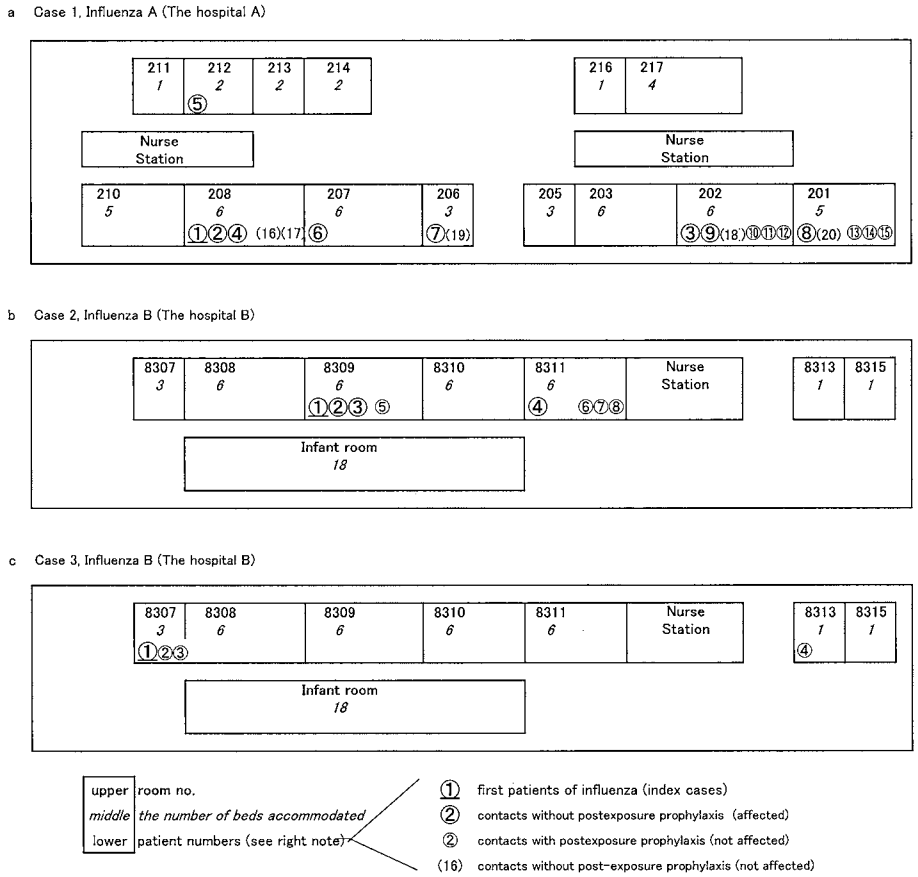
症を防止することはできなかった．発端者がインフルエンザと確定診断される前に，接触者への予防内服を開始すべきか否かは慎重に検討されるべき課題である．少なくとも今回の事例からは，十分な予防効果を得るためには，発端者が発症してから 24 時間以内の早期に内服を開始することが重要であると考えられる．

今回，オセルタミビルの予防量は治療量の半分で十分であることが示された．投与期間は 7〜10 日としたが，この点については今後も検討が必要である．家庭においては発端者を隔離することが難しいため予防投与期間は 7〜10 日と長く設定されている[2)3)]．しかし，院内において発症者を隔離しうるのであれば，最大潜伏期（3〜4 日）程度で十分である可能性がある．

オセルタミビルのドライシロップ（タミフルドライシロップ，中外製薬）の薬価は，19.22 円（2 mg)/kg/回，予防 1 週間で 134.54 円/kg である．成人用カプセルの薬価は，377.7 円(75mg)/回，予防 1 週間で 2,643.9 円となるため，ドライシロップを使用する 20kg 以上の小児に対する予防費用は，成人のそれよりも高くなる．

今回の報告における問題点として第一に，ウイルス分離を行わず，迅速診断キットのみを用いてインフルエンザを診断した点があげられる．しかし，A 型インフルエンザに関して，鼻腔ぬぐい液におけるキャピリア FluA，B の感度は 100%，特異度は 88.0%，B 型インフルエンザに関して，鼻腔ぬぐい液におけるエスプラインインフルエンザ A & B の感度は 90.0%，特異度は 93.0% と報告さ

Fig. 2　Pattern of nosocomial spread from a viewpoint of the wards



Patient numbers correspond to those in Table 1 and Fig. 1.

れており[6]，ベッドサイドでの診断方法として優れていると考えられる．また，これらの簡易診断法は，すみやかな二次発症予防策をとるためにも迅速で適切な方法であると考えられた．なお，当年の流行は，感染症情報センターホームページ（http：//idsc.nih.go.jp/）によると，A 香港型（H3N2）と B 型であり，A ソ連型（H1N1）がほとんど分離されていないことから，事例 1 の A 型は A 香港型であると推測した．第二に，シーズン前，患児がインフルエンザウイルスに対する感染防御免疫を保有していたか否かが不明である点があげられる．しかし，予防群と非予防群（あるいは発症群）の年齢分布に差がなかったことから，感染防御免疫を保有していたかどうかは，予防効果の判定に影響しないと考えられる．

インフルエンザ（特に肺炎）の院内感染ガイドライン[7]によれば，インフルエンザ患者は個室入院するか，インフルエンザ患者同士で同室入院することが望ましい．また，空気予防策として，インフルエンザ患者を可能な限り陰圧空調あるいは他の患者と別個の空調の部屋に収容することが求められている．しかし，小児病棟では，①成人病棟と異なり多くの患児が潜伏期間中に互いに接触する可能性が高い，②隔離部屋，特に陰圧個室が十分供給できない，③本事例において見られたように，インフルエンザと判明しただちに隔離しても，

すでに二次感染が始まっていることが多い．従って，本報告で有効性が示されたノイラミニダーゼ阻害薬を用いない限り，院内感染のコントロールは相当に困難であると考えられる．

院内感染の原因となるウイルスの持ち込みや，その感染拡大に医療従事者の関与が大きいとされている．インフルエンザの予防は第一にワクチンである．ワクチンは，接種した本人のためだけではなく，感染を拡大させない方策（Herd Immunity）としても重要である[8]．本報告においては，多くの医療従事者がワクチンを接種し，当該時期にはインフルエンザに罹患しなかった．すなわち，医療従事者の感染を介した事例はなかったと考えられる．この点も，院内感染のコントロールに有利に働いたと考えられる．

ノイラミニダーゼ阻害薬の予防投与は，添付文書に記載されておらず保険適用外の使用であり[9]，抗ウイルス薬の過剰投与につながる可能性がある．今回は，慢性疾患やハイリスクの患児が多く入院する小児病棟内でインフルエンザの感染拡大が懸念されたため，予防効果・副作用について患者家族に十分な説明を行った上，慎重に使用した．実際の使用に際しては，リスクとベネフィットとを照らし合わせて施設ごとに十分検討する必要がある．

入院中の患児がインフルエンザに暴露した場合，ノイラミニダーゼ阻害薬を予防的に使用することができれば，多くの院内感染を防ぐことができるようになる可能性がある[10]．ノイラミニダーゼ阻害薬によるインフルエンザ治療が世界で最も普及した日本において，同剤による発症効果予防が注目されるのは当然の成り行きであるが，乱用による耐性ウイルスの出現防止も重要課題である．ノイラミニダーゼ阻害薬の予防投与にあたって，対象となる病院，適応，投与量・期間，インフォームドコンセントなどについてのガイドライン作成が急務と考えられる．

文　献

1）Sugaya N, Mitamura K, Nirasawa M, Takahashi K：The impact of winter epidemics of influenza and respiratory syncytial virus on pediatric admissions to an urban general hospital. J Med Virol 2000；60：102―6.

2）Welliver R, Monto AS, Carewicz O, Schatteman E, Hassman M, Hedrick J, *et al*.：Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts. JAMA 2001；285：748―54.

3）Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, Klein TC, Elliott MJ, Hammond JM, *et al*.：Inhalated zanamivir for the prevention of influenza in families. N Engl J Med 2000；343：1282―9.

4）Bowles SK, Lee W, Simor AE, Vearncombe M, Loeb M, Tamblyn S, *et al*.：Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999―2000. JAGS 2002；50：608―16.

5）Goldman DA：Transmission of viral respiratory infections in the home. Pediatr Infect Dis J 2000；19：S97―102.

6）三田村敬子：インフルエンザ迅速診断キットの応用．臨床と研究　2002；79：2053―6.

7）Centers for Disease Control and Prevention：Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997；46：1―79.

8）Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M, *et al*.：The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. N Engl J Med 2001；344：889―96.

9）タミフルカプセル75，タミフルドライシロップ3% 新医薬品の「使用上の注意」の解説．2002年10月改定．

10）新庄正宜：インフルエンザ：院内感染対策．小児科臨床　2002；55：2246―50.

Effect of Post-exposure Prophylaxis with Oseltamivir for Those in Contacts with Influenza Patients in Pediatric Wards

Masayoshi SHINJOH[1], Seiji SATO[2], Norio SUGAYA[3], Keiko MITAMURA[4], Yoshinao TAKEUCHI[4], Kenjiro KOSAKI[1] & Takao TAKAHASHI[1]
[1]Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University
[2]Department of Pediatrics, Saitama Municipal Hospital
[3]Department of Pediatrics, Keiyu General Hospital
[4]Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital

During the influenza season, outbreaks of influenza may occur in the pediatric wards due to spread from the patients hospitalized with influenza, or from those hospitalized during the latency period and develop influenza afterwards. Post-exposure prophylaxis with neuraminidase inhibitors has been reported to be effective in preventing outbreaks among household members and nursing home residents. However, for nosocomial spread, its effectiveness and possible adverse effects are to be determined. During the 2002/2003 influenza season, we experienced a total of 3 nosocomial outbreaks of influenza in the pediatric wards in two hospitals in the Kanto district, Japan. Since the number of contacts who developed influenza had been increasing despite the isolation precaution implemented, post-exposure prophylaxis with oseltamivir（2mg/kg/dose, maximum 75mg/dose, once a day for 7–10 days）was implemented with a permission from the parents to terminate the outbreaks. In the outbreaks（one with influenza A, two with influenza B), a total of 29 inpatients had contact with influenza patients : among those 29, 13 were given post-exposure prophylaxis, 16 were not. Out of 16 patients who did not receive post-exposure prophylaxis, 11（69%）developed influenza : out of 13 with post-exposure prophylaxis, none developed influenza. Those patients who developed influenza were given oseltamivir(2mg/kg/dose, maximum 75mg/dose, twice a day for 5 days)and accommodated in a private room or a room with other patients with influenza of the same type. No significant adverse effects due to oseltamivir were observed among those who were enrolled in this study.

平成16年 3 月20日