

「海外渡航者及び帰国者のための効果的な診療体制整備に関する研究」 研究分担者: 水野 泰孝

編集発行:東京医科大学病院渡航者医療センター

制 作:(株)アイワエンタープライズ



Contents

はじめに	1
1. 複数ワクチン同時接種の副反応	2
2. ワクチン接種前後におけるA型肝炎・B型肝炎ウイルス抗体価	4
3. ワクチン接種前後における破傷風抗毒素抗体・日本脳炎ウイルス中和抗体価	6
4. 狂犬病発症予防接種の実際	8
5. 抗マラリア薬 (メフロキン) の副作用	. 10
6. 海外渡航後の疾病構造と発熱性疾患の概要	. 12
おわりに	. 15

はじめに

International Society of Travel Medicine (ISTM) が設立されて20年 が経過するが、最近は我が国においても「Travel Medicine」の概念が定着 してきたように思う。しかし国内のTravel Medicine Practitionerのアドバ イスの一部を聞いていると、「欧米では・・・ |「WHOでは・・・ |「CDCで は・・・ といった前置きがつきもので、それなら「日本人ではどうなのか?」 が今一つはっきりしないことが多いように感じる。実際に日本国内における Travel Medicine 関連の学術論文は未だに少なく、多くのTravel Medicine Practitionerは欧米諸国の文献的な方針に従わざるをえない状況で実務を 行っているのではないだろうか。勿論その方針を覆すつもりはないが、個人的 には「日本人渡航者のデータを用いた日本人渡航者のためのトラベルアドバイ ス | が叶うような小冊子の存在を望んでいた。本冊子は海外渡航者の健康管 理を業務とする医療従事者のために、編集者が日常の渡航者診療の中で経験 した事例を集計し、学会報告および誌上報告したデータをまとめたものである。 コンテンツは日常のトラベルクリニック業務でよく質問される項目に対し、詳細 な説明よりもグラフを中心的な存在となるように配慮し、海外渡航者に視覚で 理解していただけることを望んでいる。なお、掲載したデータは単独施設のも のであり、集計した人数も少ないことはご容赦いただきたいが、日本のTravel Medicineのさらなる発展の一助となれば幸甚である。

平成24年3月

平成23年度 国際医療研究開発事業(21指9) 「海外渡航者及び帰国者のための効果的な診療体制整備に関する研究」

研究分担者:水野 泰孝

(現職:東京医科大学病院 感染制御部・渡航者医療センター准教授)

1. 複数ワクチン同時接種の副反応

よくある質問

- 1. 同時に複数のワクチンを接種しても問題はないのですか?
- 2. 同時に複数のワクチンを接種したら副反応は増強するのですか?



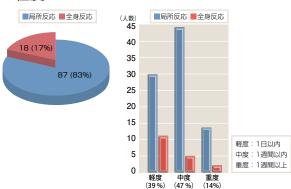
データの説明

2004年10月~2005年5月にトラベラーズワクチンを接種した海外渡航者 2651名を対象。単独・複数ワクチン接種による副反応出現率、程度、内容、組み 合わせによる副反応出現率を解析。

副反応出現率



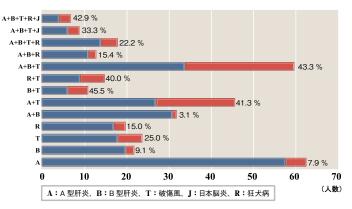
副反応の程度



■ 副反応の内容と頻度

Ē	削反応の内容	単独接種群(n=17)	複数接種群(n=86)		
腫脹	49 (47.6%)	6 (35.3%)	43 (50.0%)		
疼痛	23 (22.3%)	3 (17.6%)	20 (23.3%)		
掻痒	14 (13.6%)	0 (0.0%)	14 (16.3%)		
硬結	11 (10.7%)	2 (11.8%)	9 (10.4%)		
倦怠感	8 (7.8%)	2 (11.8%)	6 (7.0%)		
違和感	4 (3.9%)	1 (5.9%)	3 (3.5%)		
眠気	2 (1.9%)	2 (11.8%)	0 (0.0%)		
熱感	2 (1.9%)	1 (5.9%)	1 (1.2%)		
しびれ	2 (1.9%)	0 (0.0%)	2 (2.3%)		

予防接種の組み合わせと副反応の頻度



- 1) 複数ワクチン同時接種による重篤な副反応の発生は認めない。
- 2) 複数ワクチン同時接種による副反応は単独接種と同様に局所反応が中心である。
- 3) 複数ワクチン同時接種による副反応は相乗反応ではなく本数依存性で増加する。
- 4) 破傷風の組み合わせによる副反応の増加は若年者の影響が推測さ Pointれる。

2. ワクチン接種前後における A 型肝炎・B 型肝炎ウイルス抗体価

よくある質問

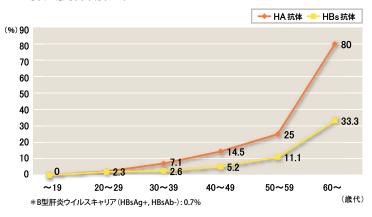
- 1. 肝炎のワクチンは 1回(2回)だけでは効果がないのでしょうか?
- 2.3回接種した後はどのくらい効果があるのでしょうか?



データの説明

2005年10月~2006年3月に海外渡航前健康診断でA型肝炎ウイルス (HA) 抗体ならびにB型肝炎ウイルス (HBs) 抗体検査を実施した428名を対象。男性290名、女性138名、平均年齢36.7歳。A型肝炎ワクチン未接種者293名のうち、HA抗体陽性率は10.2%、60歳代以上では80%、50歳代以下では25%未満。B型肝炎ワクチン未接種者308名のうち、HBs抗体陽性率は6.2%、HBs抗原陽性率は0.7%。過去のワクチン接種歴が確認できた者は87名で1回接種によるHA抗体陽性率は25.6%、HBs抗体陽性率は7.7%、2回接種によるHA抗体陽性率は94.4%、HBs抗体陽性率は54.2%。3回接種後の陽性率はいずれも100%。3回接種後10年以上経過した者の多くはHA抗体陽性を維持(データ未掲載)。

■ 年代別にみたワクチン接種歴がない渡航者の A 型肝炎抗体と B 型肝炎抗体陽性率



■ 過去 1 年以内の接種回数からみた A 型肝炎抗体と B 型肝炎 抗体陽性率



- 1) A型肝炎ワクチンは2回接種でほぼ95%の抗体獲得が可能であるが、陰性の場合もあることを考慮する。
- 2) B型肝炎ワクチンは2回接種のみではほぼ半数が抗体陰性であるため3回接種を推奨する。
- 3) A 型肝炎ワクチンは年齢や接種歴の聴取による抗体検査を実施する ことで、不必要な接種を避けることができる。
- 4) A型肝炎ワクチンは3回接種すれば、概ね10年は抗体陽性である可能性が高い。(少なくとも5年で追加接種をする必要はない)。

3. ワクチン接種前後における破傷風抗毒素抗体・ 日本脳炎ウイルス中和抗体価

よくある質問

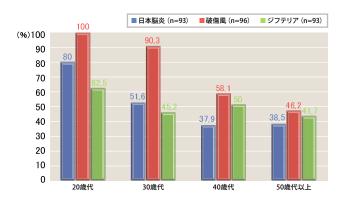
- 1. 破傷風、日本脳炎は1回の追加接種のみで大丈夫なのでしょうか?
- 2. 最終接種から 10 年経過していますが、最初からやり直す必要があり ますか?



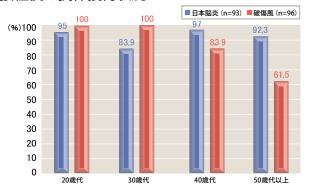
データの説明

2009年10月~2011年3月に両ワクチン接種を希望し、承諾が得られた海外渡 航者(日本脳炎93名、破傷風96名)を対象。破傷風抗毒素抗体陽性率は20歳代 100.0%、30歳代90.3%、40歳代58.1%、50歳代以上46.2%で、日本脳炎 ウイルス中和抗体価陽性率は20歳代80.0%、30歳代51.6%、40歳代37.9%、 50歳代以上38.5%。1回の追加接種による効果は破傷風では20歳代、30歳代 ともに100%、40歳代で83.9%、50歳代以上で61.5%。日本脳炎では20歳 代95.0%、30歳代83.9%、40歳代97.0%、50歳代92.3%。

追加接種前の抗体保有状況



追加接種後の抗体獲得状況



■ 抗体陰性者における追加接種後の抗体獲得率



- 1)破傷風に関しては、30歳代前半までは追加接種を行わなくても防御可能レベル の抗毒素抗体価を保有している可能性が高い。
- 2) ジフテリアに関しては、20歳代でも抗毒素抗体価の減衰が認められていること および、成人の百日咳予防の観点から、追加接種の際は破傷風トキソイドよりも DPT 3 種混合ワクチンの方が望ましい。
- 3) 破傷風に関しては、40歳代後半以上では1回の追加接種のみでは 十分な防御抗体レベルに到達する可能性が低いことから、規定通り の3回接種を実施することが望ましい。
- 4) 日本脳炎ワクチンに関しては、過去の接種歴があったとしても 1 回の追

4. 狂犬病発症予防接種 (暴露後接種) の実際

よくある質問

- 1. 東南アジアに渡航するのですが狂犬病ワクチンは必要ですか?
- 2. 咬まれた場合、すぐに病院に行かないとダメですか?



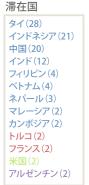
データの説明

2005年5月~2010年4月に動物咬傷後に国内で狂犬病発症予防接種を実施した海外渡航者122名(外国人15名)を対象。男性65名、女性57名、平均年齢35.7歳。受傷地域の約9割はアジア地域、加害動物はイヌが最も多かったもののネコ、サル、リスもあり。現地で対応した者は52.5%であったが受傷後3日以内にワクチン接種を開始した者はわずか18.0%。また9割以上が暴露前発症予防接種未実施。

■ 滞在先(受傷地域)



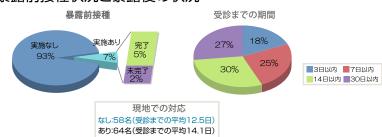
8



■加害動物の種類と状況



■ 暴露前接種状況と暴露後の状況



■ 暴露後接種の状況



データに基づくアドバイスのポイント

- 1) 特にアジア地域への渡航者に対しては、必要に応じて狂犬病ワクチンの暴露前接種を推奨するが、狂犬病という病気の概念を明確に伝える必要がある(例:動物に咬まれた=狂犬病の発症ではない、暴露前後にかかわらずいかに発症させないようするかが重要である等)。
- 2) 暴露前接種が適応外の者および接種を希望しない者に対しては、現地における 暴露後接種法を中心とした咬傷後の対応を明確に伝える必要がある。

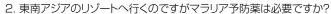
9

3) 暴露後接種開始までに要した時間の半数以上は 1 週間以上であり、 実際の発症者はいないが、受傷後の可及的速やかな発症予防接種の 実施を徹底する。

5. 抗マラリア薬(メフロキン)の副作用

よくある質問

1. 副作用が心配なのですが、どのようなものがどのくらいあるのでしょうか?



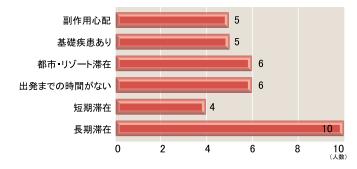


データの説明

2004年11月~2006年10月にマラリア予防としてメフロキンを処方した海外渡航者107名を対象。男性71名、女性36名、平均年齢29歳。服用終了後に状況確認ができた者は65名。未内服者を除いた副作用出現率は30%。主な副作用は倦怠感、眩暈、頭痛、嘔気で、多くが初回服用後1日のみで消失。一方で副作用により服用を中止した者が3名(右表の赤字症例)。抗マラリア薬の処方を希望して来院しても処方しない場合もあり、主な理由としては長期滞在(適応外、費用等の問題)、都市部・リゾート滞在、出発までの時間が短い等。

服用状況と副作用 服用状況 (n=65) 副作用 (未内服者を除く) ■ 完了 ■自己中止 ■未内服 ■ なし ■ あり 3% 72% 72% 70%

■ 処方しなかった主な理由



■ メフロキン服用後の副作用の内容と持続期間 (n=19)

年齢	性別	Fa	Di	Н	Na	Dr	Α	S	Fe	R	期間	服用状況
27	男	•									4-5週間持続	完了
37	男							•			初回服用後1日	完了
30	男										初回服用後1日	完了
28	女		•								初回服用後1日	完了
32	女		•					•			毎回服用後1日	帰国後2回で中止
23	男			•							3-4週間持続	帰国後3回で中止
27	女										1-2週間持続	帰国後2回で中止
24	男			•							初回服用後3日	完了
24	女			•							初回服用後4日	副作用により中止
40	男		•						•	•	初回服用後1日	副作用により中止
32	男										初回服用後1日	完了
37	女										5回目服用後1日	完了
40	男	•									初回服用後1日	副作用により中止
41	女						•				2回目服用後2-3日	帰国後3回で中止
25	男		•								初回服用後1日	不明
32	男		•								初回服用後1日	不明
20	女						•				初回服用後2日	不明
28	女	•									初回服用後1日	不明
64	男	•	•		•						服用終了まで持続	完了
		9	6	3	3	2	2	2	1	1		

Fa: 倦怠感、Di:めまい、H:頭痛、Na:嘔気、Dr:眠気、A:不安感、S:悪夢、Fe: 発熱、R:発疹

- 1) メフロキンは他の抗マラリア薬に比べて副作用出現率が高いのは事実であるが、多くは軽度であり服用初期のうちにみられることが多い。
- 2) 詳細な問診により処方不要または適応外の場合も少なくはない。但し、予防内服の条件に満たない場合には緊急スタンバイ治療を選択することも考慮する。
- 3) 全面的に予防薬に頼るのではなく、マラリア予防は防蚊対策がきわめ POINT て重要であることを強調すべきである。

6. 海外渡航後の発熱性疾患の概要

よくある質問

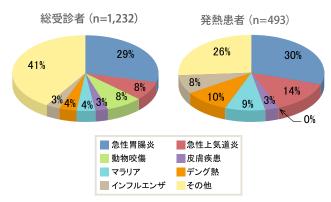
- 1. 海外ではどんな病気になりやすいのですか?
- 2. アフリカへ行くのですがマラリアが心配です。
- 3. マラリアはどんな症状がみられるのでしょうか?
- 4. 東南アジアへ行くのですが、デング熱が心配です。
- 5. デング熱はどんな症状がみられるのでしょうか?



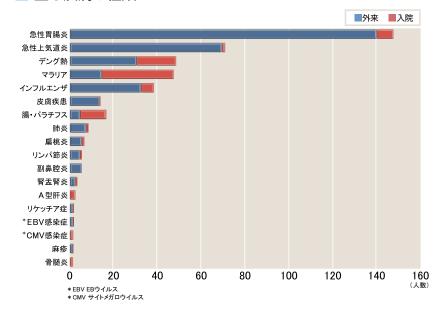
データの説明

2004年10月~2009年9月に帰国後健康上の問題点があった海外渡航者1226名のうち、発熱患者487名を対象。男性267名、女性220名、平均年齢32.0歳。熱帯感染症の頻度は総受診者のうち約1割、発熱患者のうち約2割。インフルエンザ様疾患は季節に関係なく認められた。マラリア患者はアフリカ地域からの帰国者が75%、デング熱患者はアジア地域からの帰国者が88%、腸チフス患者はインドからの帰国者が65%。頭痛、関節痛、白血球減少、血小板減少、肝機能障害はデング熱で有意。

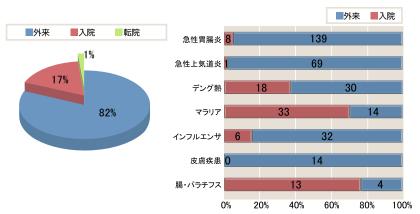
■ 主な疾病の割合



主な疾病の種類

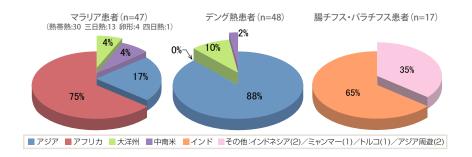


外来・入院の割合(全体・疾患別)

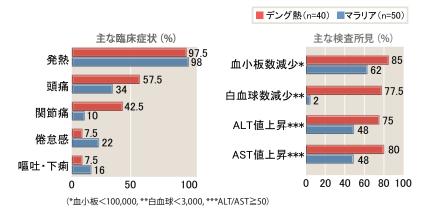


12

■ マラリア、デング熱、腸チフス・パラチフス患者の渡航先 患者の渡航先



■ マラリアとデング熱の症状および検査所見



データに基づくアドバイスのポイント

- 1)海外から帰国した発熱患者のうち熱帯感染症の可能性は約2割。
- 2) インフルエンザは季節に関係なく鑑別が必要。
- 3) 熱帯感染症を疑う場合、滞在先、症状、検査所見が診断の手掛かりとなる。
- 4) 頻度だけで考えれば、帰国後発熱患者の滞在先がアフリカ地域ならマラリア、東南アジア地域ならデング熱、南アジア地域なら腸チフスの可能性を考慮する。



おわりに

私がTravel Medicineという言葉を意識し始めたのはいつ頃だったであろうか? 振り返ってみれば、大学院の恩師であった東京慈恵会医科大学熱帯医学講座・大友弘士 教授(当時)から、これから発展する学問領域ということでご指導いただいたことを記憶し ているが、2000年にインドネシア・バリ島で開催されたAsia Pacific Travel Health Conferenceにおいて初の口演発表の機会をいただいた時から、自らの専門領域の一つ として研究活動を進めていきたいとの志が生まれたように思う。「Travel Medicine」と いう学問領域はあまりにも広範囲であり、かつ各国の医療事情が異なる中で多くの選択肢 や回答が得られることから、世界で統一したデータを確立することは困難であると考えら れていた。このような背景を改善するために、米国CDCが中心となって Geo Sentinel Surveillance Networkを設立し、世界各国のトラベルクリニックからのデータをもとに、 多種多様のevidenceを構築しつつある。しかしながら本領域における欧米諸国の標準 は、渡航形態や民族構成の見地からみても我が国の標準とは差異が大きく、かつ我が国の 「Travel Medicine」は専門性が薄く「誰にでもできるサイドビジネス」的な要素が強い とみられているように感じる。すなわち、海外渡航者へのワクチンは一般開業医でも取り 寄せれば容易に接種可能であり、トラベルクリニックを掲げる医療機関でも、専門性を持っ て実務を行っているのかどうかは不明瞭である。我が国におけるTravel Medicineのさ らなる発展を遂げるためには、専門医制度や認定施設制度等を確立すべきであり、さらに は多くの専門施設が協同して学術研究を奨励していくことが今後の課題であると考える。

- < 楠文>

- 1. 複数ワクチン同時接種の副反応 Mizuno, et al. Trayel Med Infect Dis 2007: 5: 85-9.
- 2. ワクチン接種前後におけるA型肝炎・B型肝炎ウイルス 抗体価 水野寒孝他、日本人間ドック学会誌 2007: 22: 404-7.
- 3. ワクチン接種前後における破傷風抗毒素抗体・日本脳炎 ウイルス中和抗体価 水野泰孝他、第15回日本ワクチン学会一般演題 2011.12 東京
- 4. 狂犬病発症予防接種 (暴露後接種) の実際
- 水野泰孝他. 第85回日本感染症学会一般演題 2011.4 東京
- 5. 抗マラリア薬 (メフロキン) の副作用 Mizuno, et al. Trop Med and Health 2010: 38: 103-6.
- 6. 海外渡航後の発熱性疾患の概要
- Mizuno, et al. Travel Med Infect Dis 2009; 7: 296-300. マラリアとデング熱の症状および検査所見 Mizuno, et al. Travel Med Infect Dis 2012 (In Press)

<鞛撻>

本冊子のデータは筆者が2004年から2009年まで在職した、独立行政法人国立 国際医療研究センター国際疾病センター・渡航者健康管理室受診者のご承諾および ご協力のもと作成したものです。