

こどもの感染症と予防の学術講演会 in ASAHIKAWA

「ただのかぜ？」と癌予防ワクチン



東栄病院 小児科 菊田英明
2019年9月5日

共催： Meiji Seika ファルマ（株）

日本の抗微生物薬耐性(Antimicrobial resistance ; AMR)に対する取り組み

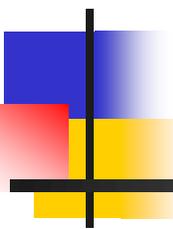
- 2016: 日本政府
 - National action plan on antimicrobial resistance (AMR) 2016–2020
- 2017: 厚生労働省
 - 抗微生物薬適正使用の手引き 2017 (乳幼児における急性気道感染症は除外)
- 2017: 日本小児呼吸器学会、日本小児感染症学会
 - 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017
- 2018: 厚生労働省
 - 抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台)(乳幼児)

日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会

小児呼吸器感染症 診療ガイドライン 2017

【監修】 尾内一信／岡田賢司／黒崎知道
【作成】 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会

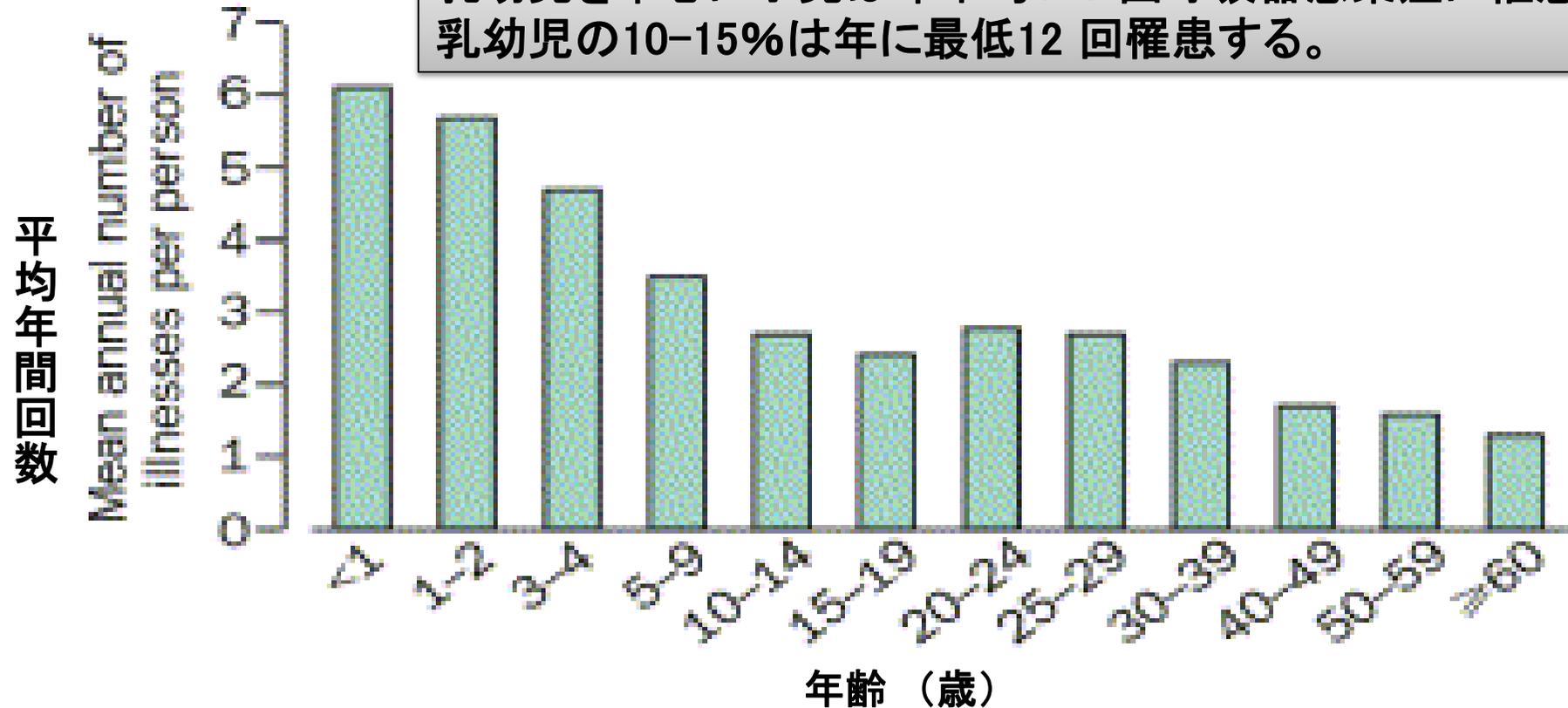




呼吸器感染症の頻度

1年間の呼吸器感染症の年齢別平均回数

乳幼児を中心に小児は年平均6-8回呼吸器感染症に罹患する。
乳幼児の10-15%は年に最低12回罹患する。



Lancet 2003; 361: 51-59

Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed

急性呼吸器感染症の発生率(一人の子どもの1月のARIのエピソードの数)
 154名の出生から**2歳まで**、急性呼吸器感染症を**日記**をつけ経時的臨床観察

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):

— ARI — URTI — LRTI — wheezy episodes

一人の子どもの1月のARIの数: **0.56回**(約2月に1回)
 1,651回の急性呼吸器感染症(URTI: 83%; LRTI: 17%)のエピソード
 6か月~2歳は、ほぼ1回はARIに罹患している。

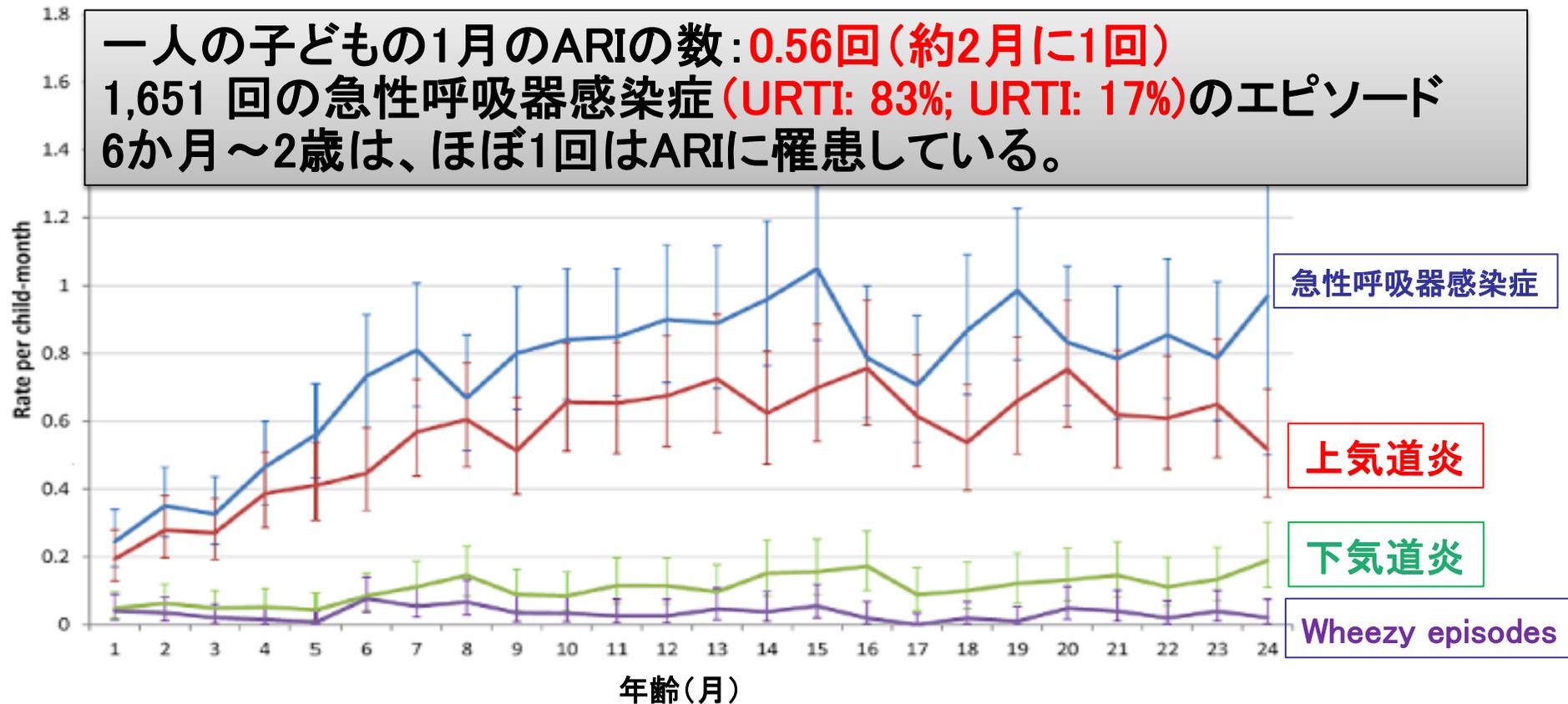
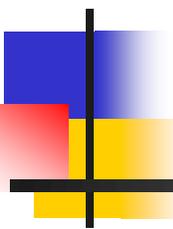


Fig. 1. Incidence rate of acute respiratory infection episodes per child-month by age and type of respiratory infection.

一人の1月間の急性呼吸器感染症の回数



呼吸器感染症のウイルス検出率

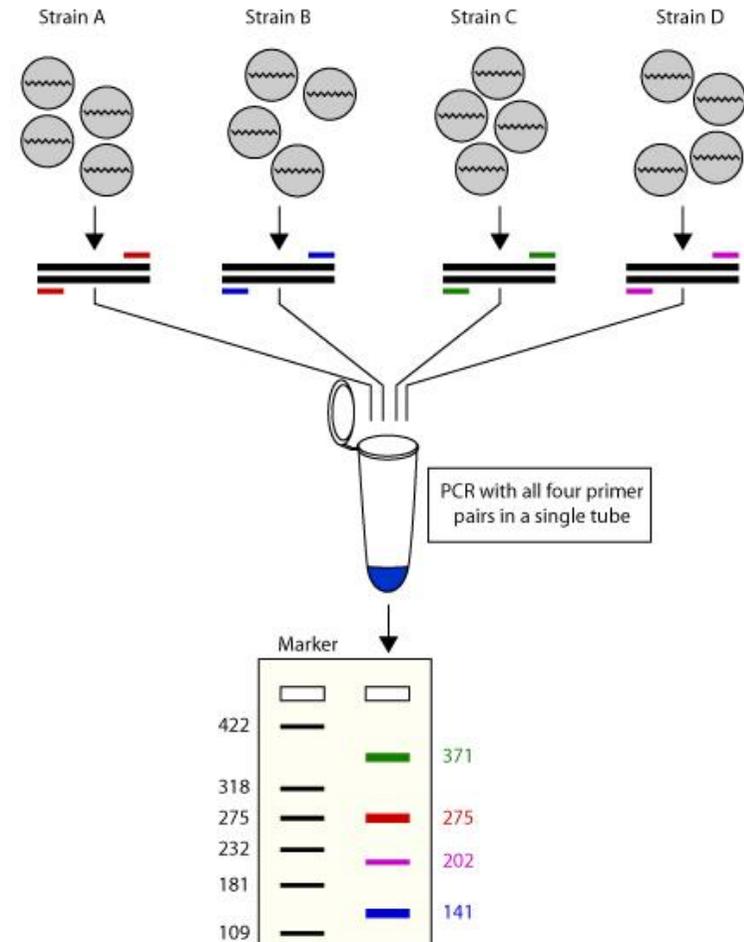
呼吸器感染症におけるウイルス検出

Multiplex PCR

一つのPCR 反応系に複数のプライマー対を同時に使用することで、複数の遺伝子領域を同時に増幅する方法。

問題点

- Multiplex PCRは全てのウイルスを検出していない。報告によって検出するウイルスの種類と数が異なる。
- 複数のウイルスが検出された時、何が原因ウイルスか分からない。



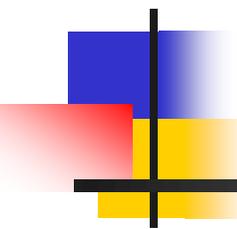
急性呼吸器感染症のウイルス検出率と重複感染率

| | | 小児 | | 大人 | |
|------------|-------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| | | 急性呼吸器感染症 | コントロール | 急性呼吸器感染症 | コントロール |
| ウイルス検出 (%) | ウイルス検出検体数 / 全検体数 | 74.7 ± 12.9* (41) ** | 36.5 ± 9.8 (8) | 30.7 ± 10.6 (9) | 6.1 ± 2.5 (4) |
| 重複感染率 (%) | 重複検体数 / ウイルス検出検体数 | 26.8 ± 10.9 (37) | 17.3 ± 8.7 (8) | 9.9 ± 7.4 (6) | — |

* 平均値 ± 標準偏差
** 文献数

小児の急性呼吸器感染症の大部分はウイルスが原因。
小児の中でも低年齢層ほど、ウイルス検出率、重複感染率が高い。

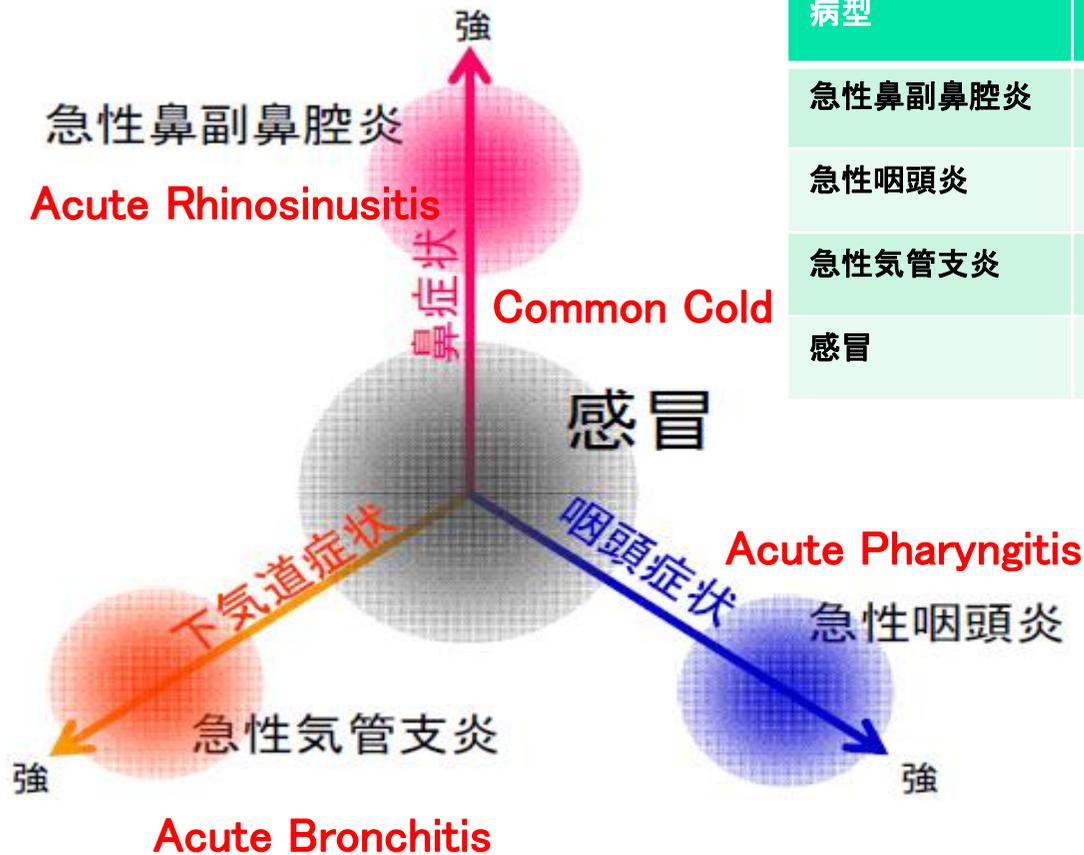
コントロールでも、小児は大人に比べウイルス検出率、重複感染率が高い。
→小児は不顕性感染も多く、感染源になっている。



「かぜ」とは？

急性気道感染症の病型分類のイメージ

抗微生物薬適正使用の手引き 第一版



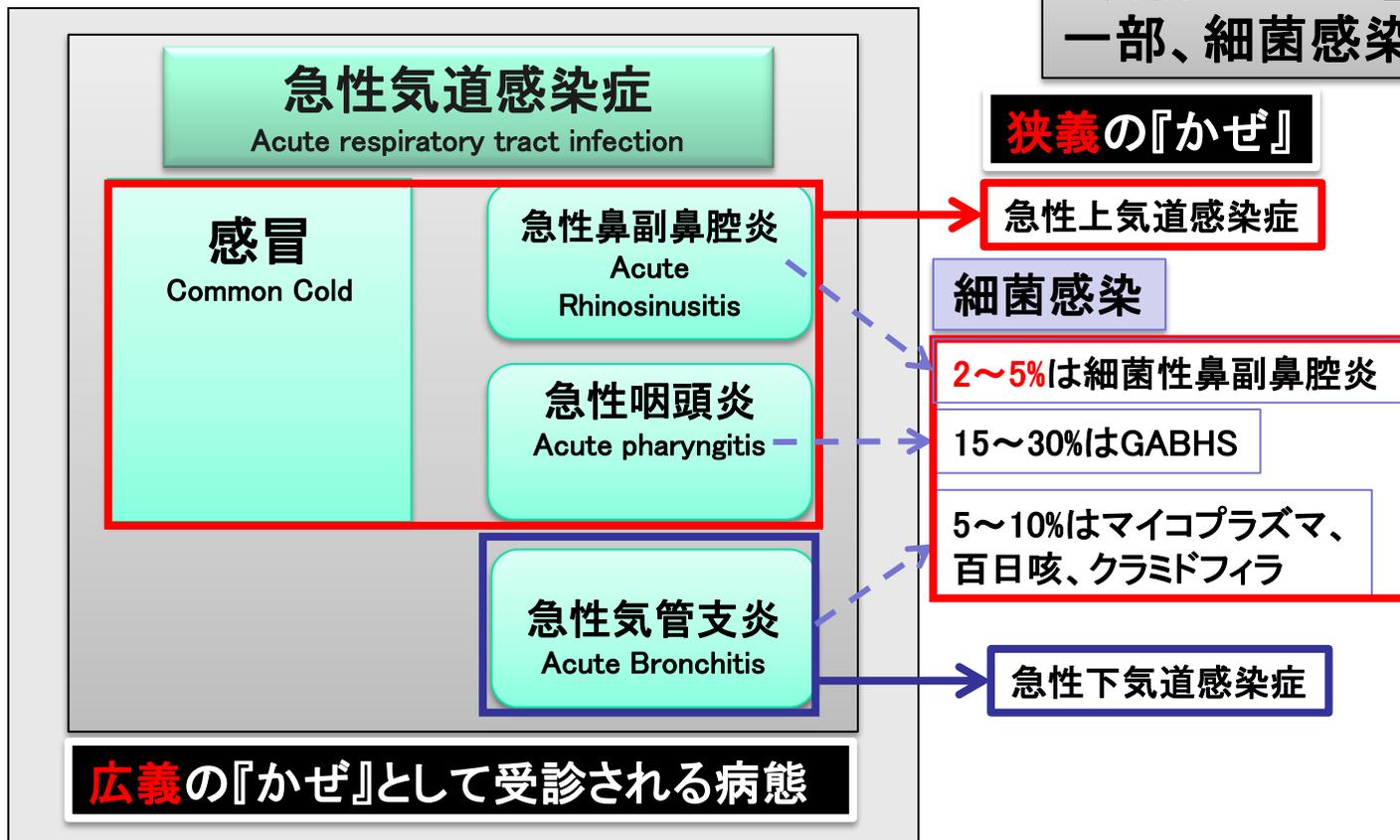
| 病型 | 鼻汁・鼻閉 | 咽頭痛 | 咳・痰 |
|---------|-------|-----|-----|
| 急性鼻副鼻腔炎 | ○ | × | × |
| 急性咽頭炎 | × | ○ | × |
| 急性気管支炎 | × | × | ○ |
| 感冒 | △ | △ | △ |

○: 主要症状
 △: 際立っていない程度で他症状と併存
 ×: 症状なし～軽度

「かぜ」とは？

「かぜ」: 様々な意味で用いられている。
狭義: 「急性上気道感染症」という意味から、
広義: 「上気道から下気道感染症」を含めた意味まで。

急性のウイルス性疾患
(狭義の「かぜ」でも
一部、細菌感染を含む)



「かぜ」とは？

急性のウイルス性疾患
(一部、細菌感染を含む)
→「かぜ」の定義が分かりにくい

抗生物質・抗菌薬への薬剤耐性(AMR)対策

こんなことを思っていませんか？

- ⚠ “かぜ”には抗生物質が効く
- ⚠ 抗菌薬をもらおうと安心する
- ⚠ よくなってきたから抗生物質をやめよう
- ⚠ 余った抗菌薬をとっておこう

“かぜ”の原因の多くはウイルスであり、
抗生物質・抗菌薬は効きません

抗生物質・抗菌薬は細菌を退治する薬です

AMR^{※1}とは、病原体が変化して抗生物質・抗菌薬が効かなくなることで、
抗生物質・抗菌薬の使用に伴ってAMRが起こることがあります
何も対策を取らず、現在のペースで増加した場合、2050年には1000万人(3秒に1人^{※2})の
死亡が想定され、がんによる死亡者数を上回ることが指摘されています。

※1 AMR:Antimicrobial Resistance ※2 英国薬剤耐性に関するレビュー委員会(オニール委員会) 第一次報告(2014年12月)

私たちにできる対策とは

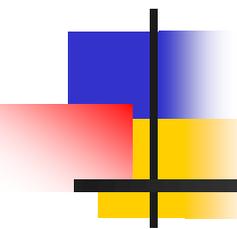
- 🍷 感染を防ぐために、日頃から手洗い・咳エチケットをする
- 🏥 医療機関などで、
 - ☑ 症状を医師に詳しく伝える ➡ 医師の正しい判断を助けます
 - ☑ 分からないことは医師や薬剤師に聞く ➡ 不安を解消しましょう
 - ☑ 量と期間を守って最後まで抗生物質・抗菌薬を服用する ➡ 耐性菌を防ぎましょう

かしくく治して、明日につなぐ
～抗菌薬を上手に使ってAMR対策～



非売品

厚生労働省のポスター



(普通)感冒とは？

(普通)感冒とは？

上気道炎

- 抗微生物薬適正使用の手引き 第一版:感冒
 - 発熱の有無は問わず、鼻症状、咽頭症状、下気道症状(咳、痰)の3系統の症状が「同時に」、「同程度」存在する病態を有するウイルス性の急性上気道感染症
- 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017:普通感冒
 - 鼻汁と鼻閉が主症状とするウイルス性疾患で、より正確には鼻副鼻腔炎である。
- 欧米:Common cold
 - = Acute viral rhinosinusitis(急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)
 - = Uncomplicated viral upper respiratory tract infection(合併症のないウイルス性の上気道炎)
- 抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台):感冒・急性鼻副鼻腔炎
 - ウイルスによる急性の上気道感染症で、鼻汁、鼻閉が主体である。
 - 低年齢の小児の感冒では急性鼻副鼻腔炎も合併していることも多いため、区別は難しく、臨床的には並列に捉えるべきであることが指摘されている。

普通感冒の原因ウイルス

| ウイルス | 頻度 |
|---------------------------|-------------------|
| ライノ ウイルス (HRV) | 30-50% |
| コロナ ウイルス(HCoV-229E, OC43) | 10-15% |
| インフルエンザ ウイルス | 5-15% |
| RSウイルス (RSV) | 5% |
| パラインフルエンザ ウイルス (PIV) | 5% |
| アデノ ウイルス | <5% |
| エンテロ ウイルス | <5% |
| ヒトメタニューモ ウイルス (hMPV) | 不明(数%?) (2001) |
| 不明 | 20-30% |

HCoV-NL63 (2004)
HCoV-HKU1 (2005)

普通感冒の原因としてライノウイルス、コロナウイルスが多い。

呼吸器感染症と季節性

| JAN | FEB | MAR | APR | MAY | JUN | JUL | AUG | SEP | OCT | NOV | DEC |
|-------------|-----|-----------------|-----|-----|--------------|-----|----------|-----|-----|-----|-----|
| | | ライノウイルス | | | | | | | | | |
| コロナウイルス | | | | | エンテロウイルス | | | | | | |
| アデノウイルス | | | | | | | | | | | |
| | | パラインフルエンザウイルス-3 | | | | | PIV-1, 2 | | | | |
| RSウイルス | | | | | | | | | | | RSV |
| インフルエンザウイルス | | | | | | | | | | | |
| | | | MPV | | ヒトメタニューモウイルス | | | | | | |
| 溶連菌 | | | | | | | | | | | |

<https://emedicine.medscape.com/article/227820-overview>

以下をすべて満たす患者にはその時点で抗菌薬は必要ない

抗微生物薬適正使用の手引きの改正内容(たたき台)

- 鼻汁
- 鼻閉±発熱±**軽い咳**
- 呼吸障害がない
- 全身状態がよい
- 熱の持続期間が3 日以内 (**72時間**)
- 鼻汁の持続期間が**10 日以内**

普通感冒

(普通)感冒、「かぜ」と「ただのかぜ」の違い？

「ただのかぜ」=普通感冒 → 「かぜ」にすべきでは？

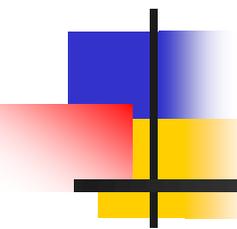
- (普通)感冒 (Common Cold)
 - 急性のウイルス性上気道炎だが、一般的名称でない。
- かぜ
 - 一般的名称だが、広義と狭義で意味が異なり、どちらも一部に細菌感染を含む。
- 親が期待する「かぜ」
 - 急性
 - ウイルス性
 - 鼻汁、鼻閉が主体とする上気道炎(急性鼻副鼻腔炎)
 - 合併症がない
- 合併症
 - ウイルス性の下気道炎(気管支炎、細気管支炎、肺炎): 咳が多い
 - 2次性の細菌感染

(普通)感冒



「ただのかぜ」

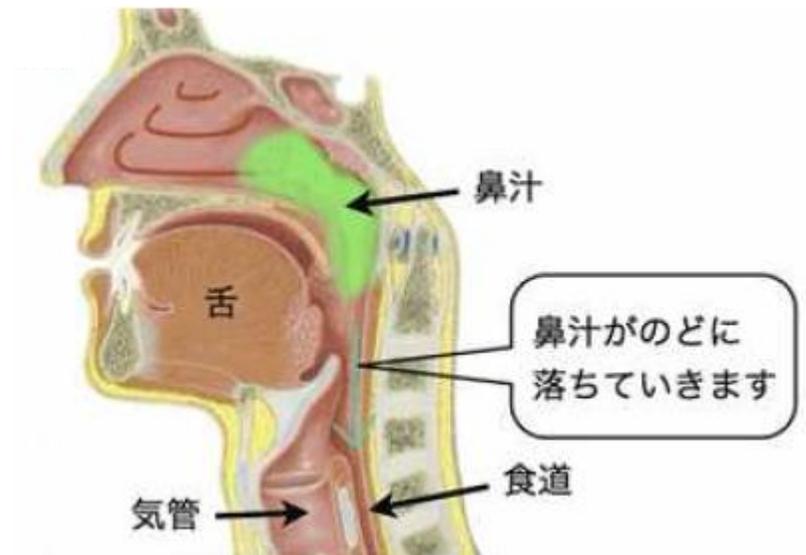
「ただのかぜ」でない。



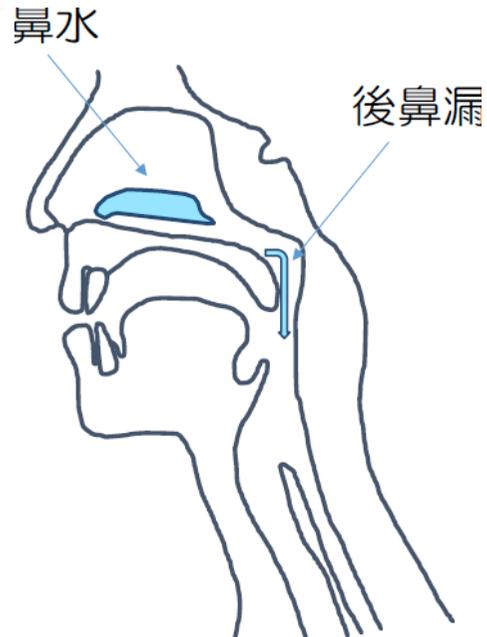
後鼻漏 Post-nasal drip (PND)

後鼻漏：鼻水がのどにおりる

- 鼻粘膜からの鼻水(粘液)分泌が増えた時、のどの後ろを垂れ、のどに引っかかった感じとなり、**咳払い**(throat clearing)や**咳**を生じる。
- **後鼻漏は鼻副鼻腔炎で起こる。**
 - 普通感冒 (ウイルス性鼻副鼻腔炎)
 - インフルエンザ
 - アレルギー性鼻炎
 - 細菌性副鼻腔炎



健康な状態

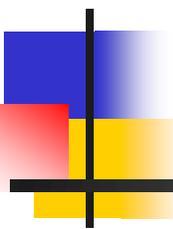


20-40ml/日の鼻汁は咽頭に入っていく、**無意識**のうちに唾液と一緒に飲み込まれる。(J Allergy Clin Immunol 2012;130:825e1-825e6)

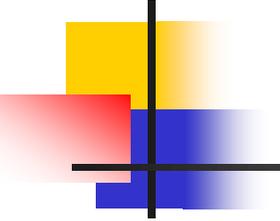
鼻炎・副鼻腔炎



鼻内の鼻水が増えると、鼻の穴から鼻水が出て、更に口蓋垂の後ろからのどに落ちていくが、**多くは飲み込まれる。**



後鼻漏の咳はいつ多いか？(昼 OR 夜？)



後鼻漏による咳嗽

| 疾患 | 咳嗽の時期 |
|-----------|-------------------------|
| 副鼻腔炎など後鼻漏 | 起床時が一番強く、夜間より昼間の咳が多い。 |
| 気管支喘息 | 夜間から早朝にかけて咳がひどくなる傾向がある。 |
| 気管支炎や肺炎 | 1日中咳が出るが、夜間の方が強いことが多い。 |
| 心因性の咳 | 昼間の覚醒時のみで、睡眠中には消失する。 |

夜間: 仰臥位



のどに溜まった後鼻漏

夜間に**仰臥位**では、のどに溜まった後鼻漏は粘り気を増し、また時には黄色味を帯びてくる。睡眠中は、これを吐き出さない限り、後鼻漏が飲み込まれたり、溜まったままになり、後鼻漏は気にならなくなる。

起床後: 立位



朝になると…

溜まった後鼻漏を出すために…

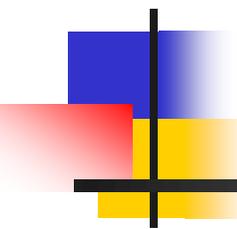
朝に**起床後**に痰の混じった咳が多いのは、痰ではなく(痰:呼吸器系で作られた粘液で、鼻腔経由のものは除く)、のどに溜まった**後鼻漏**を吐き出そうとして咳をする。

鼻血



Postnasal drip syndromeに関してアメリカとイギリスの論争. 後鼻漏が(慢性)咳嗽の原因となるか？

- Postnasal drip theory: 粘膿性の分泌液が喉頭、下気道に流れ込む。
- Sensory neural hypersensitivity theory: 中咽頭の咳レセプターの感度が上がる。
 - 欧米: Postnasal drip syndrome (PNDS)(後鼻漏症候群)
 - 2006 : Upper airway cough syndrome (UACS) (上気道咳症候群)
- Lower airway inflammation theory: 分泌液は直接的に咳の原因になるのではなく、下気道にも病変がある。
 - 英国: Rhinosinusitis
 - 膿性鼻汁と咳のあるBacterial rhinosinusitisの92%は下気道に病変がある。
(Rhinology. 2006; 44: 270-273). Postnasal drip が直接的に咳嗽を起こさない。
 - 日本: Rhinobronchial syndrome (RBS) 、 Sinobronchial Syndrome (SBS)
副鼻腔気管支症候群



咽頭炎

咽頭炎が主症状で、A群溶連菌と鑑別が必要な疾患

当院での咽頭炎

ウイルス

アデノウイルス

EBウイルス

単純ヘルペスウイルス

エンテロウイルス

細菌

A群 β 溶血性レンサ球菌

B群、C群、G群、F群 β 溶血性
レンサ球菌

黄色ブドウ球菌

インフルエンザ菌

その他

PFAPA

咽頭扁桃炎：溶連菌以外はウイルスがほとんど。
小児の15~30% (成人の5~10%) はA群溶連菌が原因。

A群溶連菌

S. pyogenes

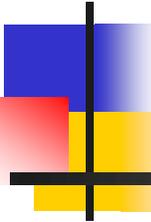
S. dysgalactiae subsp. equisimilis

S. anginosus

S. constellatus subsp. constellatus

- M蛋白
: 120以上の血清型
- *emm* 遺伝子
: 175以上の遺伝子型

10個程度の異なる血清型が流行している



A群 β 溶血性レンサ球菌

周りに溶連菌が子どもがいたので検査してほしい。
(検査してもらおうように言われた)

どのようなとき迅速診断を行うか？

迅速診断の適正使用

臨床症状：症状出現の時間経過が重要

迅速診断の必要性
溶連菌の可能性

咽頭痛
発熱

咽頭所見で判断

風邪のはじめのこともあるが、溶連菌を考える必要がある。

鼻水
咳

咽頭痛
発熱

咽頭所見で判断

普通感冒の後、溶連菌に感染した可能性を否定できない。

咽頭痛、発熱
鼻水、咳

陽性だった時の言い訳をしておく

ほぼ、同時に症状

普通感冒の可能性が大きい。

当院外来での溶連菌: 迅速抗原検査の実際

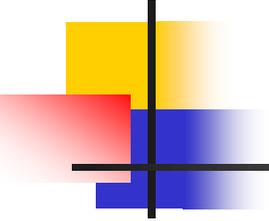
■ 検査を行う場合

- 発熱、咽頭痛で受診し、咽頭所見が溶連菌を疑わせる時。
 - 以前から鼻汁、咳の症状があっても良い。
(発熱、咽頭痛、鼻汁、咳、嗄声が**同時**に出現した時は感冒の可能性が高い)
- 他の症状がなくても**咽頭所見**が溶連菌を強く疑う時。
- 他の症状がなくても猩紅熱様の**発疹**がある時。
- 短期間の間に3回連続して**再発**(再感染OR再燃=除菌失敗?)
 - **除菌確認のため**迅速抗原検査(培養検査:マクロライド感受性?)

■ 検査を控える場合

- 年齢: 2歳以下は咽頭所見がないなら、なるべく検査しない。
- 流行の状況はあまり重要視しない。(常在性)
 - 流行っているからといって、むやみに検査しない。(健康保菌者を検出)

過剰な検査による保菌者への抗菌薬治療を減らす。

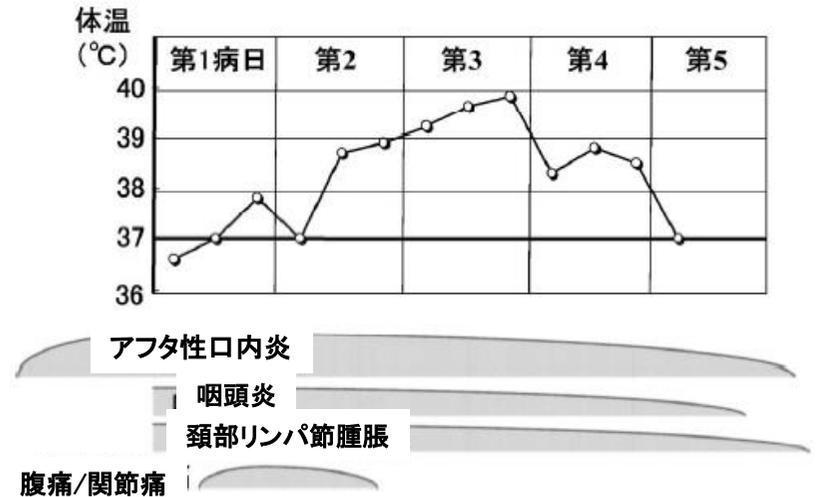


迅速診断陽性時の注意点

- *S. pyogenes* 保菌者: 12%
 - *Streptococcus pyogenes* : Basic Biology to Clinical Manifestations
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK374206/>
- 治療開始
 - 次の日は集団生活は禁止
 - 服薬後24時間以上経過し
 - 発熱など改善: 集団生活へ
 - 発熱など持続し改善がなければ、再度病院へ
- 他の疾患を見逃している。(発熱の原因が他にある)
 - 伝染性単核症(21%は溶連菌保有。Clin Pediatr. 2003; 42: 417-420)
 - 川崎病
 - インフルエンザ(但し、インフルエンザを心配して受診して溶連菌の場合が多い)
 - その他

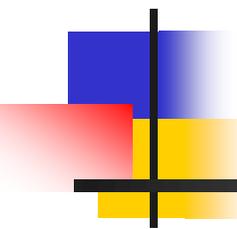
PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome: 周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎症候群)

- 5歳までに発症する
 - 平均発症年齢: 3.2歳
 - 予後は良好であり、通常4~8年程で治癒する。
- 周期的に繰り返す発熱(間欠期には全く症状がない)
 - 発熱: 4~5日が多い
 - 間隔: 4~5週が多い
- 上気道炎症状を欠き、次の臨床所見を有する
 - アフタ性口内炎 (55-75%)
 - 頸部リンパ節炎 (60-77%)
 - 咽頭炎 (50-96%)
- 発熱発作時に、炎症を反映して、好中球有意の白血球増加、CRP上昇などがみる事が多い。
- 扁桃摘出の有効性(寛解率70~80%)は高い。



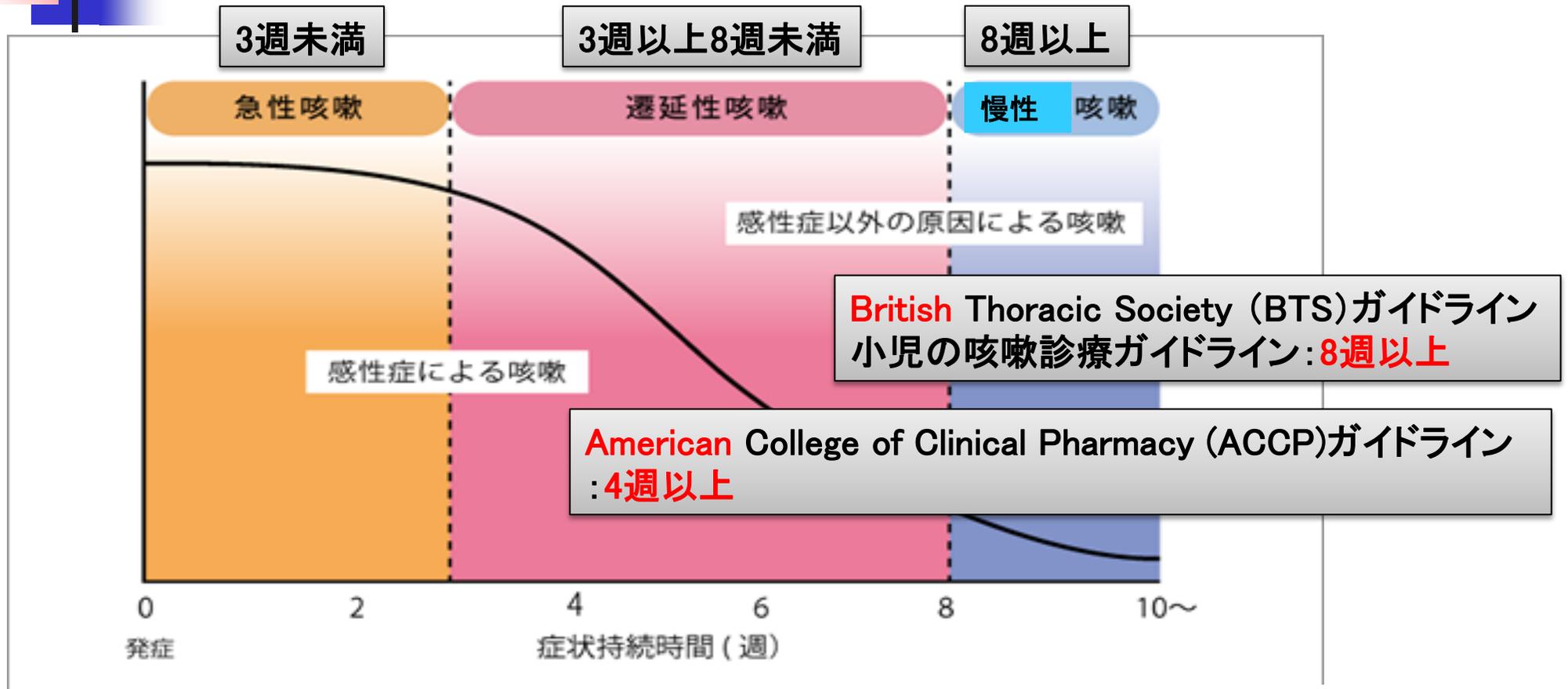
日本臨床免疫学会雑誌 2007; 30: 101-107

細菌による**反復性扁桃炎**との鑑別: (Bosn J Basic Med Sci 2016; 16: 157-161)
PFAPAでは**プロカルシトニン**は上昇しない (≤ 0.65 ng/mL)。



咳嗽

症状持続期間と感染症による咳嗽比率



<http://www.do-yukai.com/medical/98.html> 一部改

気道感染を繰り返すことが多い小児では、急性咳嗽を遷延性と間違われることもある。

慢性咳嗽

何が多いかは施設の診断能力で異なる。当院では？

- 繰り返すウイルス性気管支炎
 - 乳幼児は年に6～12回、ウイルスによる呼吸器感染症
- 呼吸器感染(ウイルス)後の咳嗽
 - 時に、ウイルス感染後、数週間咳嗽が持続
- 気管支喘息
 - Cough variant asthma (咳喘息) →
- 精神的な咳嗽 (チック)
- 百日咳
- 米国:「後鼻漏症候群(postnasal drip syndrome:PND)」
→「上気道咳症候群(upper airway cough syndrome)」
- 英国:慢性鼻副鼻腔炎(Chronic rhinosinusitis)
- アトピー咳嗽
- 胃食道逆流:6ヶ月までは生理的に存在。1歳～1歳半で90%改善
- Protracted Bacterial Bronchitis (PBB) (遷延性細菌性気管支炎)



2～3歳

Protracted bacterial
bronchitis (PBB) is
a common cause
of chronic wet
cough in children.



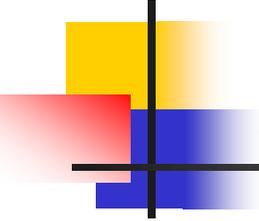
#ATSLungFact



We help the world breathe®
PULMONARY • CRITICAL CARE • SLEEP

[American Thoracic Society](https://www.atsjournals.org/)

2017年小児呼吸器感染症診療ガイドラインにも掲載

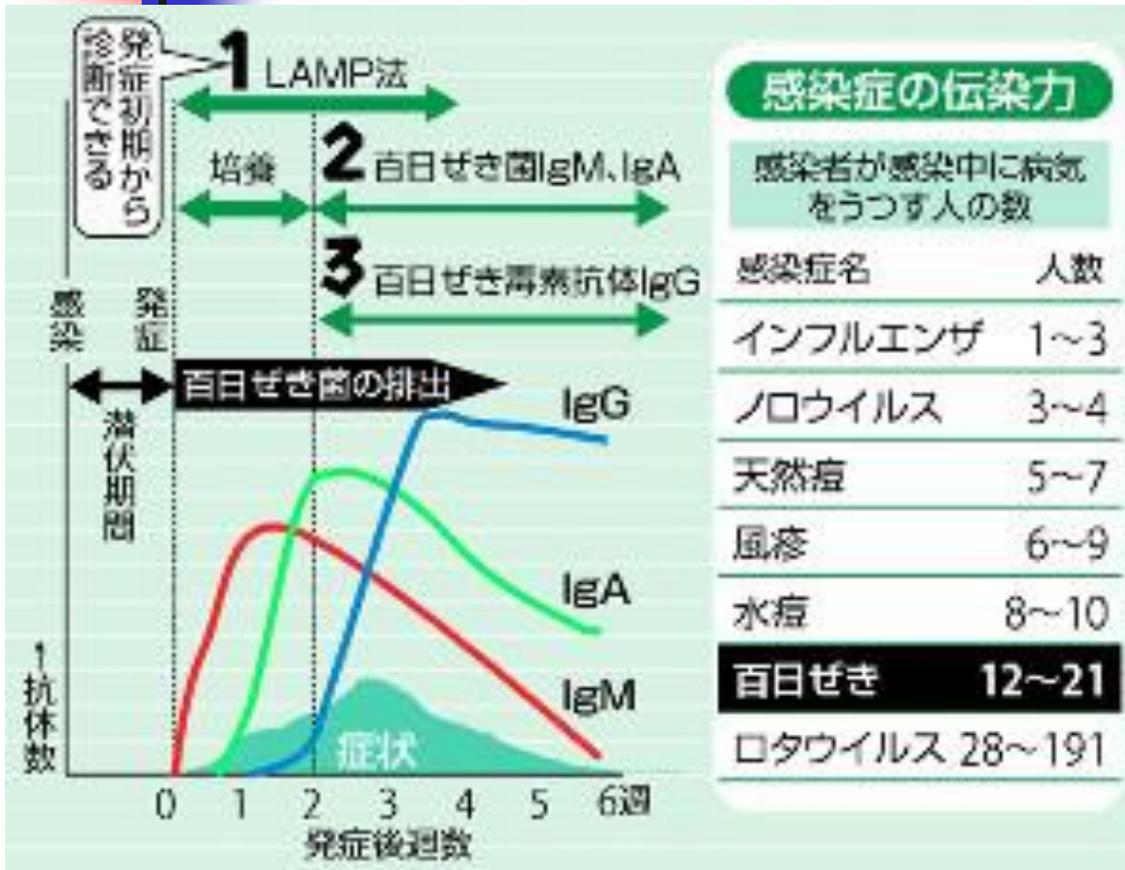


Protracted Bacterial Bronchitis (PBB)

遷延性細菌性気管支炎 (2006)

- =持続性細菌性気管支炎、慢性細菌性気管支炎
- **Original** diagnostic criteria
 - 喀痰または気管支肺胞洗浄：単一細菌が 10^4 CFU/ml 以上
 - 気管支鏡検査：好中球性炎症
- 慢性の湿性の咳 (>4 weeks)
(喘息と誤診 or 過少診断)
- 病原菌：インフルエンザ菌、肺炎球菌
- **WBC、CRP: Normal**
- 小児の慢性の咳嗽の11-41%を占める (5歳以下に多い)
- 治療：適切な2週間で改善～4週間の抗菌薬
(アモキシシリン/クラブラン酸; 22.5 mg/kg x2/日)
PBBの約40%が再燃

百日咳: 検査



30日以内に検査

- 百日咳抗体 IgM
 - 百日咳菌に対するIgM抗体価
 - 病日約15日をピークに検出し、IgA抗体より早く消失
- 百日咳抗体 IgA
 - 百日咳毒素(PT)および繊維状赤血球凝集素(FHA)の総IgA抗体価
 - 病日約21日ピークに検出し、IgM抗体よりも持続して検出

IgAおよびIgM抗体はワクチンの影響を受けないため、単一血清での診断が可能。

普通感冒の合併症

■ 細菌の2次感染

- 結膜炎→鼻水＋眼瞼結膜のみ：主に細菌性；眼球結膜も：ウイルス性
- 中耳炎（多くは細菌性）→細菌性orウイルス性の鑑別、中耳炎の有無はWBC, CRPでは**判断不可能**。
- 細菌性鼻副鼻腔炎（多くはウイルス性）→細菌性orウイルス性の鑑別はWBC, CRPでは**判断不可能**。（重症型以外）
- 細菌性気管支炎、肺炎→細菌性orウイルス性の鑑別は、**ある程度**WBC, CRPで**判断可能**。

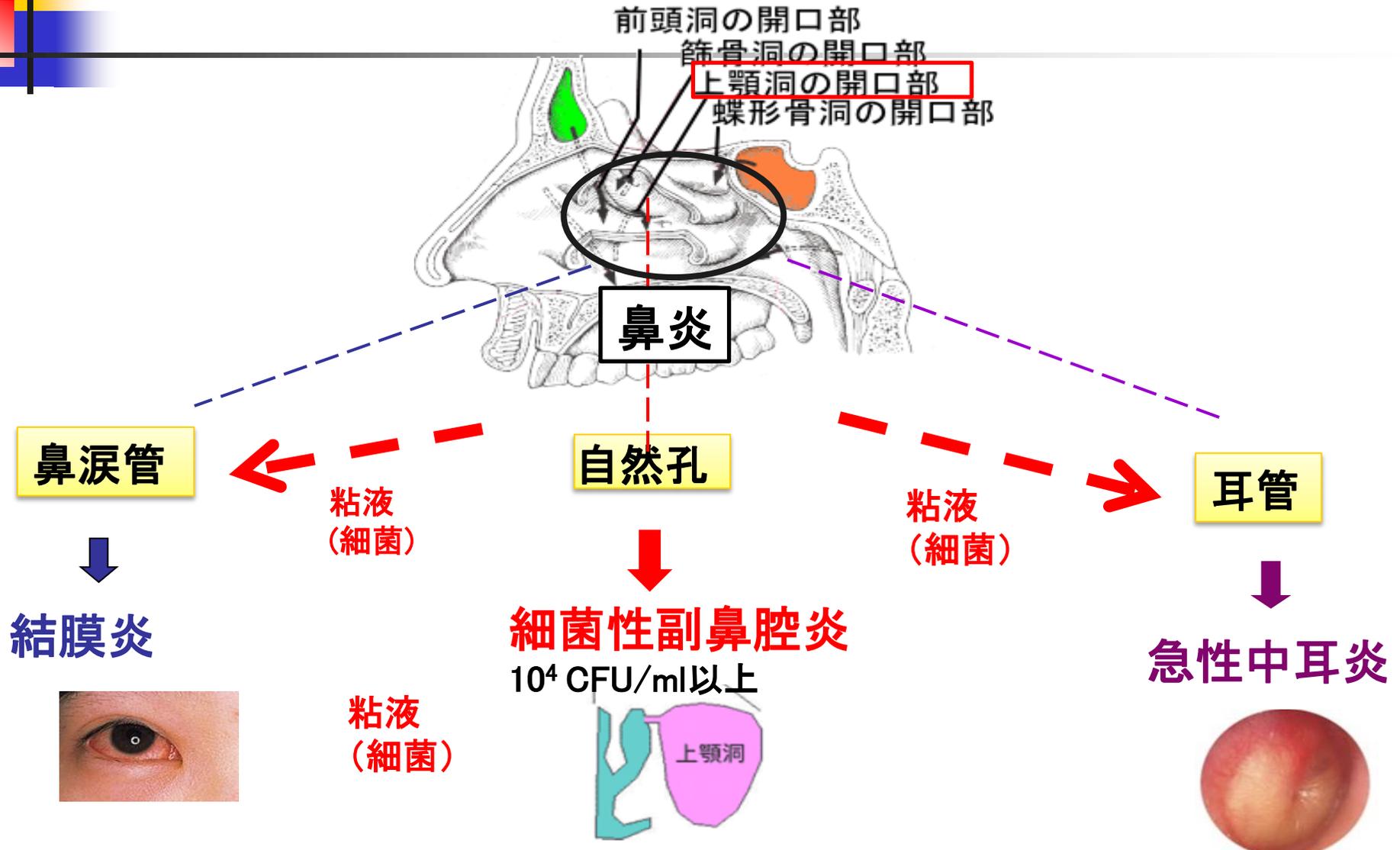
■ 呼吸困難

- 気管支喘息の増悪
- 喘鳴を伴う気管支炎
- 細気管支炎
- 肺炎

抗菌薬で、合併症（細菌性副鼻腔炎、中耳炎、気管支喘息の増悪）を**予防できない**。

（Ann Intern Med 2016; 164: 425-435）

鼻腔から副鼻腔、目、耳への細菌の感染

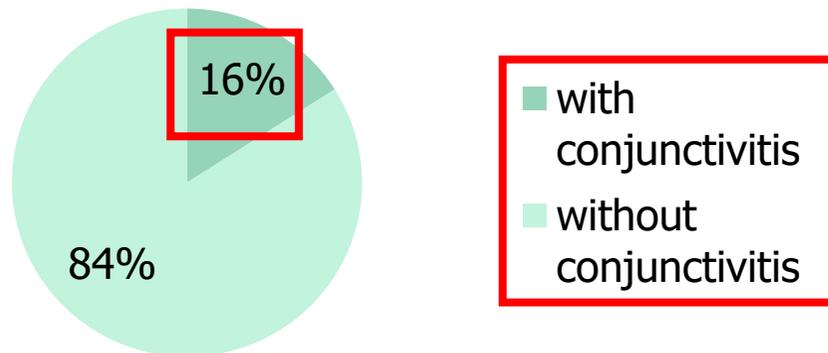


結膜炎・中耳炎症候群

Conjunctivitis-Otitis (media) syndrome

鼻汁＋結膜炎＋喘鳴を伴う気管支炎＋72時間以上の発熱
→中耳炎

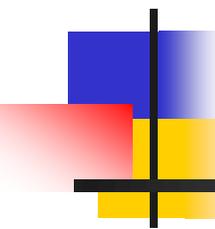
中耳炎 (6-36 months of age)



中耳炎の16%は結膜炎を伴う。
結膜炎から、インフルエンザ菌が最も検出される。

- インフルエンザ菌による中耳炎
 - 47% (20~73%)に結膜炎
 - 肺炎球菌による中耳炎
 - 16% (12~20%)に結膜炎
- (Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1650-1654)

結膜炎の45~73%に同側の中耳炎を合併する。
(Pediatr 1982; 69: 695-698)

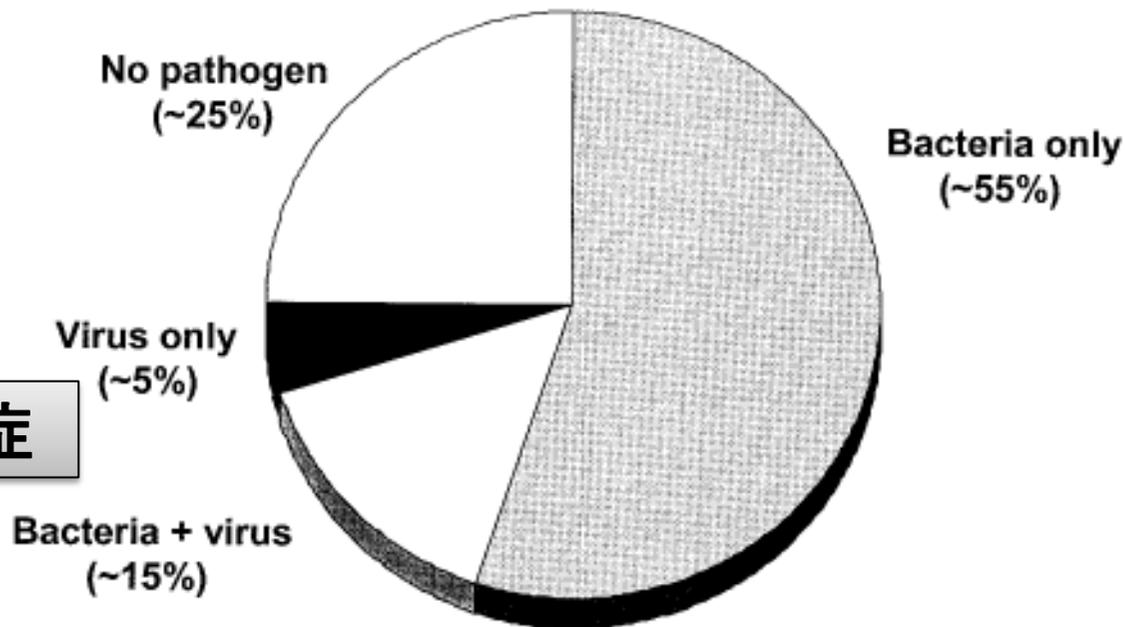


急性中耳炎

急性中耳炎

大部分は細菌が原因

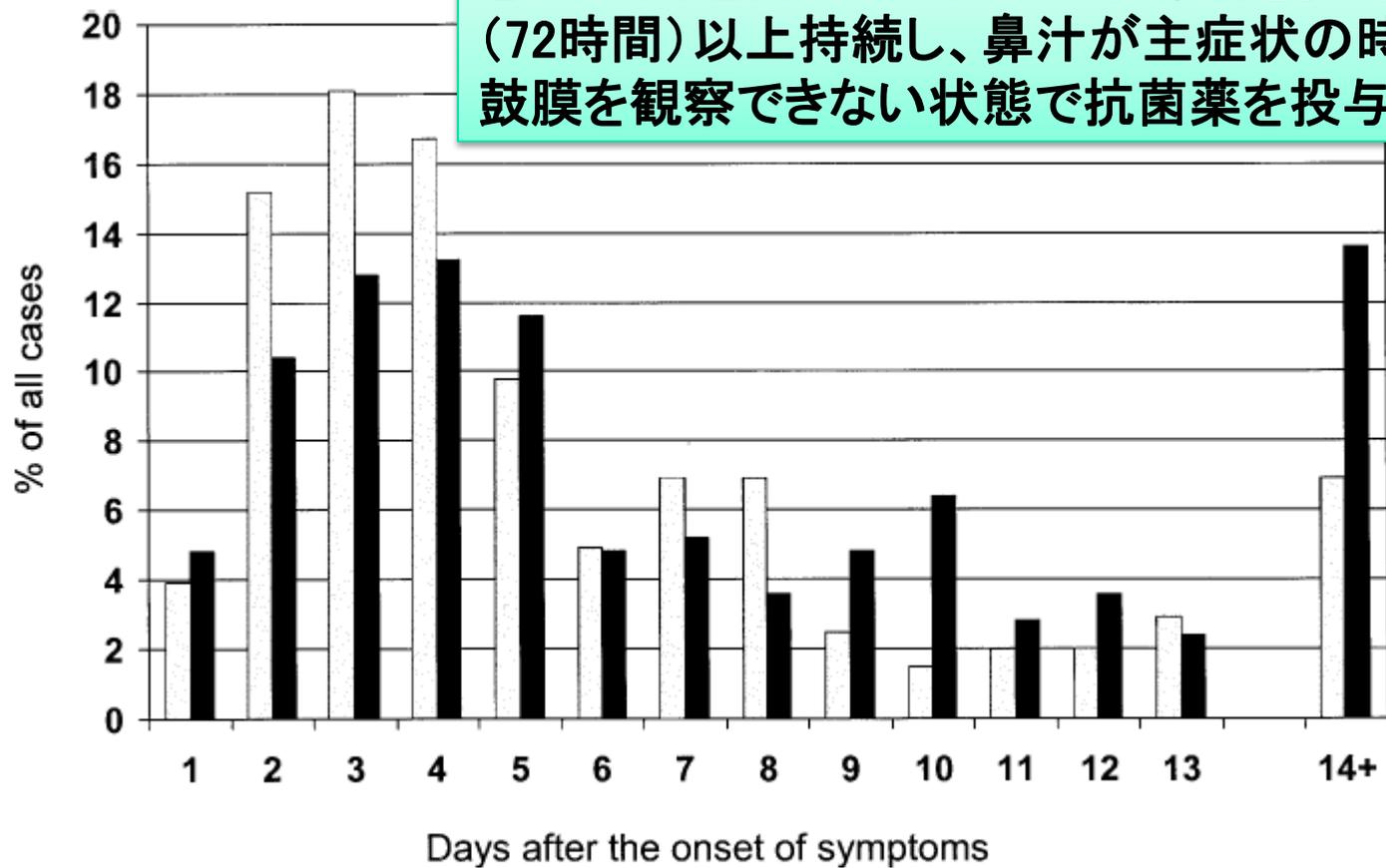
上気道炎の一番の合併症



普通感冒の20-60%に中耳炎を合併 (Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 1265-1271)
急性細菌性副鼻腔炎の31%に中耳炎を合併 (Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 803-808)

急性上気道炎のいつ中耳炎を発症するか？

急性上気道炎の2日以降に中耳炎を多く発症するため、熱が3日(72時間)以上持続し、鼻汁が主症状の時、中耳炎に注意が必要。鼓膜を観察できない状態で抗菌薬を投与しない。



2つの報告

白: *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 659-661.

黒: *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:303-305

鼻汁が続いている間は油断できない。

ウイルス感染と中耳炎合併の関連

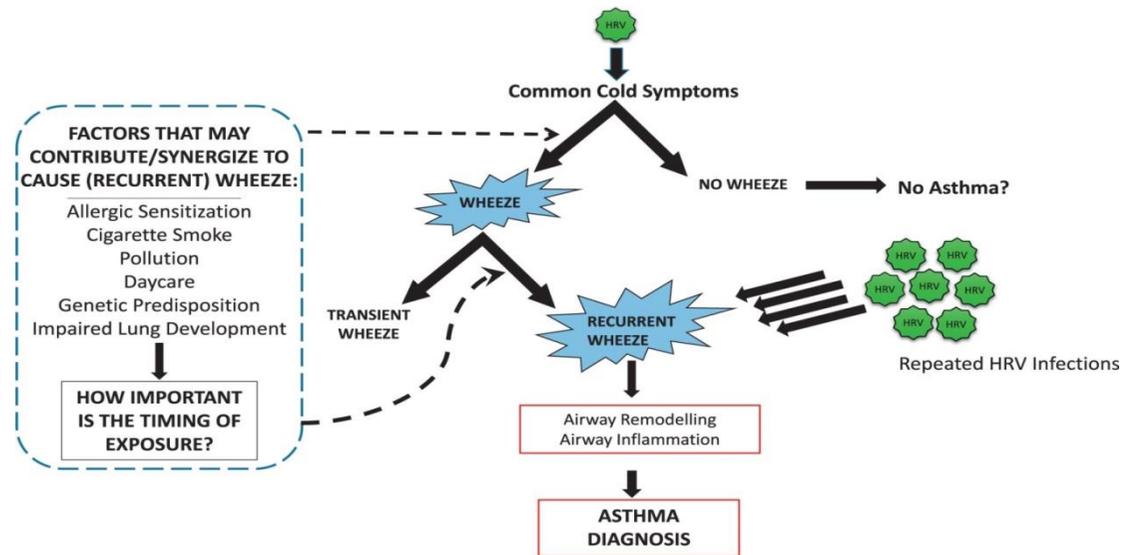
| ウイルス | 中耳炎合併(率) | 中耳炎に注意すべき発熱期間 |
|---------------|--------------------------|----------------------------------|
| RSウイルス | 60% “ototropic” virus | 3日以上発熱の時 (診断時に、鼓膜が見える状態にしておく) |
| アデノウイルス | 45% - 50% | 5日以上発熱の時 |
| ライノウイルス | 33% | 3日以上発熱の時 |
| コロナウイルス | 40% - 50% | 3日以上発熱の時 |
| パラインフルエンザウイルス | 33% | 3日以上発熱の時 |
| hMPV | 15 - 30% | 5日以上発熱の時 |

J Clin Microbiol.2011; 49: 3750-5

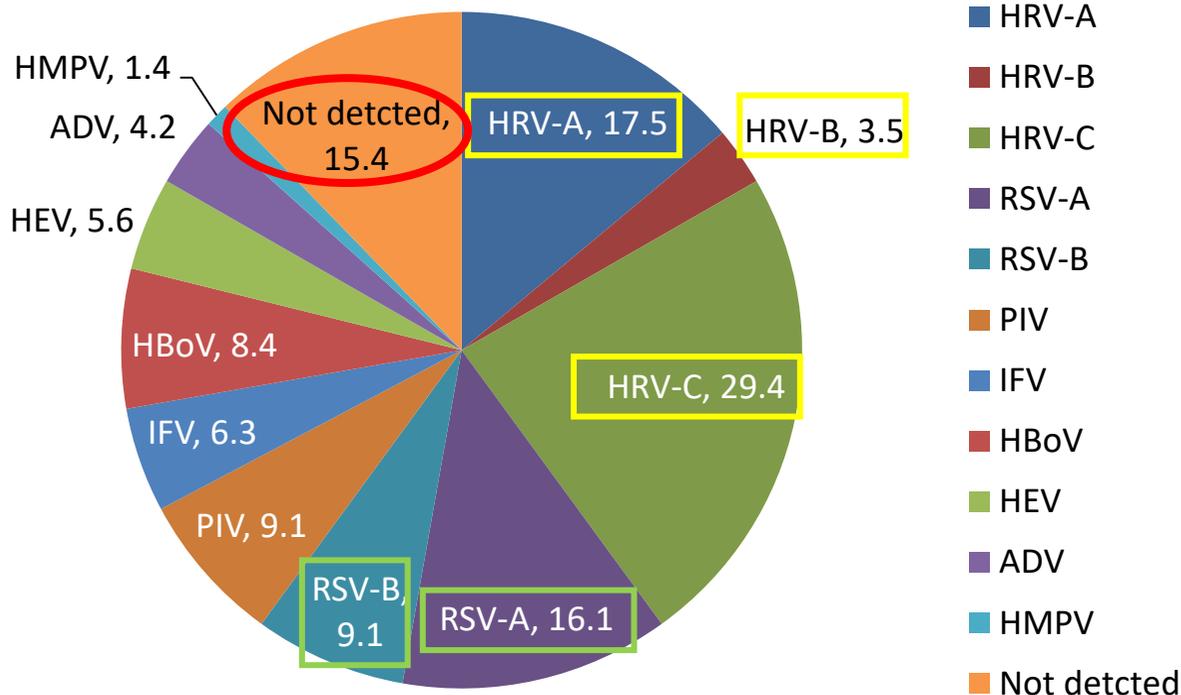
Acta Universitatis Tamperensis 2302

Curr Allergy Asthma Rep. 2012; 12: 551-558

気管支喘息の急性増悪



気管支喘息・急性増悪の小児(年齢:17ヵ月-14歳;中央値:45ヵ月)143名入院患者から検出されたウイルス



121/143 (84.6%)から少なくとも1個ウイルスが検出される。

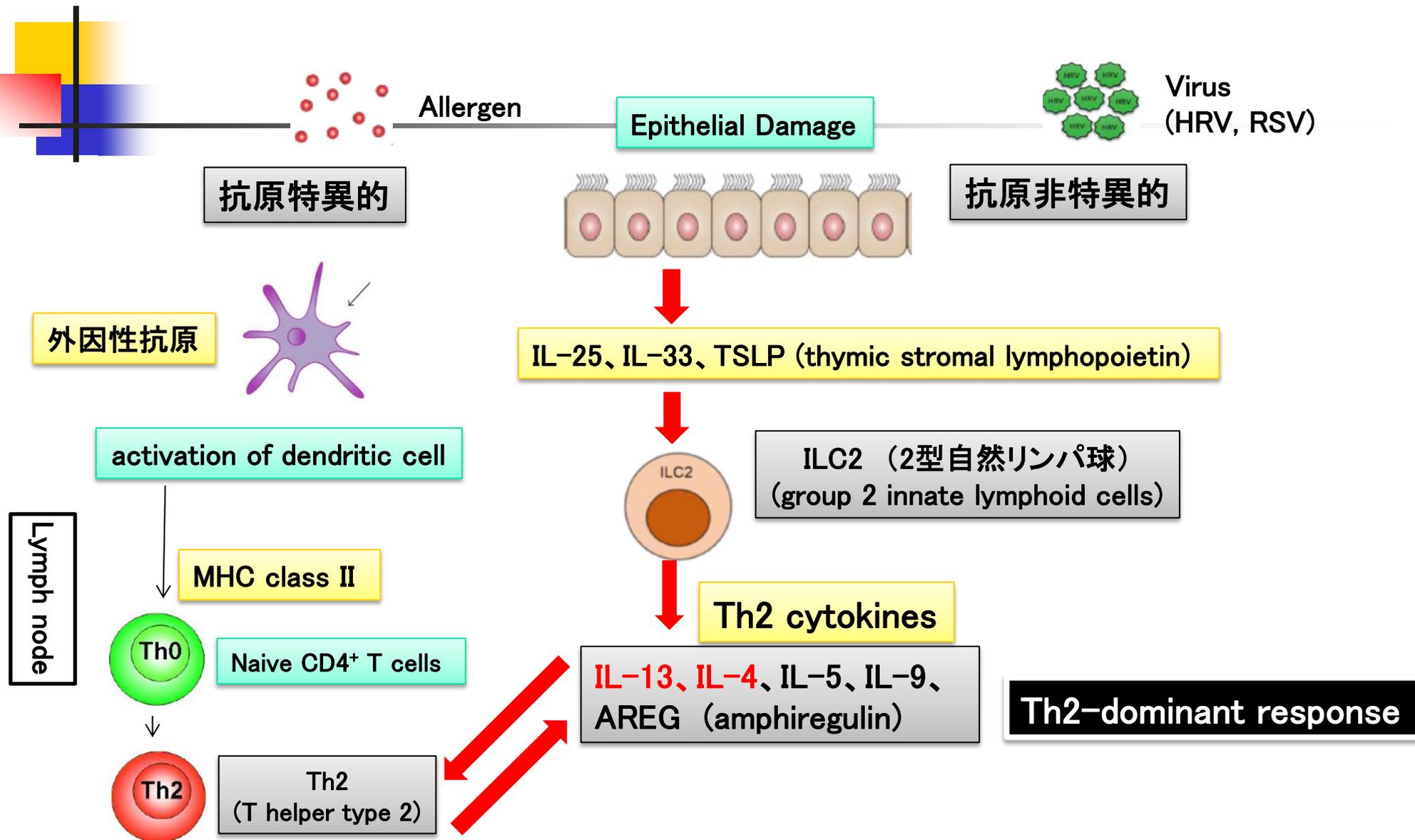
HRV(ライノウイルス): 50.4%

RSV(RSウイルス): 25.2%

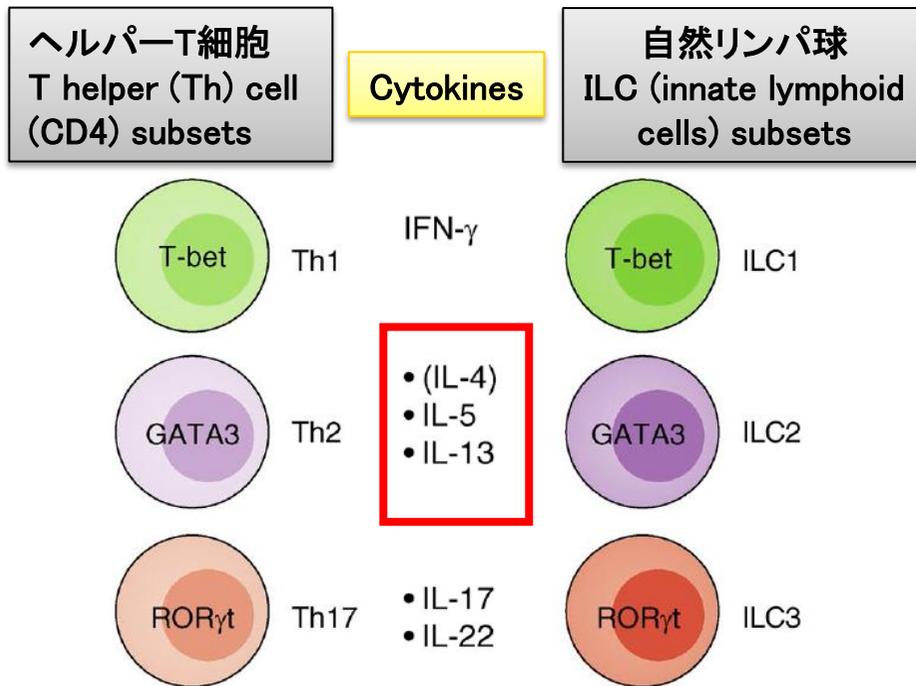
気管支喘息の急性増悪にはウイルス感染(特にHRV, RSV)の関与が大きい。

Co-infectionがあるので100%以上になっている

ウイルス感染とILC2 (2型自然リンパ球)



Th2 サイトカインの産生



Nat Immunol 2011; 12: 21-27

Th2 cytokines

血管透過性の亢進
気管平滑筋の収縮
上皮細胞からの粘液産生亢進
IgE産生増加
好酸球増加
気道のリモデリング

呼吸性喘鳴 (Wheezing)
気管支喘息の増悪

急性細菌性鼻副鼻腔炎(上顎洞炎)

鼻水吸引

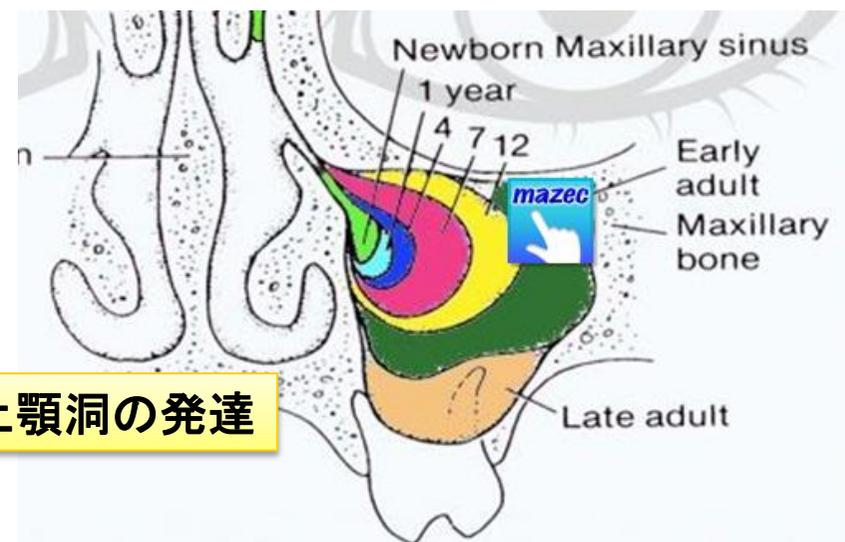
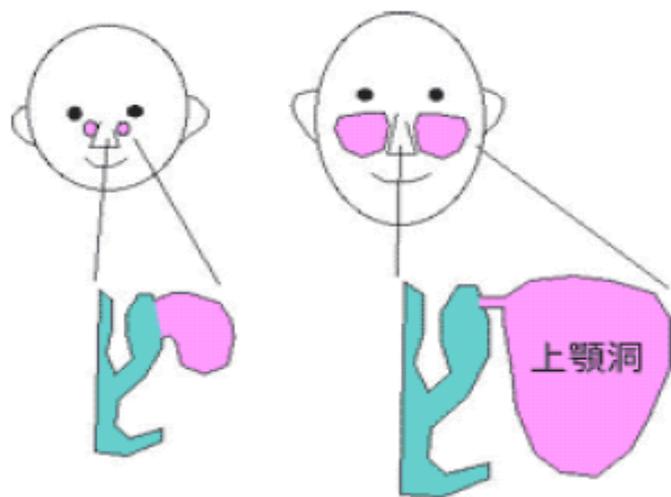
オリーブ管



Maxillary Sinus(上顎洞)

- 上顎洞と鼻腔の交通(自然孔): 幼児では上顎洞がまだでき始めのため、鼻腔と区別がつけにくい程、広くつながっている。→鼻腔の炎症は副鼻腔の炎症を**起こしやすい**が、**治りやすく自然治癒傾向**。

| 発生時期 | X線で可視 | 急速な増大 | 急速な増大(容量) |
|--------|-------|----------|----------------|
| 妊娠 65日 | 4-5ヶ月 | 3歳と7-12歳 | 18歳 (14.75 mL) |



上顎洞の発達

http://www.ear-nose.net/oiki/gairai_syonihukubi.htm

耳鼻咽喉科サージックリニック老木医院

<https://blog.fauquierent.net/2013/11/pediatric-sinus-development-and.html>

日本と欧米のガイドラインの相違点

| | 欧米 | 日本鼻科学会 |
|-------------------------|--|--|
| ガイドライン | Acute Bacterial (Rhino)sinusitis | 急性鼻副鼻腔炎 |
| 定義 | ウイルス性上気道炎の 延長線上 に、急性 細菌性 (鼻)副鼻腔炎(ABS、ABRS)があると考えている。 | 細菌性 鼻副鼻腔炎をいう表現はほとんどない。 |
| 細菌性 急性(鼻)副鼻腔炎 | 持続: “10-day mark” 悪化: “double sickening”(2峰性) 重症: | “10-day mark”を述べているが、軽症例に対しても 5日間 経過を観察するが、5日後に改善しない場合にはAMPC使用となっている。 |

抗微生物薬適正使用の手引き 2017年(厚生労働省)は欧米に基づいて作成されている。
小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 には、ほとんど記載がない。

急性ウイルス性鼻副鼻腔炎と急性細菌性鼻副鼻腔炎の鑑別？

10-day mark

Acute **viral** rhinosinusitis
(急性ウイルス性鼻副鼻腔炎)

臨床症状により急性細菌性鼻副鼻腔炎と診断
→Maxillary sinus aspirationで**70%**がABRS
(J Allerg Clin Immunol 1992; 90: 452-6; Ann Otol Laryngol
1992; 155: 37-41; Ped Infect Dis J 1996; 15: 576-579)

小児: 2~5%

理学的所見: 鼻甲介の発赤や腫脹は特異的な所見ではない。
(Pediatrics 2013;132: e262)

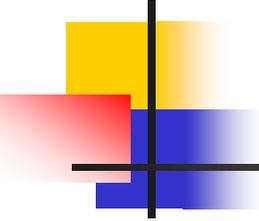
鼻咽頭の培養: 上顎洞炎の細菌を反映しない(42 - 65%)。
(Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127: 7-12.)

画像診断: ウイルス性と細菌性の鑑別はできない。

何を指標？

Acute **bacterial** rhinosinusitis (ABRS)
(急性細菌性鼻副鼻腔炎)

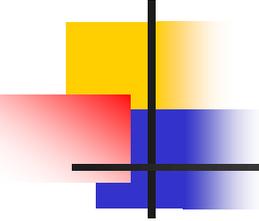
Maxillary sinus aspiration: **現在は無理**
($\geq 10^4$ colony-forming units/ml)



小児の急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬の適応

抗微生物薬適正使用の手引き 第一版

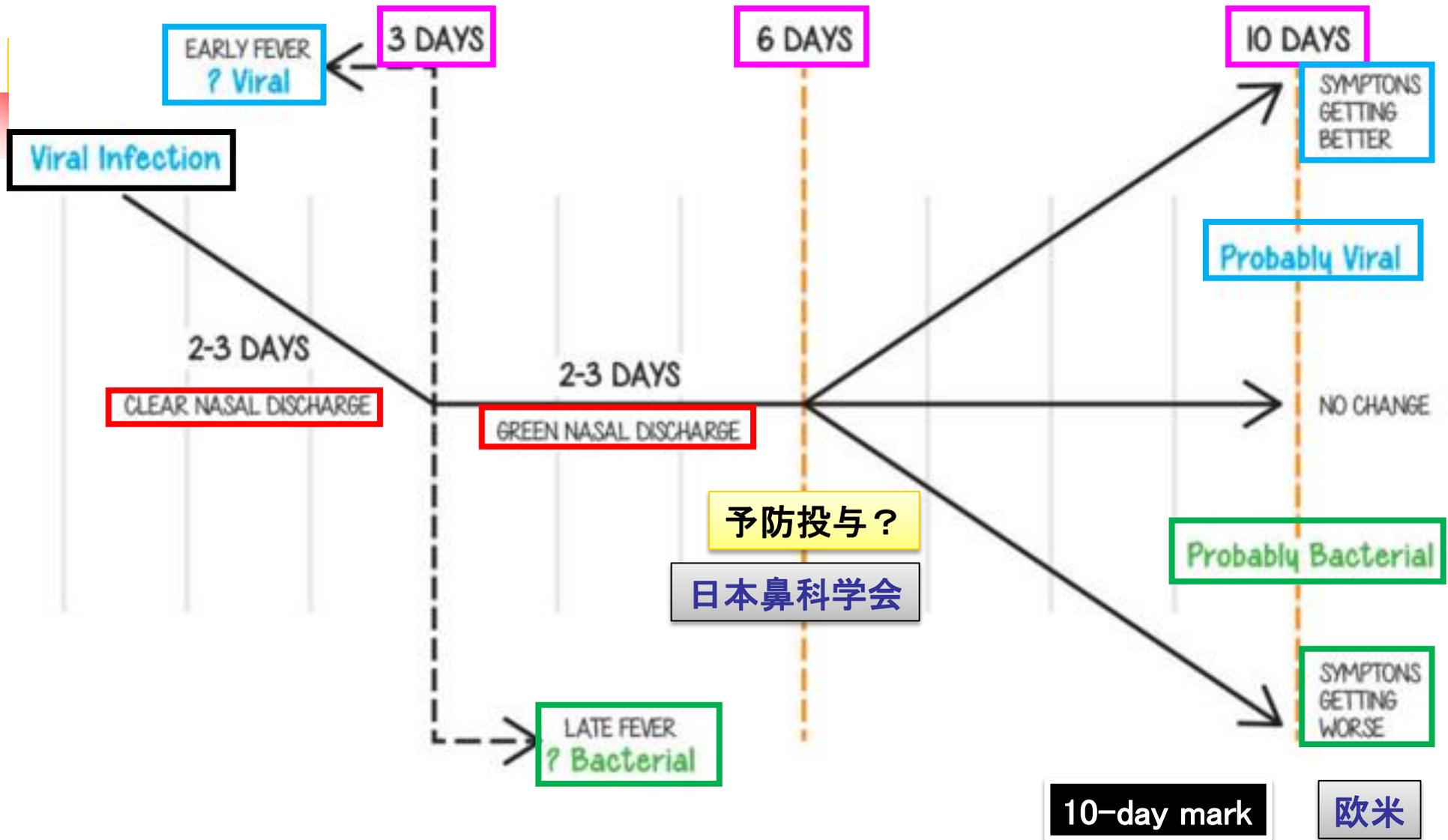
- 小児では、急性鼻副鼻腔炎に対しては、**原則、抗菌薬投与を行わないことを推奨する。**
- 小児の急性鼻副鼻腔炎に対する抗菌薬の適応
 - **持続**: 10 日間以上続く鼻汁・後鼻漏や日中の咳を認めるもの。
“10-day mark”
 - **悪化**: 感冒に引き続き、約1 週間後に再度の発熱や日中の鼻汁・咳の増悪が見られるもの“**double sickening**” (2峰性)
 - **重症**: 39°C以上の発熱と膿性鼻汁が少なくとも3 日以上続き重症感のあるもの。



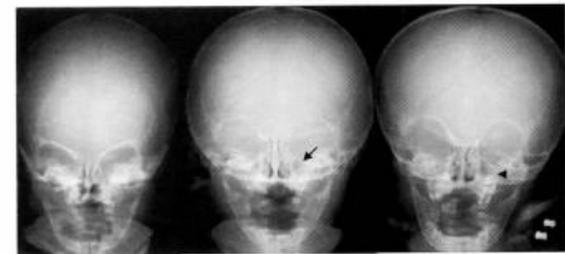
急性細菌性鼻副鼻腔炎の自然改善率

- **63%** (Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 1-45)
 - 肺炎球菌: 15%
 - インフルエンザ菌: 50%
 - カタラリス菌: 50-75%
- 10-day markで急性細菌性鼻副鼻腔炎と診断しても、**必ずしも抗菌薬は必要ない。**

上気道呼吸器感染症： ウイルス VS. 細菌



Maxillary Sinusitis (上顎洞炎) に レントゲン写真は必要か？



a. 1か月 → b. 3か月 → c. 1歳



d. 4歳 → e. 8歳 → f. 10歳

副鼻腔炎に対する画像診断

■ レントゲン写真が必要でない理由

■ 上顎洞の異常陰影

- 上気道炎症状がある小児：約40%
- 上気道炎症状がない小児：15-57%

■ ウイルス性鼻副鼻腔炎と細菌性副鼻腔炎の鑑別ができない。

- 症状が10日以上続き臨床的に細菌性副鼻腔炎と診断される症例は、高率に副鼻腔に異常陰影を予想できるので省略できる。

注意1：放射線被曝：水晶体が近接する領域。

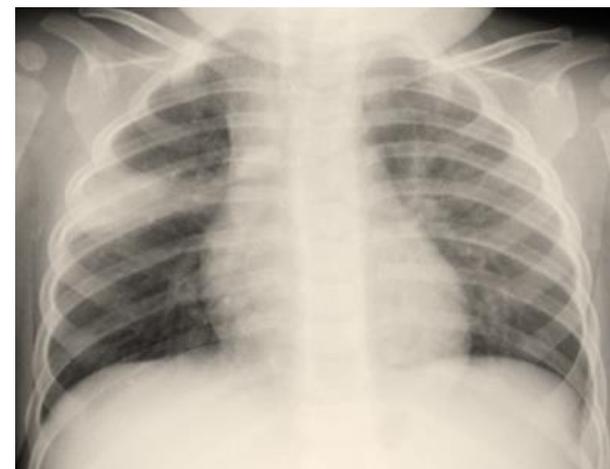
注意2：1歳未満は、判断不能。(Pediatrics 1984; 73: 306-309)

■ 画像診断が必要な場合

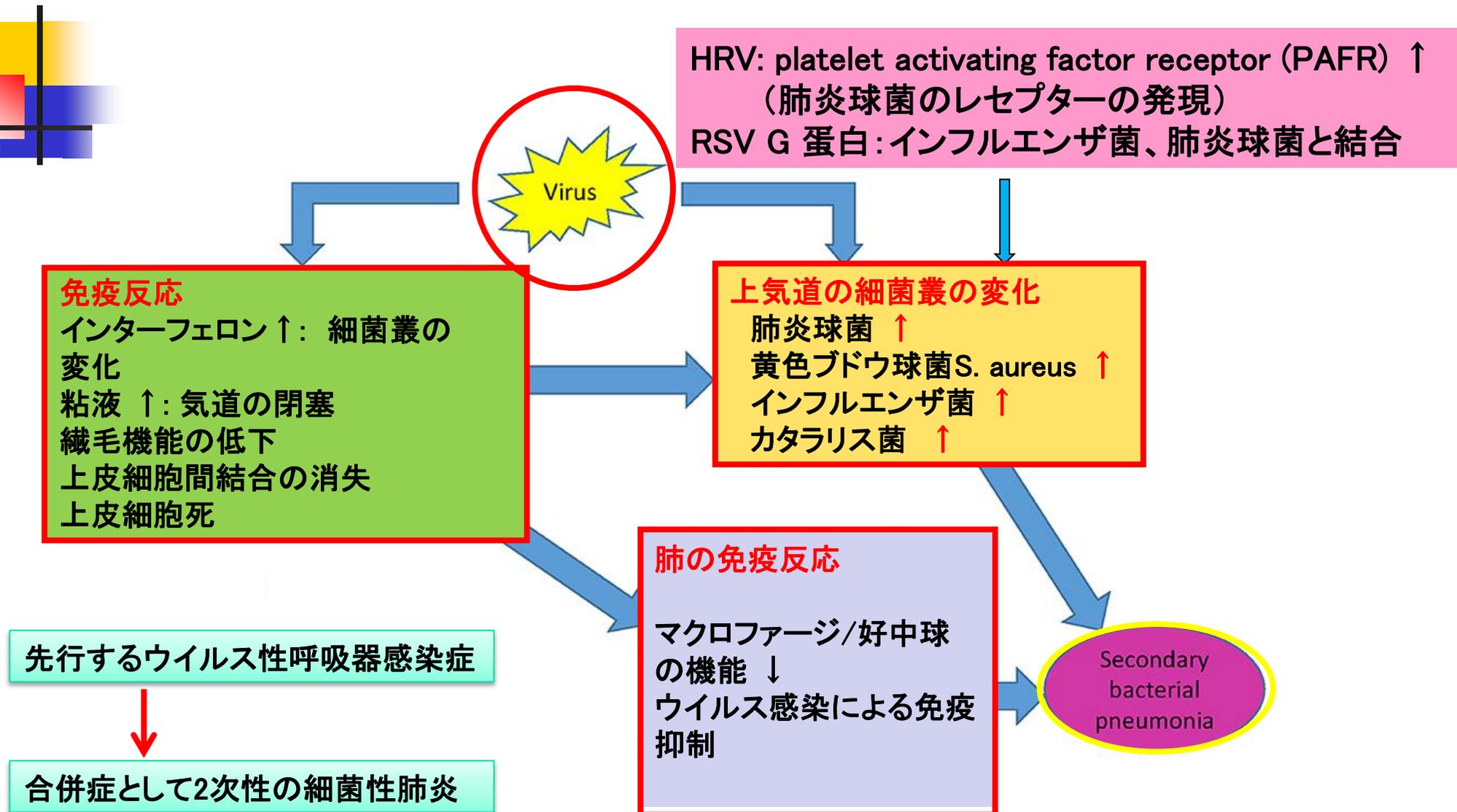
- 眼窩合併症(眼窩蜂窩織炎)あるいは頭蓋内合併症(静脈洞血栓症, 髄膜炎など)が疑われる場合は、造影CT/造影MRIを実施。

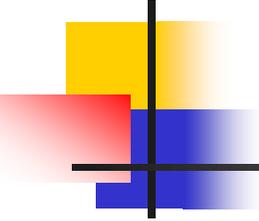
A clear or normal Water 's view may be helpful in ruling out significant maxillary sinus disease.
(正常X線像は副鼻腔疾患の除外に有用) (Pediatrics 1984;73:306-308)

急性細菌性肺炎



ウイルス性呼吸器感染症後の二次性細菌感染の機序





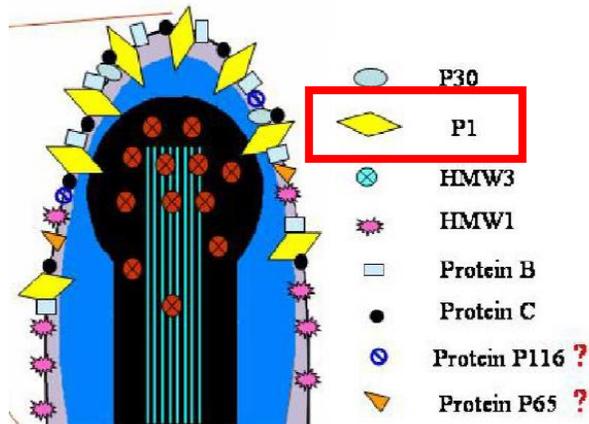
TBPM治療の肺炎への適応

- 入院を考慮する症例
 - 高度脱水がない
 - 呼吸困難がない
- 効果は早い(多くは24時間以内に解熱)
- 効果がない時は2日目には入院

マイコプラズマとマクロライド

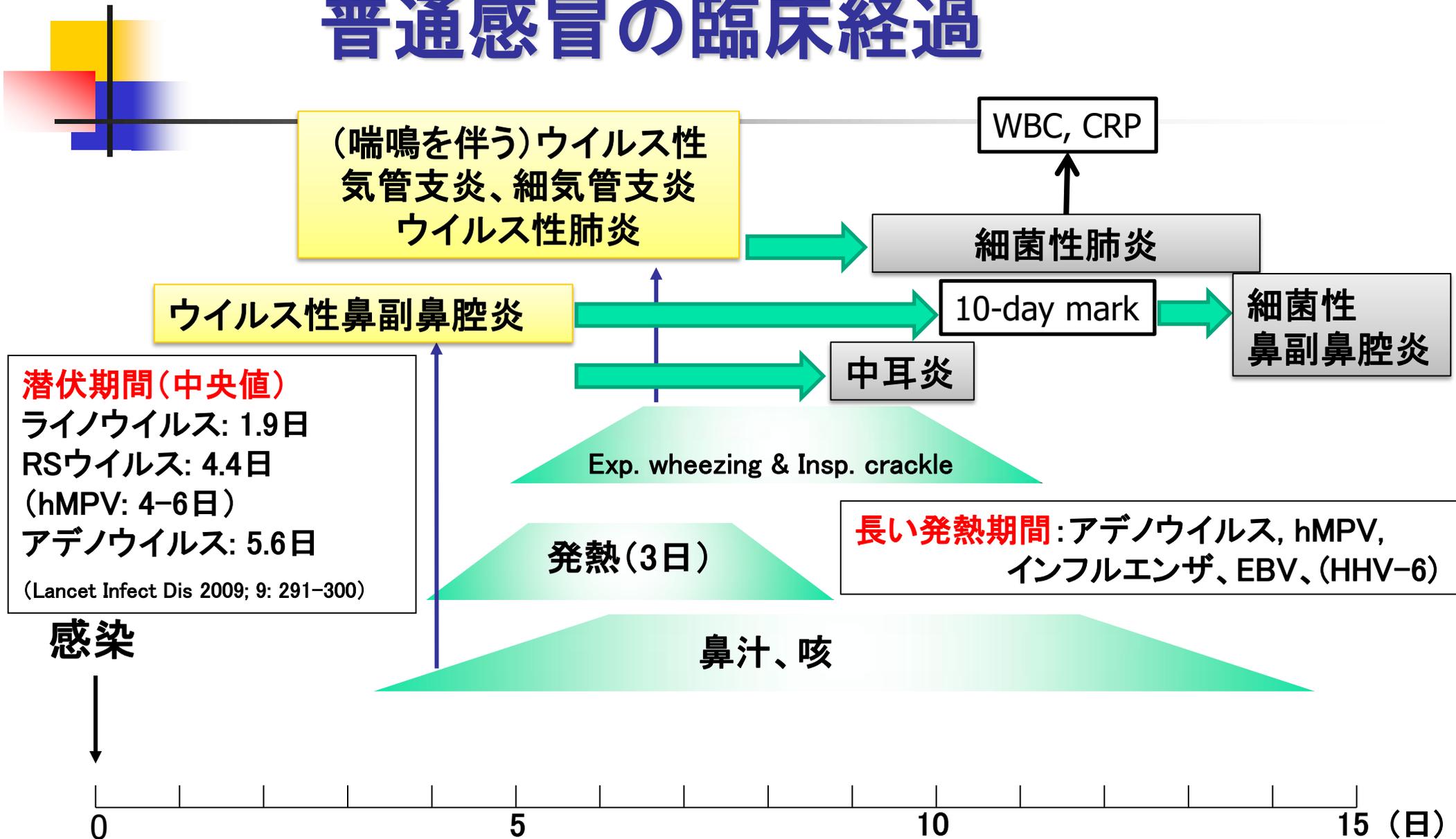
2型がマクロライド耐性にならないように、マクロライド長期投与には注意(特に乳幼児)

P1蛋白: 細胞レセプターに結合する蛋白
P1蛋白に対する抗体: 中和抗体
P1蛋白遺伝子型: 1型、2型



- マイコプラズマに対する圧力
 - 免疫学的圧力: 中和抗体
 - 薬剤の圧力: マクロライド
- 免疫からの逃避
 - 主流で流行する遺伝子型(1型, 2型)を変える
 - 8~10年間隔で1型, 2型が入れ替わる
- 薬剤からの逃避
 - Ribosomal RNAをコードしたDNAの変異によりrRNAが変異しマクロライド耐性
 - 1型はマクロライド耐性が多く、2型はマクロライド感受性が多い。
- 1型から2型が主流になってきた。(札幌)
 - 免疫学的圧力により、自然にマクロライド感受性が増えてきた。

普通感冒の臨床経過



正していききたい保護者の考え

- のどが赤い
 - 「のどが赤いと熱が出る」
 - 「のどで咳がでる」
 - 「のどが赤いと抗菌薬が必要」
- 黄色い膿性の鼻水
 - 「細菌がたくさんいて、正常では鼻汁に細菌がいないと考え、抗菌薬が必要」
 - 「中耳炎になりやすいので、予防的に抗菌薬を飲みたい」
- 咳がたくさん出る
 - 「鼻汁だけより重症で、抗菌薬が必要」
 - 「気管支炎には抗菌薬が必要」

「のどが、ちょっと赤い」と言わない。
溶連菌が否定できれば抗菌薬は必要ない。

黄色い膿性の鼻水は、剥離した上皮細胞、白血球、上気道に定着している細菌だが、それだけでは抗菌薬は必要ない。

咳がたくさんでる時は、(普通)感冒＝「ただのかぜ」に気管支炎を合併したもののという。
多くはウイルス性で抗菌薬は必要ない。

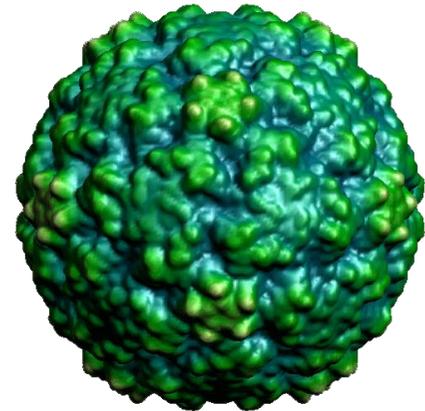
ライノウイルス

Human Rhinovirus (HRV)

rhino "nose"

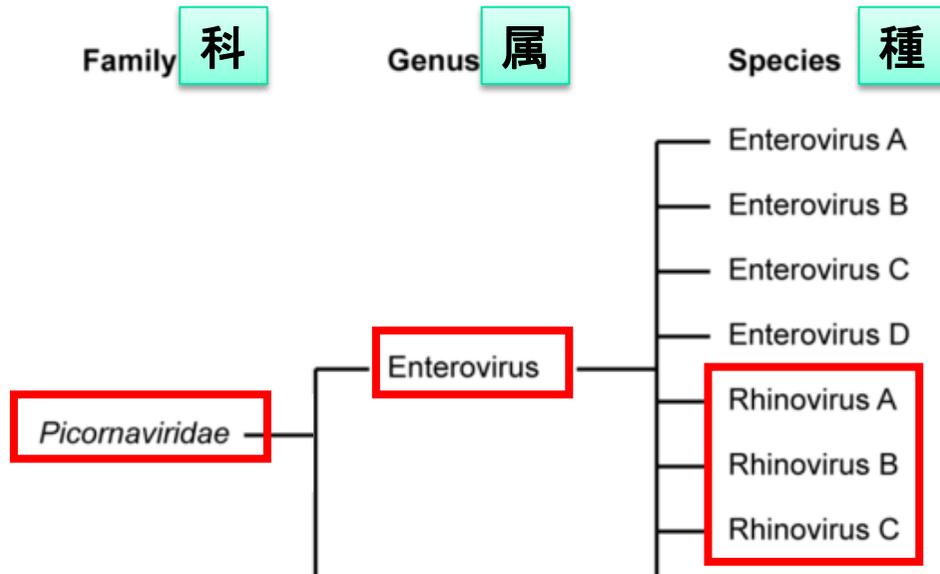
Common cold virus

エンベロープなし: **アルコール消毒無効**
家庭や学校での二次発病率: **25-70%**



VDU's blog

ピコルナウイルス科の分類



血清型 & 遺伝子型

- HRV-A: 80 タイプ
- HRV-B: 32 タイプ
- HRV-C: 56 タイプ

(Allergy Asthma Immunol Res 2018; 10: 12-17)

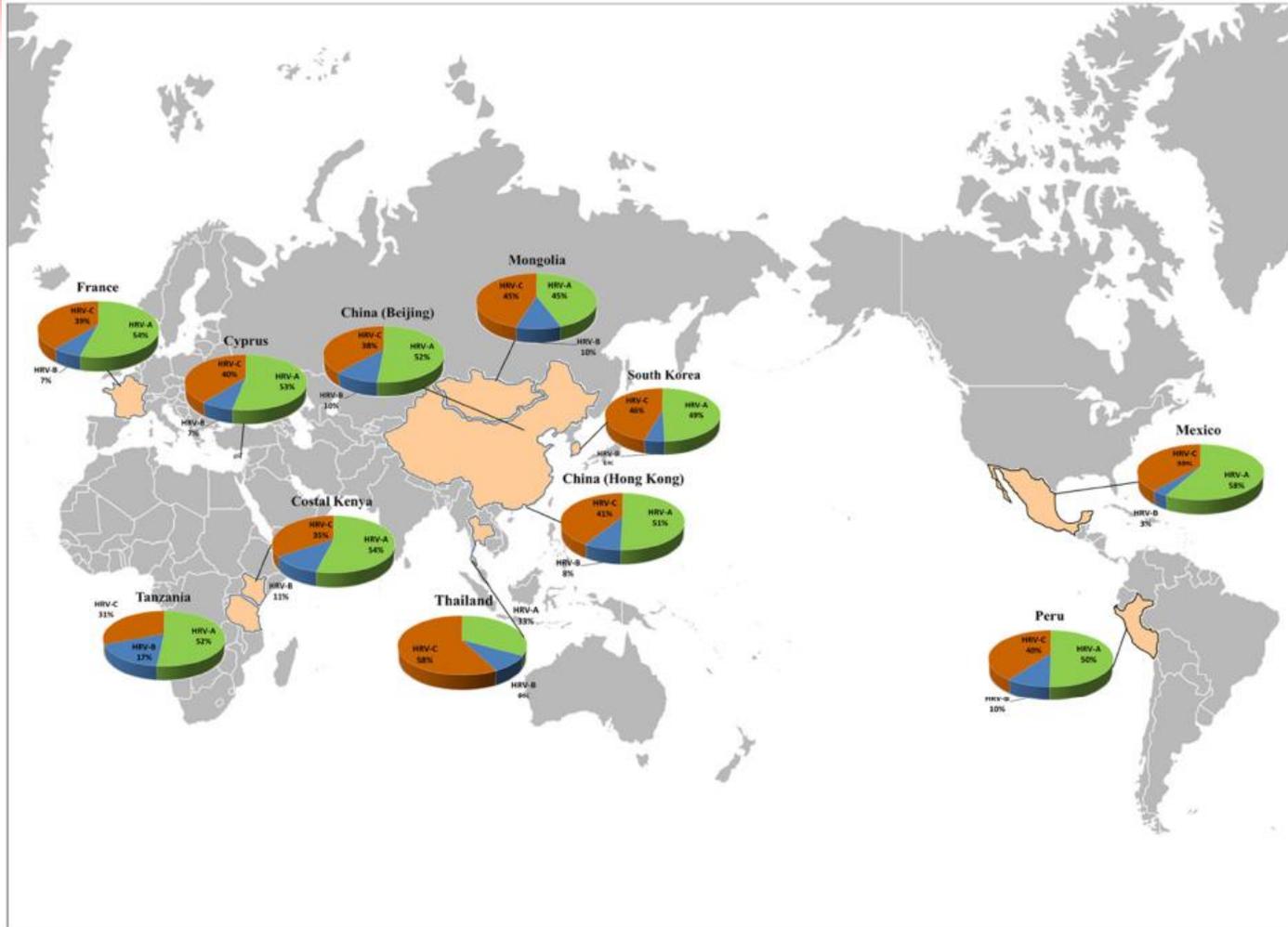
2006 HRV-C (by PCR)

2011 HRV-C (培養で増殖)

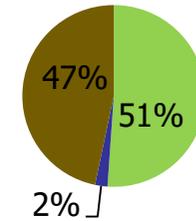
1地区に1-2年の間に93タイプのライノウイルスが存在
(Virology Down Under)

<http://virologydownunder.com/how-many-cold-viruses-in-one-place-in-one-season/>

世界のライノウイルスの遺伝子群 (Genogroup) の割合



Japan



J Med Microbiol 2012; 61: 410-419

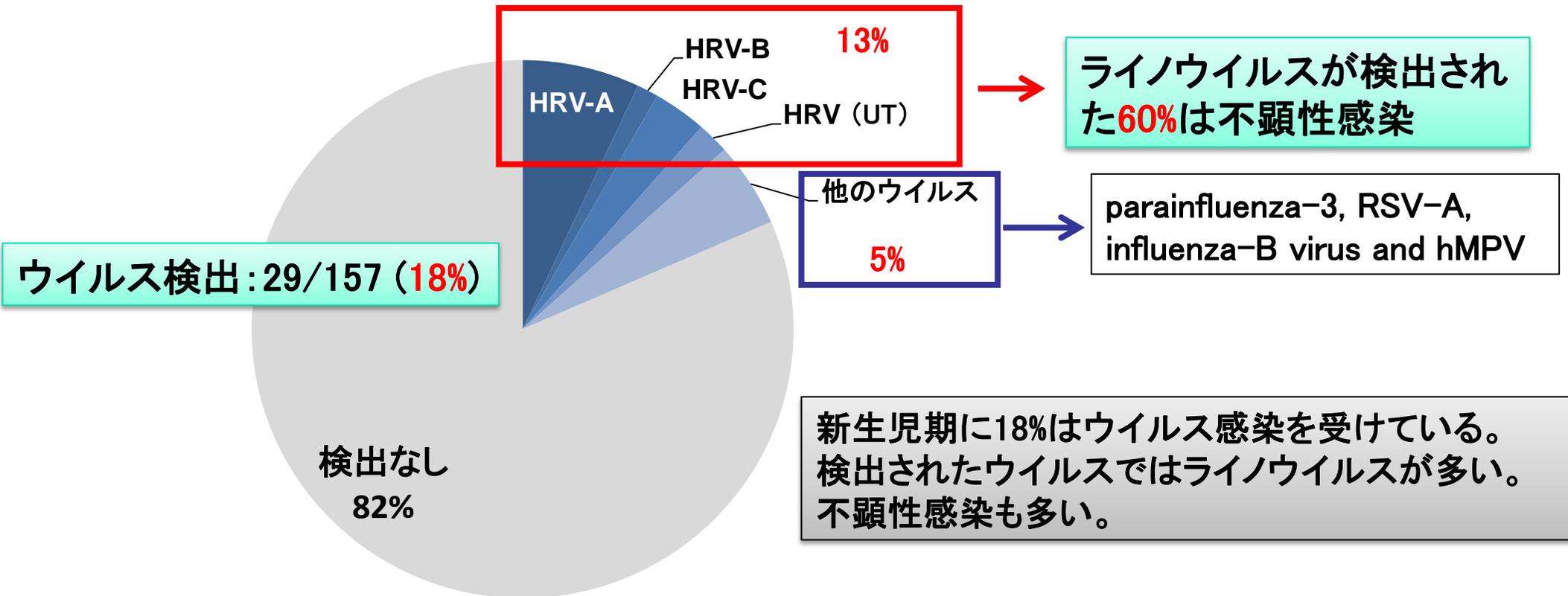


A ≥ C > B

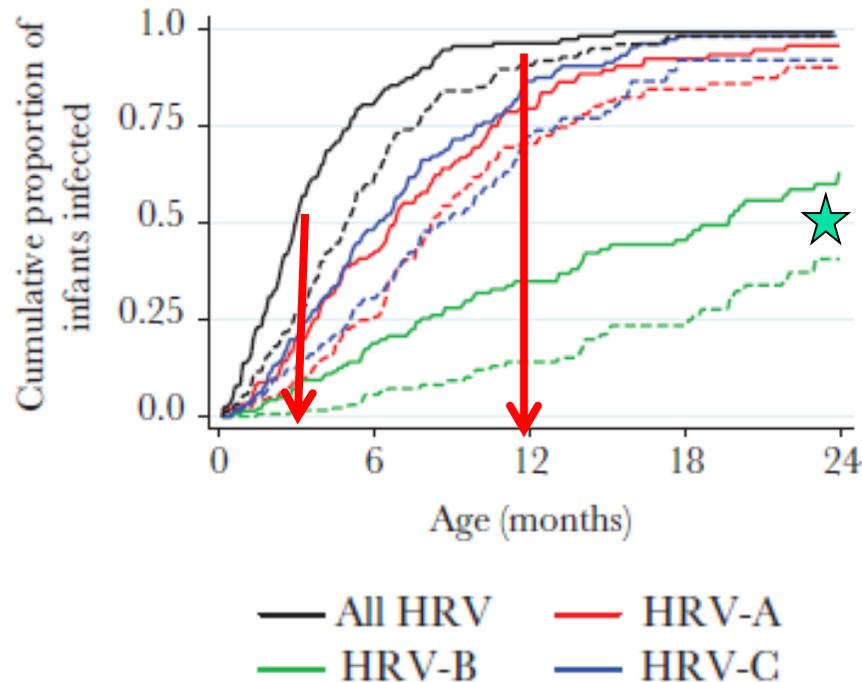
新生児期の呼吸器ウイルス感染

157名: 出生から4週までの新生児期に毎週、nasal swab (574検体)からのウイルス検出十日記

Observational Research in Childhood Infectious Diseases (ORChID):



ライノウイルスの遺伝子群 (Genogroup) 別の感染率年齢



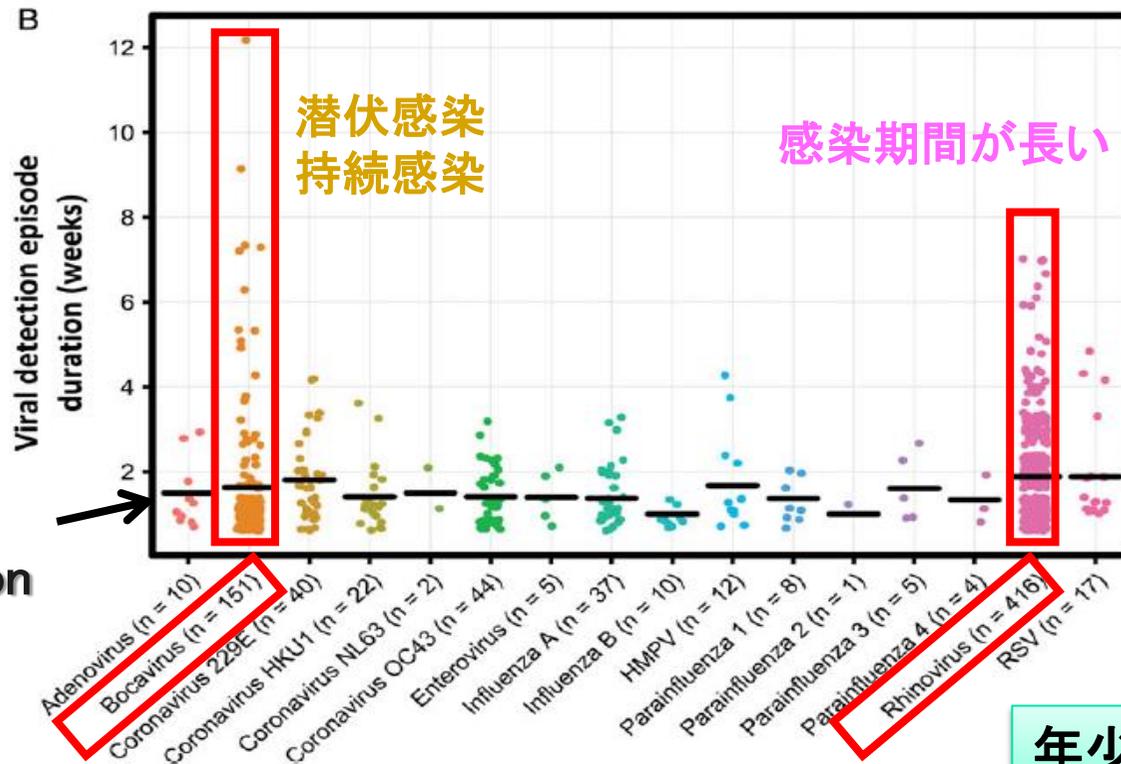
3か月までに、半数は1度はHRVに感染

1歳までに、ほぼ全員が1度はHRVに感染

HRV-Bは不顕性感染が多い

実線: ウイルス検出 (累積率)
破線: 症状ありウイルス検出 (累積率)

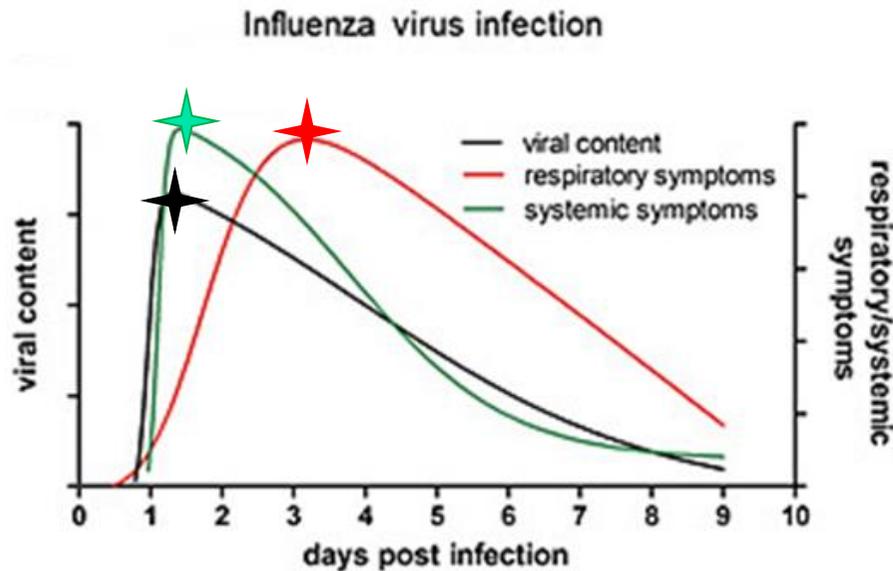
各種ウイルスの排泄期間



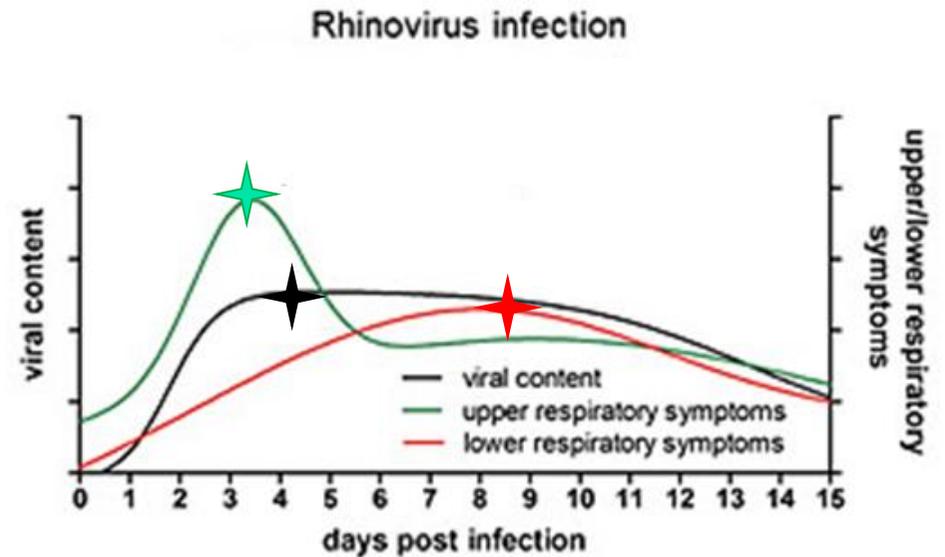
- 平均持続期間: 1.7 週
 - 5歳未満: 1.9 週
 - 5歳以上: 1.6-1.7 週 (P=.005)
- 3週以上持続: 82%はライノウイルス or ボカウイルス

年少児ほどウイルス排泄期間が長い

健康人に対するインフルエンザウイルスとHRVの感染実験



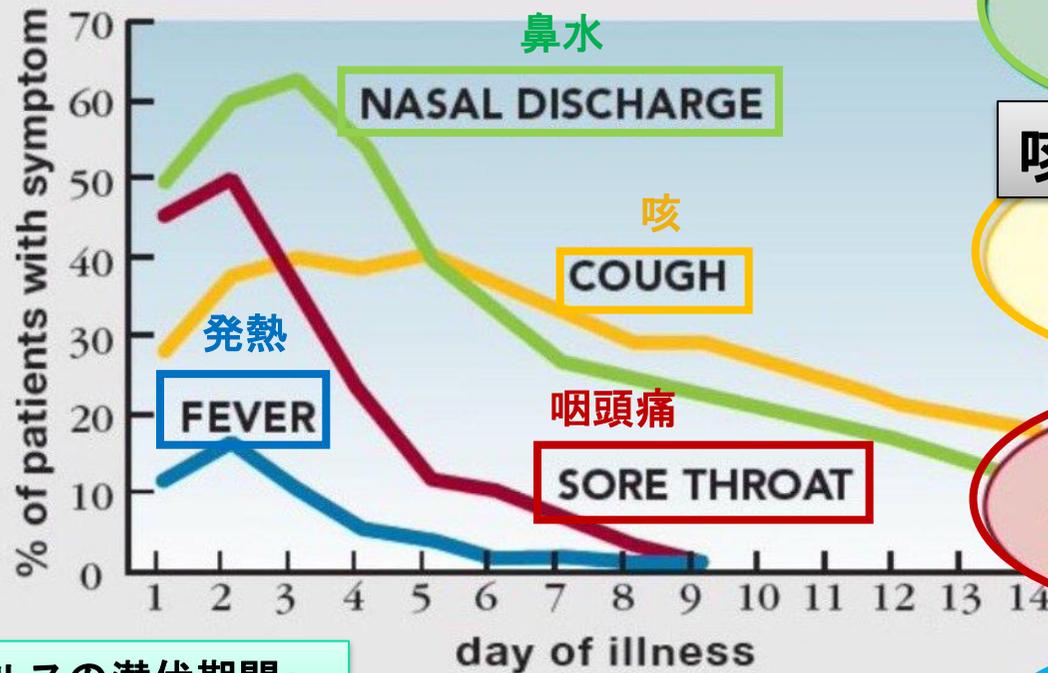
- Black: ウイルス量 (Peak: day 1-2 p.i.)
- Green: 全身症状 (Peak: day 2 p.i.)
- Red: 呼吸器症状 (Peak: day 3 p.i.)



- Black: ウイルス量 (Peak: day 4 p.i.)
- Green: 上気道症状 (Peak: day 3 p.i.)
- Red: 下気道症状 (Peak: day 9 p.i.)

ライノウイルスの普通感冒は他のウイルスより症状が長い。

ライノウイルス感染症の臨床経過



鼻水: 10%は2週間以上続く

Stuffy nose can last 14 days or more

咳: 25%は2週間以上続く

Cough can last 14 days or more

Sore throat usually improves within 4 days

Fever usually improves within 4 days

ライノウイルスの潜伏期間:
1.9日(中央値)、5%は0.8日

n 139 Rhinovirus Colds — Centers for Disease Control.

HRV-Cの特徴

■ HRV-Cは重症（肺炎、喘息の急性増悪で入院の増加）

- J Allerg Clin Immunol 2009; 123: 98-104.e1
- Eur Respir J 2011; 37: 1037-1042
- Microbe Infect 2012; 14: 485-494
- J Clin Virol 2013; 58: 216-220
- J Med Virol 2018; 90: 219-228

(Emerg Infect Dis 2018; 24: 267-274)

■ HRV-CでViremiaが多い

- PLoS ONE 2011; 6: e27247
- J Clin Virol 2013; 57: 291-299
- J Infect Dis 2017; 216: 1104-1111

HRV-CはHRV-A, Bより重症



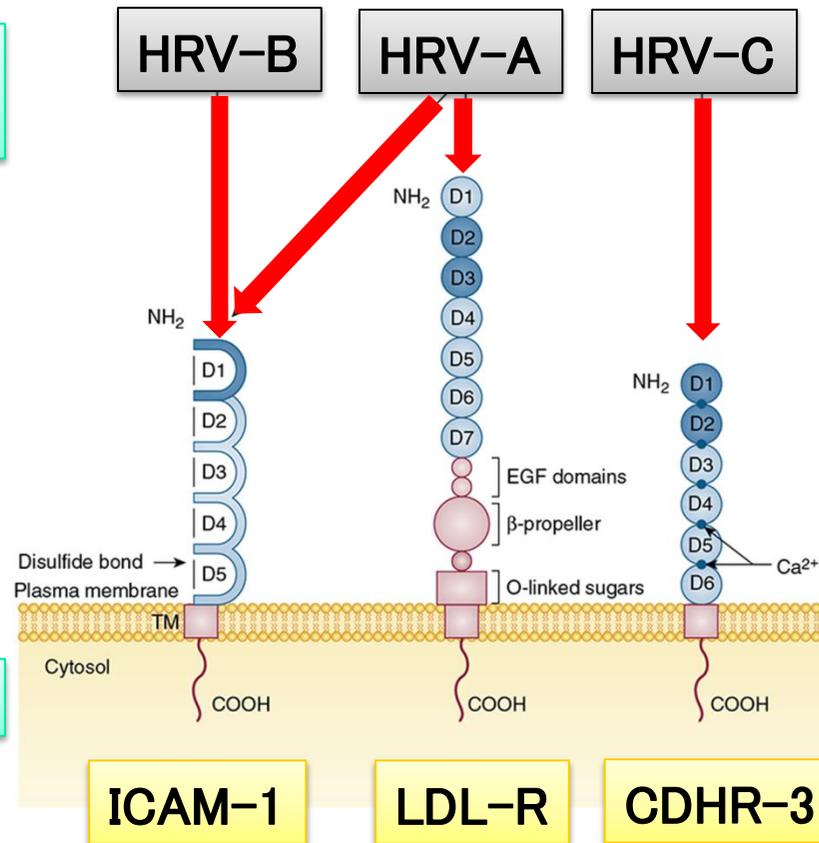
ライノウイルスの細胞レセプター

Chest 2019; 155:1018-1025

ウイルスの
レセプター結合部位: VP1

遺伝子群 (Genogroup) により
レセプターが異なる

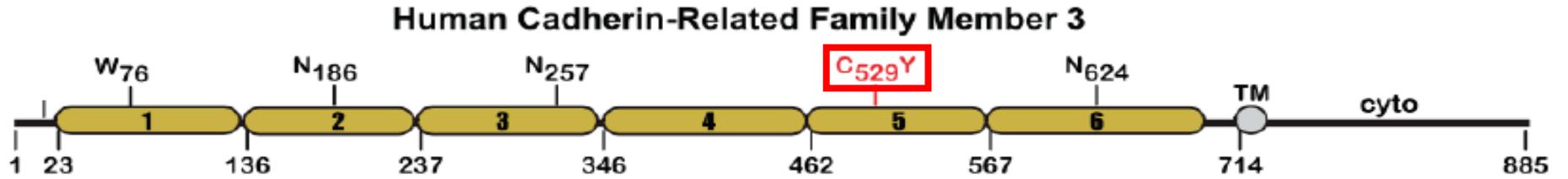
レセプター: 繊毛上皮細胞



ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1
LDL-R: low-density lipoprotein receptor
CDHR3: Cadherin-Related Family Member 3
(PNAS 2015; 112: 5485-5490)

Chest 2019; 155: 1018-1025

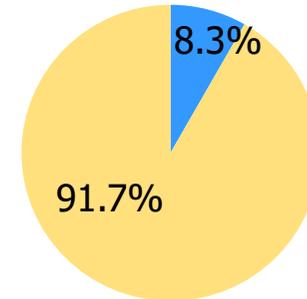
Cadherin-Related Family Member 3 (CDHR3)の変異



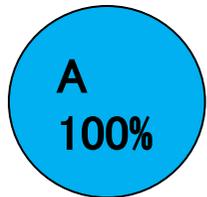
PNAS 2015; 112: 5485-5490

- 塩基: G (グアニン) → A (アデニン)
- アミノ酸: C529Y
 - (529: Cysteine: C → Tyrosine: Y)
 - Cysteine: asthma-protective protein: only homo sapiens (現生人類)
 - Tyrosine: asthma susceptibility protein

Japan



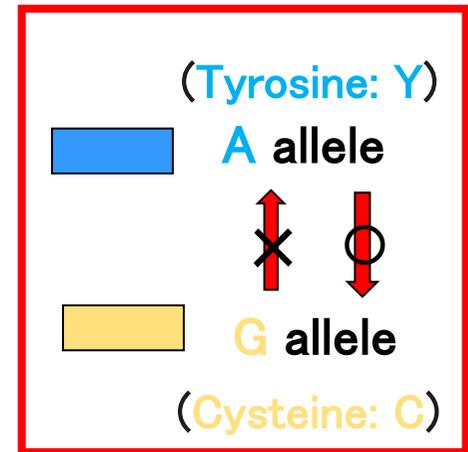
Allerg Intern 2017; 66: 563-567

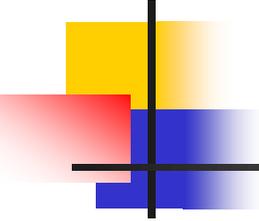


Chimpanzee

チンパンジーがHRV-Cで死亡
(Emerg Infect Dis 2018; 24: 267-274)

ヒトのレセプターの遺伝子がHRV-C感染が軽症になるように変異





rs6967330-A (tyrosine) alleleの影響

■ 基礎

- 細胞の表面の CDHR3 蛋白の発現が増加→HRV-Cと細胞との結合が10倍以上高まり、ウイルス産生が増加する。 (PNAS 2015; 112: 5485-5490)

■ 臨床

- 小児の気管支喘息患者の入院のリスクが高まる。**(急性増悪の増加)** (PNAS 2015; 112: 5485-5490)
- HRV-Cによる**呼吸器感染症(普通感冒、下気道炎)**が増加。 (AJRCC 2018; 197: 590-594)
- Early-onset asthma(早期発症喘息)**発症のRisk factor** (Allergology International 2017; 66: 563-567)→**感染を繰り返す**、airway remodelling (Chest 2015; 148: 1508-1516)

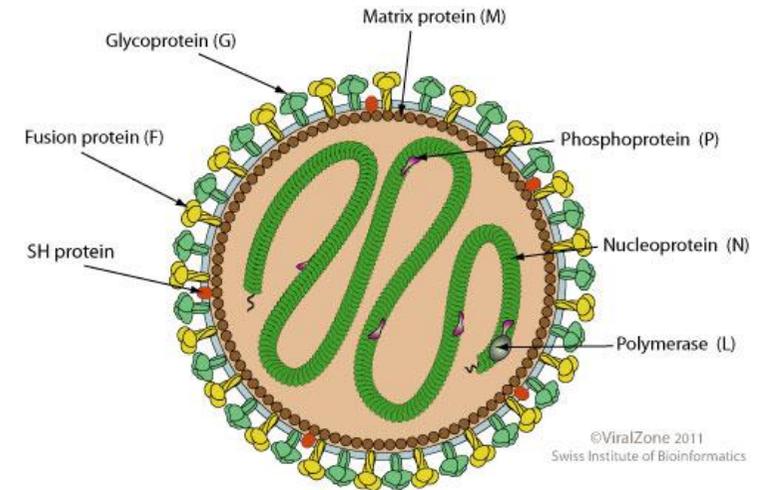
免疫の異常がないのに、かぜにかかりやすく、重症になる子どもが存在する。

RSウイルス (RSV)

Orthopneumovirus - human respiratory syncytial virus A2 (15,222 nt)



ICTV



©ViralZone 2011
Swiss Institute of Bioinformatics

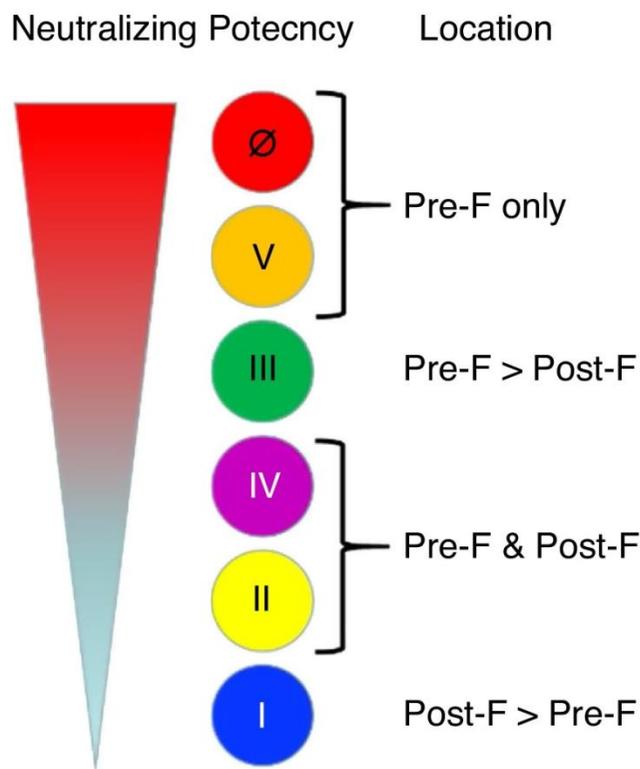
ViralZone

Fusion (融合) RSV: F蛋白 + 細胞: Nucleolin

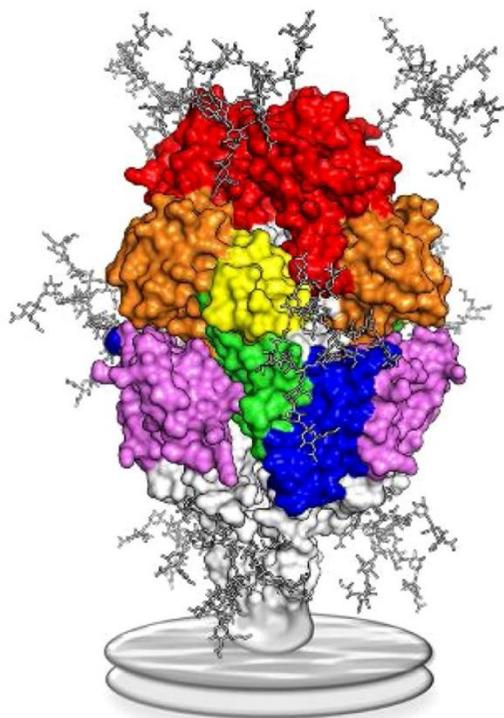
血清中に存在する中和抗体の主なエпитープ

→ Prefusion Fに存在する。

(Sci Trans Med 2015; 7: 309ra162: Sci Immunol. 2016; 1: eaaj1879: Immunity 2018; 48: 339–349)

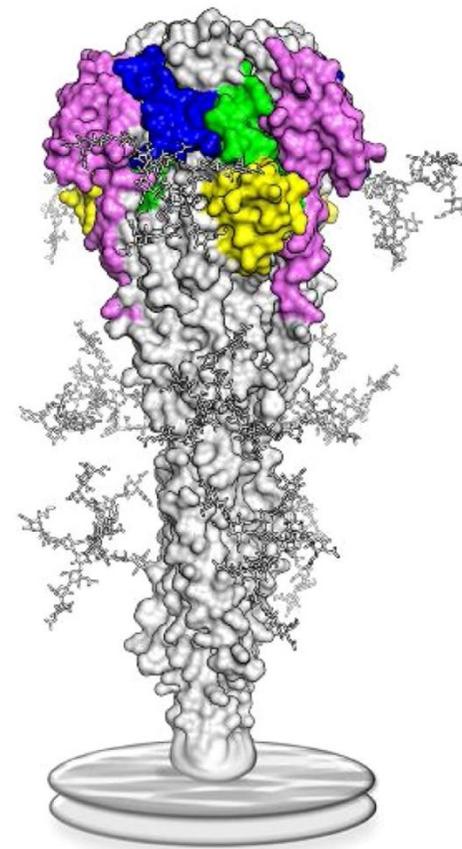


Prefusion RSV F



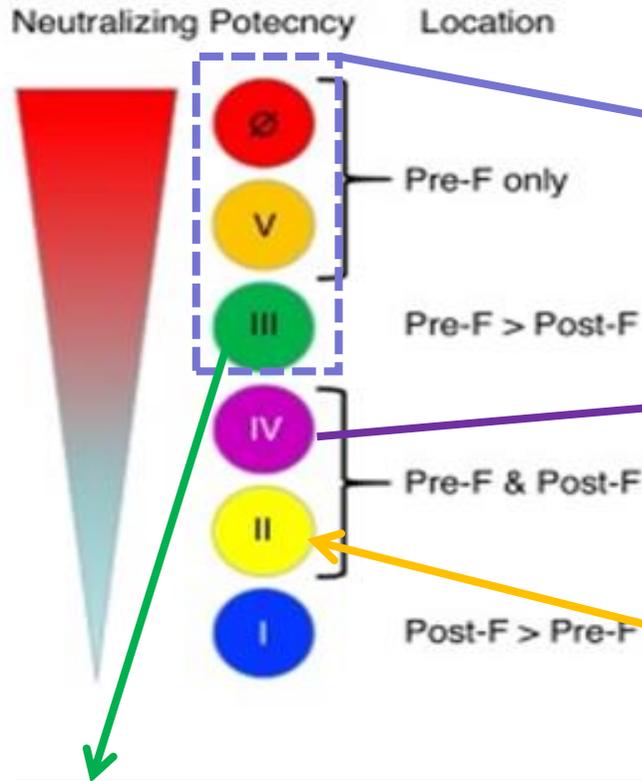
■ Site ∅
■ Site I
■ Site II
■ Site III
■ Site IV
■ Site V

Postfusion RSV F



中和活性をもつ単クローン抗体のエピトープ

Prefusionワクチンの開発、
Prefusionに対する完全ヒト型単クローン抗体の開発



Site Ø, V, IIIをエピトープとするSynagisより100倍以上中和活性のあるEscape mutantのできにくい単クローン抗体が多数報告

Site IV: hMPV F蛋白と交差中和するエピトープが存在する。RSVとhMPVを交差中和する抗体がヒト血清中に存在する。(Nature 2013: 501; 439-443、PLoS Pathog. 2018; 14: e1006837)

Site II: Palivizumab (シナジス®)

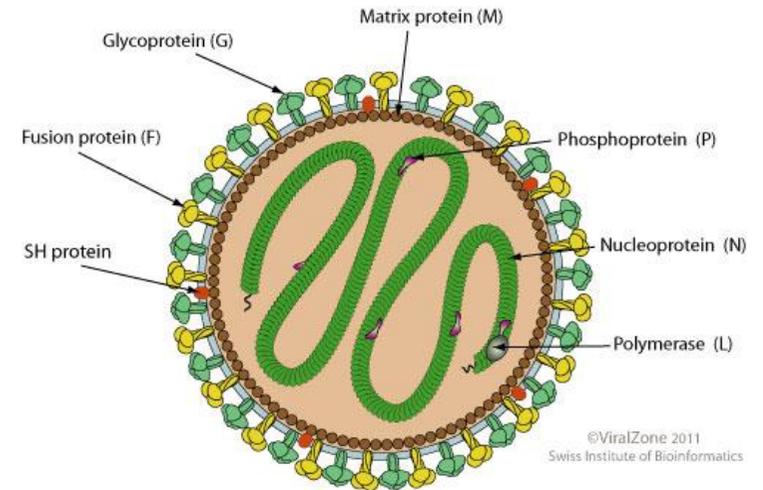
RSVの初感染: Site IIIに対する抗体が産生(再感染を防げない)
再感染を受けるにつれ、Site Ø、Vに対する抗体が増加。(Immunity 2018; 48: 339-349)

ヒト・メタニューモウイルス (hMPV)

Metapneumovirus - human metapneumovirus A1 (13,330 nt)



ICTV



©ViralZone 2011
Swiss Institute of Bioinformatics

ViralZone

非分節マイナス鎖RNA

モノネガウイルス目 (Order Mononegavirales) の一部

Family

科

Paramyxoviridae

Pneumovirinae

亜科から独立

Genus

属

Respirovirus

Rubulavirus

Morbillivirus

Orthopneumovirus

Metapneumovirus

Species

種

Parainfluenza types 1 and 3

Parainfluenza types 2 and 4

Mumps

Measles

Respiratory syncytial virus

Human metapneumovirus

RSV:
ニューモウイルス科、
オルソニューモウイルス属

hMPV:
ニューモウイルス科、
メタニューモウイルス属

Figure. Classification of Viral Pathogens of the Paramyxoviridae Family That Infect Humans.

Among these pathogens, human metapneumovirus is most closely related to respiratory syncytial virus. Not shown is avian pneumovirus, a member of the metapneumovirus genus that is genetically quite similar to human metapneumovirus.

hMPV抗原定性の保険適応が拡大 2018年4月より

改定前

以下のいずれにも該当する患者

- ・当該ウイルス感染症が疑われる6歳未満の患者
- ・画像診断により肺炎が強く疑われる患者

RSV:乳児が重症化
hMPV:幼児が重症化



改定後

以下のいずれにも該当する患者

- ・当該ウイルス感染症が疑われる6歳未満の患者
- ・画像診断 **又は胸部聴診所見** により肺炎が強く疑われる患者

画像検査できない
施設のために

hMPVの重症患者の診断に重要。

当院外来でのhMPV: 迅速抗原検査の実際

- hMPVの子どもと接触がある場合
 - 臨床症状(発熱、咳、呼吸困難) + 聴診所見
- hMPVの流行時期(3-6月)に接触歴不明の場合
 - 臨床症状(3日以上の発熱、咳、呼吸困難) + 聴診所見
- hMPVの非流行時期の場合
 - 積極的に検査しない

RSVより重症者は少ない(入院はRSVの約1/4): 大多数は普通感冒や気管支炎
→重症例のみ検査 (聴診所見が重要)

小児のhMPV感染症とRSV感染症の比較-1

| | hMPV | RSV |
|----------------|---|---|
| 流行時期 | 3月～6月 (RSV流行後) | 8月末～10月 (10月～3月?) |
| 初感染の時期 | 2歳までに約50% 5歳までに75%が初感染 10歳で100% (RSVより遅い) | 1歳で40～50% (70%?) 2歳で40～80% (ほぼ100%?) 3歳～5歳でほぼ100% |
| 疾患頻度 | 肺炎の約12% 細気管支炎の約9% (肺炎が多い) | 肺炎の約25% (50%?) 細気管支炎の60% (細気管支炎が多い) |
| 呼吸器感染症の中で占める順位 | 2～5位 (RSVの10-70%) 小児の呼吸器感染症の3～17% | 1～2位 |

RSVの流行時期が3年前から、早くなっている。

RSVの初感染が、考えられているより遅い。

hMPVは肺炎が多く、RSVによる肺炎は、考えられているより少ない。

(青): 以前の報告

小児のhMPV感染症とRSV感染症の比較-2

臨床的に鑑別は困難

| | hMPV | RSV |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------|
| 高熱(平均) | 5日 (RSVより長い) | 3日 |
| 中耳炎 | 15~30% | 60% |
| 両親への感染 | 多い | 少ない |
| 重症例 | 1~3歳 (生後6か月前は軽症) | 1歳以下(生後6か月前は重症) |
| 年間入院数(1000名当たり) | 1~3名 | 3~10名 |
| 重症例の重症度 | RSVは1歳以下が多いため、重症に見えるが、hMPVとRSVに違いはない | |

RSVは1歳以下に注意

hMPVは重症例に注意、但し重症例はRSVと比べ少ない

癌予防ワクチン

感染を防ぐと、癌を防げるワクチン

**Tumor virus vaccines: hepatitis B virus
and human papillomavirus**

癌予防ワクチン

開始された時の心配

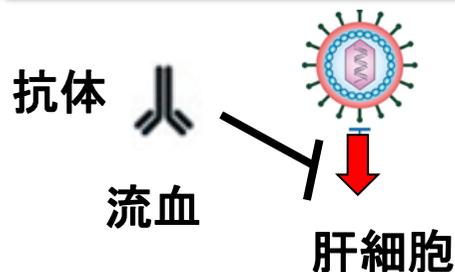
HBV ワクチン: 何年有効?

Memoryは20-30年

HPVワクチン: がんを予防?

HBVワクチン(HBs抗原)

HBV



HBVキャリア
(無症状)

慢性肝炎

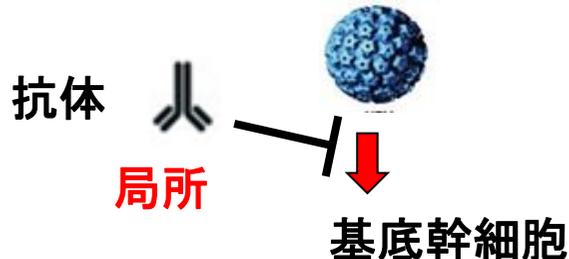
肝硬変

肝細胞癌

<https://jkkai.com/sp/info09.html>

HPVワクチン(VLP-L1)

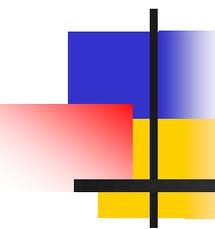
HPV



CIN: (Cervical Intraepithelial Neoplasia
子宮頸部上皮内腫瘍)

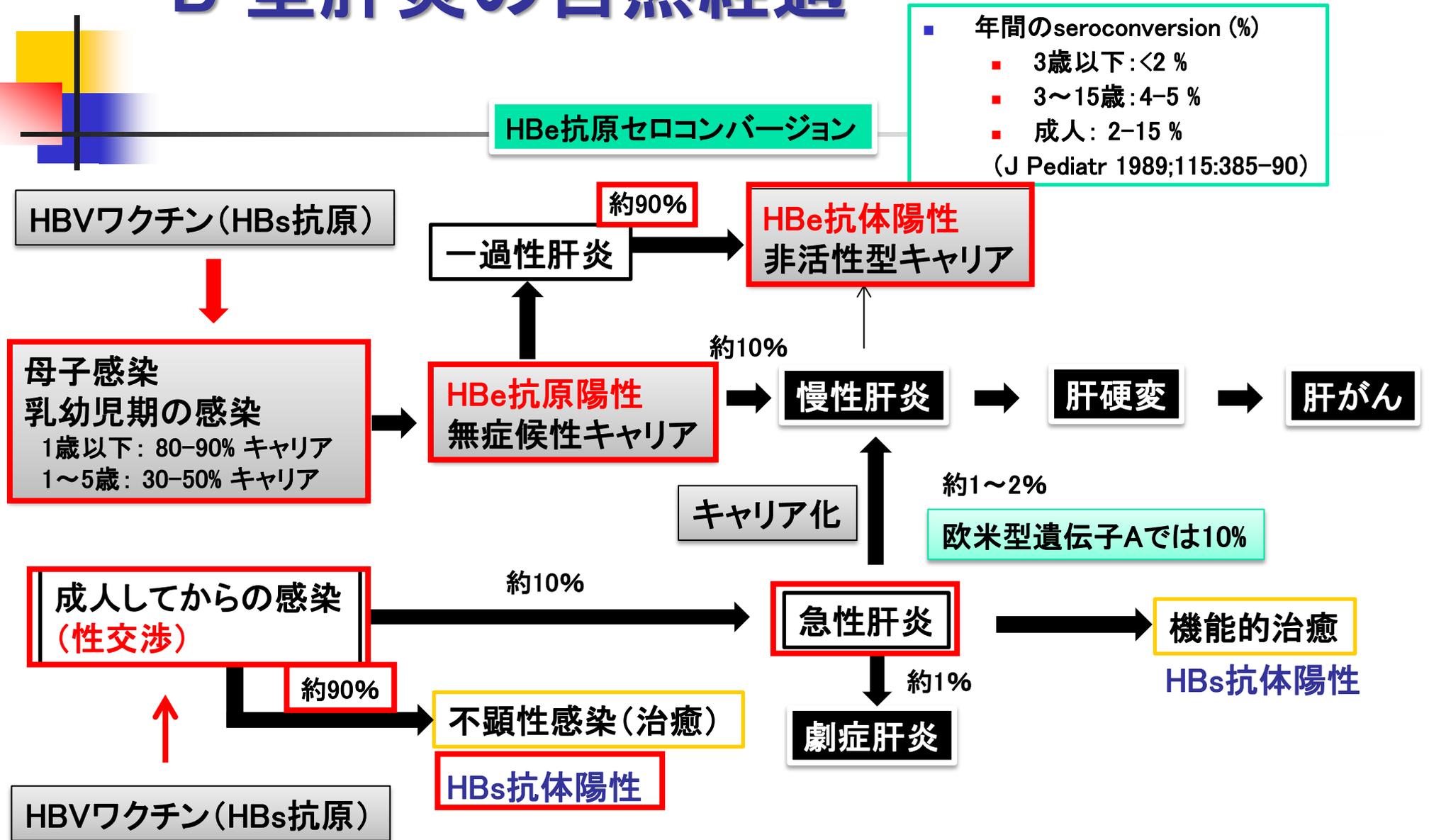
<http://www.sowa.or.jp/mm/outpatient/gynecology/uterine-cancer/>

VLP (virus-like particle)



HBVワクチン（B型肝炎ワクチン）

B型肝炎の自然経過



小児の疫学調査

HBs抗原陽性率: 0.025%: **キャリア**

HBc抗体陽性率: 0.49%: **既感染者**

| | 岩手県 | 茨城県 | 血清銀行 | 多施設 | 名古屋 |
|-------------|-----------|------------|------------------------------|------------|------------|
| 年齢 | 9-10歳 | 9-10歳 | 4-9歳(HBs抗原) 10-19歳(HBc抗体) | 0-15歳 | 0-15歳 |
| HBs抗原陽性者 | | | | | |
| 検体数 | 3,944 | 3,827 | 2,000 | 2,419 | 1,821 |
| HBs抗原陽性 (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (0.15%) | 0 (%) | 9 (0.49%) |
| HBc抗体陽性者 | | | | | |
| 検体数 | 3,944 | 3,827 | 200 | 2,419 | 612 |
| HBc抗体陽性 (%) | 3 (0.08%) | 18 (0.47%) | 4 (2.0%) | 26 (1.07%) | 15 (2.45%) |

母子感染防止事業開始によりキャリアは1/10に減少。→ **vaccine failure (5%)**

HBc抗体陽性率は、HBs抗原陽性の10倍以上存在。→ 健常小児集団の通常の中での生活の中でもHBVに曝露されている。

HBs抗原陽性率は低い。→ キャリアになりくい5歳以降の感染が考えられる。(乳幼児期の感染は多くない)

(新)平成28年10月からB型肝炎ワクチンが 定期接種化(無料)が決定

当院でのポスター

- B型肝炎ウイルスに感染し、**キャリア**(=ウイルスを体内に保有し続ける人)になると、慢性肝炎、最悪の場合は肝硬変や肝臓がんなどの命にかかわる病気を引き起こします。
- 3歳までにB型肝炎ウイルスに感染するとキャリアになりやすいため、1986年からお母さんがB型肝炎ウイルスのキャリアである子どもに対して、公費によるB型肝炎ウイルス母子感染予防措置が行われ**母親からからの子どもへの感染(垂直感染)**は**顕著に減少**してきました。
- しかし、父子感染や感染経路不明の**水平感染**でB型肝炎ウイルスに感染する子どもがいるため、今回、**2016年4月以降に生まれた0歳児から全員に対するB型肝炎ウイルスワクチンが定期接種(無料)**となります。
- 近年、性行為に伴って**ジェノタイプA**というキャリアしやすい遺伝子型のB型肝炎ウイルスが、**若い年齢層を中心に拡大**してきております。今回の対象者にならなかった子供さんは**中学校**までにB型肝炎ウイルスワクチンの接種をお勧めします。

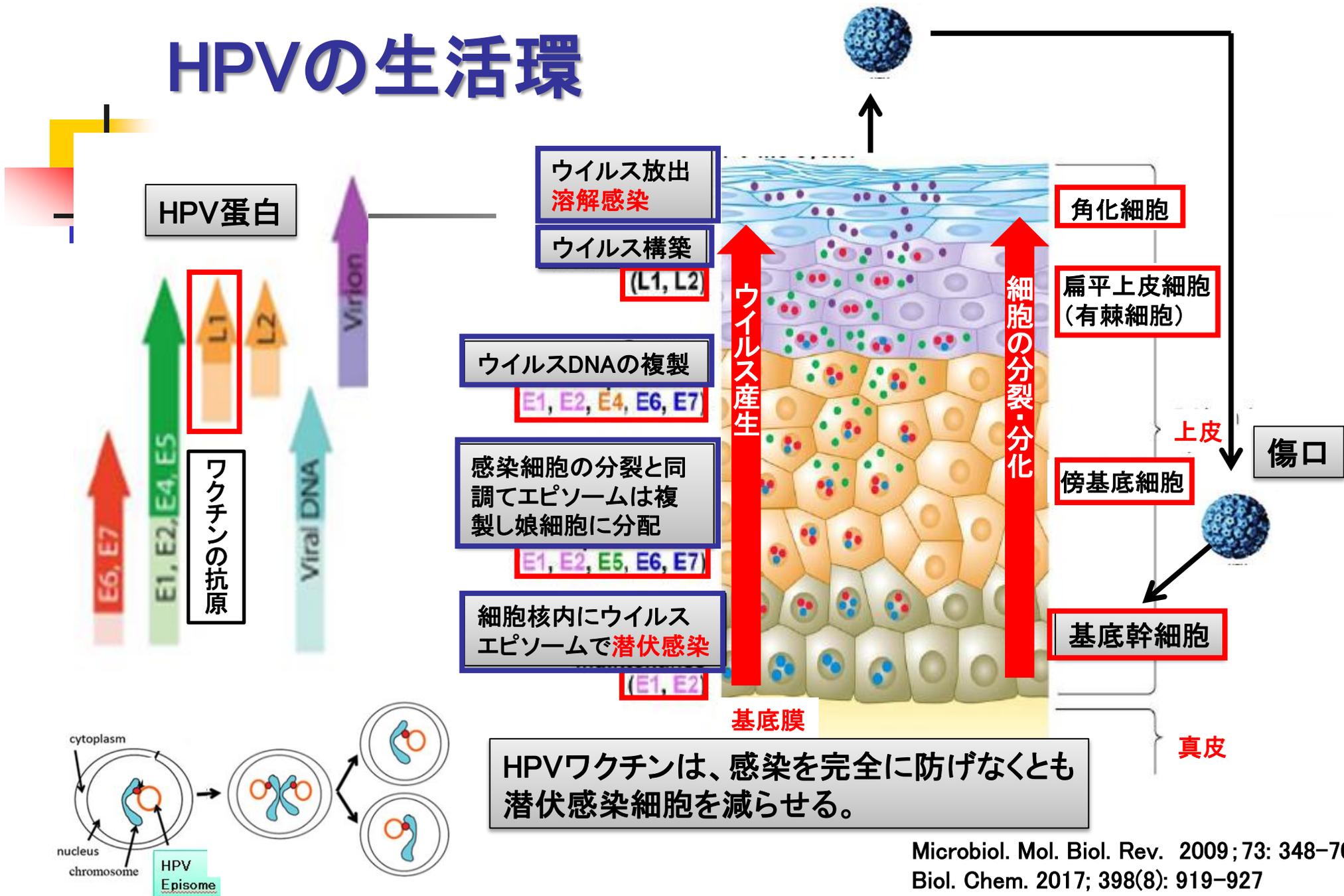
(重要: Catch-up vaccination) 有料ですが、中学生までにはB型肝炎ワクチン

HPVワクチン

(ヒトパピローマウイルスワクチン; 子宮頸がん予防ワクチン)



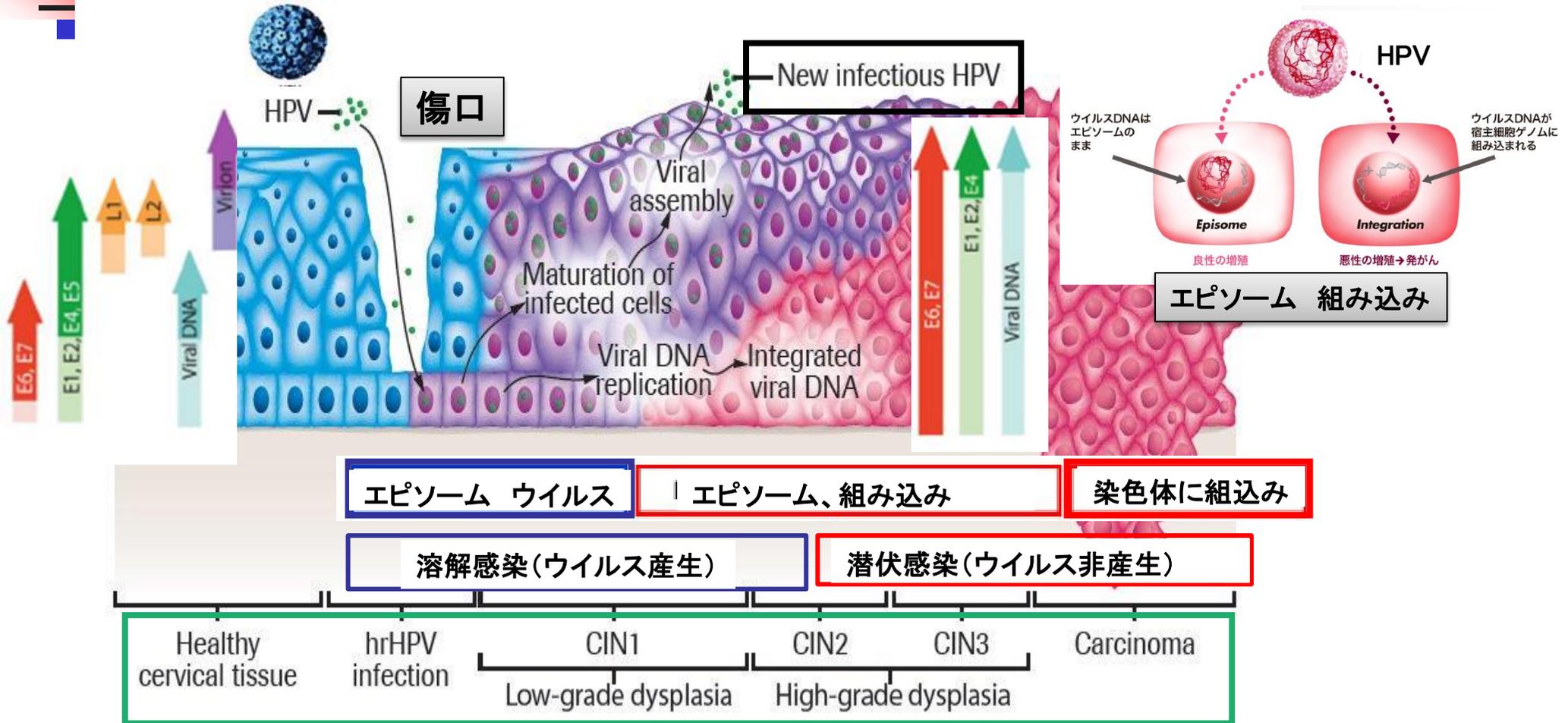
HPVの生活環

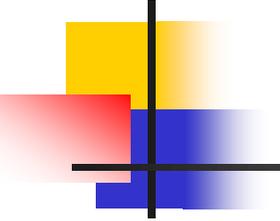


HPVの生活環

前がん病変=CIN (Cervical Intraepithelial Neoplasia; 子宮頸部上皮内腫瘍)と子宮頸がん

HPVワクチン(VLP-L1)は前がん病変(CIN)、癌化を予防できるか？





日本のHPVワクチンの経緯

- 2010年11月：公的補助金によるHPVワクチン接種が**任意予防接種**として開始。
- 2013年4月1日：12～16歳の女児に対して全国的に推奨される**定期予防接種**として開始。
- 2013年6月14日：予防接種後に疼痛や運動障害が生じた30例以上の少女の有害事象の訴えにより、厚生労働省健康局長通知により、定期接種として継続するものの、「**積極的な接種の勧奨を差し控え**」勧告。

有害事象の根拠となった2つの研究

- 2016年3月：池田修一氏（厚労省から委託）が、予備的なマウス実験の結果にも関わらず有害事象を科学的に証明したかのように報告。その後、厚労省は池田氏に対し、混乱を招いたことについて猛省を求めた。
- 2016年11月：日本人研究者グループが、「子宮頸がんワクチンと百日咳毒素を同時接種したマウスの視床下部破壊」をScientific Reportsに掲載。翌年9月に「目的と手段が一致していないこと」を理由で編集社により掲載を撤回された。

RETRACTED www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

「積極的な接種の勧奨を差し控える」
研究の根拠はなくなった。

OPEN Murine hypothalamic destruction with vascular cell apoptosis subsequent to combined administration of human papilloma virus vaccine and pertussis toxin

Received: 05 May 2016
Accepted: 24 October 2016
Published: 11 November 2016

Satoko Aratani^{1,2,3}, Hidetoshi Fujita^{1,2}, Yoshiyuki Kuroiwa⁴, Chie Usui⁵, Shumpei Yokota¹, Ikuro Nakamura⁶, Kusuki Nishioka¹ & Toshihiro Nakajima^{1,2,7}

「多様な症状」

HPVワクチン接種後の「多様な症状」

月経不順 関節や身体が痛む ひどく頭が痛い
身体がだるい すぐ疲れる 普通に歩けなくなった
光を異常にまぶしく感じる 物覚えが悪くなった
身体が自分の意思に反して動く 突然力が抜ける

<https://www.kango-roo.com/sn/a/view/6136>

「痛みや恐怖に感受性の強い思春期の女子」…機能性身体症状(心身の反応)は、もともとこの年代に一定の割合で生じる。

HPVワクチンの成分が直接的に多様な症状を起こしているエビデンスはない。

- **厚労省の研究班**(祖父江班)の全国疫学調査
 - 「HPVワクチンを接種した人も接種していない人も同じような症状は起きる」
- **名古屋スタディ**
 - 「接種後の症状とHPVワクチンに因果関係なし」(Papillomavirus Res 2018; 5: 96-103)
- **WHO**(2015年12月)
 - 「ワクチン接種推奨に変更があるような安全上の問題は確認されてなく、根拠のない主張によって接種率が低迷するなど、真の害悪をもたらすことを懸念している。」

団体による厚労省に対する積極的勧奨再開の要望

- 2013年7月19日：日本小児科学会による要望書
- 2015年8月29日：日本産婦人科学会による声明
- 2015年9月18日：日本産婦人科医会による要望書
- 2016年4月18日：ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種推進に向けた関連学術団体の見解(予防接種推進専門協議会：15学術団体で構成)
- 2019年3月8日：守れる命を守る会：子宮頸がん予防 HPV ワクチン接種の積極的勧奨再開に関する要望(医師有志ら、厚労省に要望)

2016年4月18日

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン(子宮頸がん予防ワクチン)接種推進に向けた関連学術団体の見解

予防接種推進専門協議会
委員長 岩田 敏

参加学術団体(15団体)：

| | |
|---------------|--------------------|
| (公社)日本小児科学会 | (公社)日本小児保健協会 |
| (公社)日本産科婦人科学会 | (公社)日本小児科医会 |
| (一社)日本保育保健協議会 | (一社)日本感染症学会 |
| (一社)日本呼吸器学会 | (一社)日本渡航医学会 |
| (一社)日本耳鼻咽喉科学会 | (一社)日本プライマリ・ケア連合学会 |
| (一社)日本環境感染学会 | 日本ワクチン学会 |
| 日本細菌学会 | 日本臨床ウイルス学会 |

(順不同)

非参加学術団体(2団体)*：

| | |
|---------------|----------------|
| (公社)日本産婦人科医会* | (公社)日本婦人科腫瘍学会* |
|---------------|----------------|

世界の状況

- 感染だけでなく**前がん病変を予防**（Meta-analysis）
 - 2018年:コクランレビュー: HPVワクチンが子宮頸部前がん性病変を予防。
 - Lancet (2019 Jun 26): HPV感染症とCIN2を大きく減らすだけでなく**集団免疫効果が見られる。**
- **癌も予防**
 - Int J Cancer 2018; 142: 2186-2187
- 2価または4価のHPVワクチンは約140カ国で導入、9価のワクチンは77カ国で承認。
 - 2価または4価: 50~70%予防
 - 9価のワクチン: **92%予防**（MMWR August 23, 2019; 68: 724-728）
- FDA:2018年10月、ワクチン接種対象者を27歳から45歳までの男女に拡大することを承認。
- オーストラリアでは今後10年で、子宮頸がんを撲滅できると予測。（Lancet Public Health 2019; 4: e19-27）

HPV ワクチン 3つの種類

◆ 2価ワクチン（商品名 サーバリックス®）

HPV型  

◆ 4価ワクチン（商品名 ガーダシル®）

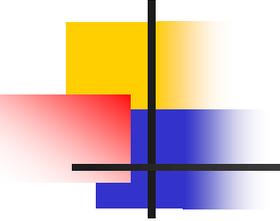
HPV型    

◆ 9価ワクチン（商品名 ガーダシル9®：日本未承認）

HPV型      
  

※6型,11型は良性のイボ（コンジローマ）の原因



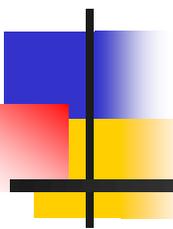


積極的勧奨の早期再開

日本では毎年、子宮頸がんによって3000以上の命と1万以上の子宮が失われている。(特に若い女性)

静岡県、岡山県、栃木県小山市などでは医師会などが中心となり、HPVワクチン接種勧奨へ向けての独自の取り組みを開始。

- HPVワクチンの安全性・有効性については科学的議論の余地はなく、積極的勧奨、再開が望まれる。
- また、再開後には早期に予防効果の高い9価ワクチンを導入、男子へのワクチン接種適応が望まれる。



「小児科の話題」に戻る

<https://doctor.99soudan.net/index5.htm>