

妊婦・授乳婦とインフルエンザ

平松 祐司

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学

Influenza vaccination and therapy in pregnancy and puerperium

Yuji Hiramatsu

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

ライト
オン

世界中でこれまでヒトにおいて流行していない新型インフルエンザによるパンデミック（世界的大流行）が危惧され準備が進められている。インフルエンザに感染すると、急激な38度以上の発熱・頭痛・関節痛・筋肉痛などの症状を認めるが、大多数は特に治療を行わなくても1～2週間で自然治癒する。しかし、乳幼児、高齢者、基礎疾患を有する患者、そして妊婦はハイリスクと考えられており、気管支炎・肺炎などを併発して死に至ることもあり、感染しないよう予防することが重要である。

昨年4月に発刊された産婦人診療ガイドライン産科編2008¹⁾では以下のように記載されている。

CQ102妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン、抗インフルエンザウイルス薬投与は？

Answer

1. インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じて極めて低いと説明し、ワクチン接種を希望する妊婦には接種してよい。（推奨レベルB）
2. 妊婦・授乳婦への抗インフルエ

ンザウイルス薬投与は安全性が確認されていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。（推奨レベルC）

以下、本記事につき若干の考察を記載する。

1. 妊婦が感染した場合の危険性

妊婦はインフルエンザ感染に対しハイリスクかどうかに関しては種々の報告があるが、ハイリスクとするものが多いようである²⁾。例えば、妊婦がインフルエンザ流行中に心肺機能が悪化し入院する相対的リスクは産後と比較して 妊娠14～20週で1.4倍、妊娠27～31週で2.6倍、妊娠37～42週で4.7倍であり、妊娠週数とともに増加するとの報告がある³⁾。また、第1三半期間、産褥期では差がないが、第2、第3三半期間でリスクが高いという報告⁴⁾などがある。

胎児への影響に関しては、一般的には胎児への経胎盤感染は稀とされている²⁾。しかし、この点に関してはまだ十分なエビデンスが集積されておらず、妊婦が妊娠初期にインフルエンザに罹患した場合、神経管閉鎖障害や心奇形などの出生児の先天奇形が増えるという報告、先天奇形と関連がないという報告がある。さらにこれらの奇形はインフルエンザウイルスの直接的な催奇形性ではなく、妊婦の高熱によるものであり、

適切な治療（解熱剤の投与など）により奇形のリスクは上昇しないとの報告もある⁵⁾。

2. 各国での対応

現在使用されているインフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり、理論的に妊婦、胎児に対して問題はなく、約2,000例のインフルエンザワクチン接種後妊婦において児に異常を認めていない⁶⁾。WHO position paper (2005)ではインフルエンザ流行期には全妊婦がワクチン接種すべきとし⁷⁾、CDCガイドライン(2004)でもインフルエンザ流行期間に妊娠予定(妊娠期間に関係なく)の女性へのインフルエンザワクチン接種を推奨している⁸⁾。しかし、妊娠中にワクチンを接種するかどうかについては各国で対応が異なっており、アメリカ、カナダでは妊娠期間に関係なく接種することを勧めているが、イギリスやドイツではルーチンな接種は勧めておらず、オーストラリアでは第2、第3三半期間での接種を勧めている²⁾。最近、報告されたBangladeshでのrandomized trialではインフルエンザワクチン接種は母体および生後6ヵ月まで児に対し効果があり、母体の有熱性呼吸器疾患は36%軽減している⁹⁾。

本邦の国立感染症研究所のガイドラインでは、妊婦または妊娠している可能性の高い女性に対するインフルエンザワクチン接種に関する国内

平成21年1月受理
〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1
電話：086-235-7317
FAX：086-225-9570
E-mail：kiki1063@cc.okayama-u.ac.jp

での調査成績がまだ十分に集積されていないので、現段階ではワクチン接種によって得られる利益が、不明の危険性を上回るという認識が得られた場合にワクチンを接種するとしており、またインフルエンザワクチン接種とは関係なく、一般的に妊娠初期は自然流産が起こりやすい時期であり、この時期の予防接種は避けた方がよいとしている。ただしこれまでのところ、妊婦にワクチンを接種した場合に生ずる特別な副反応の報告はなく、また妊娠初期にインフルエンザワクチンを接種しても胎児に異常の出る確率が高くなったとするデータもないと報告している¹⁰⁾。このように妊娠初期の接種は避けたほうがよいという慎重な意見もあるが、流産・奇形児の危険が高くなるという研究報告はないため、産婦人科ガイドラインでは妊娠全期間においてワクチン接種希望の妊婦には接種可能としている。

インフルエンザワクチン接種後、効果出現には約2～3週間を要し、その後約3～4ヵ月間の防御免疫能を有するため、ワクチン接種時期は流行シーズンが始まる10～11月を理想とする。また授乳婦にインフルエンザワクチンを投与しても乳児への悪影響はないため、インフルエンザワクチン接種禁忌ではない。

3. 妊娠中のインフルエンザ治療

現在本邦では抗インフルエンザウイルス薬としてザナミビル（リレンザ[®]）およびリン酸オセルタミビル（タミフル[®]）が使用できる。抗インフルエンザウイルス薬を適切な時期（発症から48時間以内）から服用開始することにより、発熱期間は1～2日間短縮され、ウイルス排出量も減少する。これらの薬剤は動物実験では胎盤通過性と乳汁への移行が確認され、また大量投与では胎仔に骨格異常をきたすことも報告されてい

る。しかしながら、妊婦における抗インフルエンザウイルス薬の安全性および有益性に関する臨床研究は行われておらず、CDCとACOGでは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合の投与（有益性投与）を勧めている^{8,11)}。ただし、2007年のCDCガイドラインでは抗インフルエンザウイルス薬を投与された妊婦および出生した児に有害事象の報告はないとの記載が追加された¹²⁾。また、抗インフルエンザウイルス薬のヒトでの乳中分泌に関する報告はないが、薬剤添付文書には授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせるとの記載もあるが、一方で抗インフルエンザウイルス薬投与と授乳は多分両立するとの記載のある教科書もある¹³⁾。

いずれにしても授乳婦に抗インフルエンザウイルス薬を投与する場合には薬剤の児への潜在的リスクと母乳栄養継続による利益（母親が産生し始めた母乳中抗体の児への移行等）を十分考慮したうえで判断されるべきと考えられている。

文 献

- 1) CQ102妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン、抗インフルエンザウイルス薬投与は？：産婦人科診療ガイドライン産科編2008, 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編, 日本産科婦人科学会, 東京 (2008) pp 25-26.
- 2) Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D: Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* (2008) 8, 44-52.
- 3) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* (1998) 148, 1094-1102.
- 4) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR: Influenza-associated morbidity and mortality in young and

middle-aged women. *JAMA* (1999) 281, 901-907.

- 5) Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE: Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* (2005) 73, 989-996.
- 6) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* (1973) 2, 229-235.
- 7) Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* (2005) 80, 279-287.
- 8) Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* (2004) 53, 1-40.
- 9) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RE, Steinhoff MC: Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* (2008) 359, 1555-1564.
- 10) インフルエンザQ&A, 国立感染症研究所感染症情報センター, 東京 (2006). <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/index.html>
- 11) ACOG Committee on Obstetric Practice: ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet Gynecol* (2004) 104, 1125-1126.
- 12) Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox HJ: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* (2007) 56, 1-54.
- 13) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation 7th ed*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2005).