

チン接種率を比較する。

④調査対象症例

100例程度（5施設程度に依頼し、マッチングした後、シャッフルする。）

※ 調査対象者数は有意差が出るには、

・死亡者のワクチン接種率を70%(0.9)、対照群を50%とすれば、100例程度必要。

・死亡者のワクチン接種率を90%、対照群を50%とすれば、20例程度必要。

接種率が低い場合は、対象者が増加する。

※透析患者の粗死亡率は9.6%、年間26,901人死亡。

月に全国で2,200人程度が死亡している（いずれも2008年 日本透析学会）。

(2) 収集する情報

- ・性、年齢、透析状況（期間）、基礎疾患
- ・新型ワクチン接種の有無、接種日時
- ・死亡日時、死亡原因
- ・新型インフルエンザ罹患状況

2. その他（過剰死亡の検討について）

(1)昨年11月以降の透析患者の死亡数を観察して、前年度と比較して過剰死亡を計算する。日本透析学会の報告を資料とする。

※月別の報告がされているか確認。少なくとも年齢調整は必要。

(2)透析患者の平成20年と21年の10月、11月、12月の月別の死亡状況（死亡月、性、年齢、インフルエンザワクチン接種の有無、基礎疾患、死亡原因）のデータ

疫学調査の案（呼吸器）

1. 目的

肺気腫、間質性肺炎又はCOPDの死亡についてインフルエンザワクチンがリスクになっているかの検証を行う。

2. 調査のデザイン

(1) 症例対照研究

⑤一定期間（例えば、平成22年11月1ヶ月間）の死亡者をケースとする。

⑥施設、性、年齢、疾患の状況（期間）、基礎疾患をマッチングさせた対照群とケースの比較による研究

⑦多重ロジスティック解析で、症例と対照群でのワクチン接種率を比較する。

⑧調査対象症例

100例程度（5施設程度に依頼し、マッチングした後、シャッフルする。）

※調査対象者数は有意差が出るには、

・死亡者のワクチン接種率を70%(0.9)、対照群を50%とすれば、100例程度必要。

・死亡者のワクチン接種率を90%、対照群を50%とすれば、20例程度必要。

接種率が低い場合は、対象者が増加する。

※COPDの死亡者数は2008年で15,505人、患者数は530万人と推計（NICEスタディ 2001年）されているが、患者調査では22万人（2005）

(2) 収集する情報

- ・性、年齢、疾患の状況（期間）、基礎疾患
- ・新型ワクチン接種の有無、接種日時
- ・死亡日時、死亡原因
- ・新型インフルエンザ罹患状況

2. その他（過剰死亡の検討について）

(1)昨年11月以降の呼吸器疾患の患者の死亡数を観察して、前年度と比較して過剰死亡を計算する。学会の統計報告を資料とすることは可能かどうか。

D. 考察

年齢別の致死率の違いは基礎疾患が一つの原因であると考えられるが、その他年齢による生物学的な耐性も関連していると考えられる。市ずれにしても高齢者が100倍致死率が高いことは新型インフルエンザについても小児のみならず、高齢者に対する対策も重要であるといえる。

透析患者等、ハイリスクグループにおける副反応の検討は流行時のワクチン接種であること、無作為割り付け研究が倫理上できないことから症例対照研究が妥当であると考えられた。また、副反応全体の評価はコントロールを過去の例にとると過大評価になる可能性がある。これは今回の副反応の報告が従来よりも積極的になされた可能性が高いからである。

E. 結論

新型インフルエンザによる致死率は高齢者は未成年者の約 100 倍である。ハイリスクグループに対するワクチン接種による健康被害を明らかにする疫学研究として現状では症例対照研究が妥当であると考えられた。

F. 健康危険情報

新型インフルエンザによる致死率は高齢者は未成年者の約 100 倍である。

G. 研究発表

なし

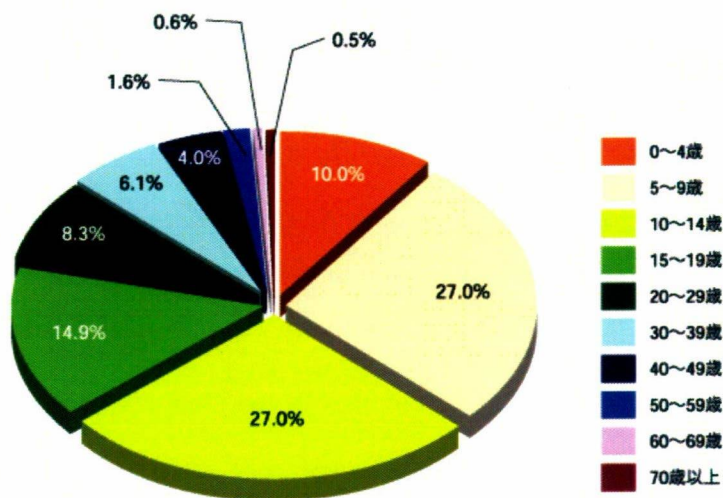
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 死亡者の年齢別内訳 (12月8日時点)

	1歳未満	1～4歳	5～9歳	10～14歳	15～19歳	20～29歳	30～39歳	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳	80歳以上	計
死亡者 (うち入院外患者)	2人 (1人)	11人 (4人)	11人 (3人)	4人 (0人)	1人 (0人)	5人 (2人)	8人 (0人)	14人 (1人)	13人 (2人)	13人 (0人)	13人 (0人)	12人 (1人)	107人 (14人)
基礎疾患を有する者 (うち入院外患者)	0人 (0人)	2人 (0人)	4人 (1人)	3人 (0人)	1人 (0人)	3人 (1人)	6人 (0人)	10人 (1人)	8人 (1人)	13人 (0人)	12人 (0人)	12人 (1人)	74人 (5人)

図4. インフルエンザ推計受診患者数(暫定値)の年齢群別割合(2009年第28～49週)



そ の 他

1 研究代表者：加藤達夫、研究協力者：飯沼雅朗は、医療従事者の新型インフルエンザ A(H1N1)対策ガイド日本医師会監修を報告した。関与ある者は、日本医師会発行の本ガイドをご参照戴きたい。

2 研究代表者：加藤達夫、研究分担者：村島温子、伊藤裕司、山口晃史、左合治彦は、母体への新型インフルエンザ接種による新生児への影響、妊婦に対する新型インフルエンザ接種後に関する研究を以下の様に研究した。

研究要旨 【目的】2009年4月より全世界に流行した新型インフルエンザにおいても妊婦は high risk 群とされている。当センターでも妊婦に対して新型インフルエンザワクチン接種を2009年11月より開始したが、その妊婦およびワクチン接種を受けた妊婦の新生児に関する安全性の検討は十分ではない。そこで、今回、妊婦への新型インフルエンザワクチン接種の新生児への影響について検討したので、報告する。

【方法】2009年11月から2010年2月までに当センターで新型インフルエンザワクチン接種を1回あるいは2回接種を受けた妊婦を対象とし、これらの妊婦より出生した児について、診療録の情報をもとに後方視的に検討した。

【結果】2009年11月から2010年2月までに当センターで新型インフルエンザワクチン接種を1回接種した妊婦は383例で、2回接種した妊婦は131例であった。うち、2010年2月14日までに1回接種妊婦より155例の新生児が出生し、2回接種の妊婦より38例の新生児が出生した。分娩した妊婦のワクチン接種週数は1回接種群で平均 35.3 ± 2.7 週（範囲 28-40 週）、2

回接種群で平均 29.1 ± 2.3 週（範囲 20-32 週）であった。

これらの出生在胎週数は、1回接種群で平均 38.8 ± 1.5 週（範囲 32-41 週）で、2回接種群で平均 38.3 ± 2.1 週（範囲 29-41 週）であった。在胎 37 週未満の早産児は、1回接種群で 10 例（6.3%）、2回接種群で 4 例（10.5%）であった。

出生体重は、1回接種群で平均 2984 ± 390 g（範囲 1728-3885g）で、2回接種群で平均 2933 ± 467 g（範囲 1016-4320g）で、2500g 未満の低出生体重児は1回接種群で 15 例（9.5%）、2回接種群で 1 例（2.6%）であった。

生後 5 分の Apgar Score は、1回接種群で平均値 9.1 ± 0.6 点（範囲 4-10 点）で、新生児仮死を 1 例（0.6%）に認めたが、この症例は経膈分娩の双胎の第 2 子であった。2回接種群では、平均値 8.9 ± 0.3 点（範囲 8-9 点）で、新生児仮死の症例は、なかった。

出生時、及び、新生児室入院中の期間における臨床診断名の検討では、妊婦への新型インフルエンザワクチン接種によると思われる新生児への明らかな副反応と思われる事象は認められなかった。

【結論】妊婦への新型インフルエンザワクチン接種は、新生児の出生時の状態に対しては、特に悪影響は与えていないと思われた。

A. 研究目的

2009年4月より全世界に流行した新型インフルエンザに対して、本邦では、2009年11月よりワクチン接種が開始された。妊婦は、インフルエンザ感染の high risk 群とされ、当センターでも新型インフルエンザワクチン接種を開始したが、その妊婦およびワクチン接種を受けた妊婦の新生児に関する安全性の検討は十分に行われていない。そこで、今回、妊婦への新型インフルエンザワクチン接種の新生児への影響について検討したので、報告する。

B. 研究方法

2009年11月から2010年2月までに当センターで新型インフルエンザワクチン接種を1回あるいは2回受けた妊婦を対象とし、これらの妊婦より出生した新生児について、新生児期の診療録の情報をもとに後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

臨床試験として施行したワクチン2回接種の研究においては、当センター倫理委員会の承認のもと行った。1回接種においては、ワクチン接種希望妊婦の医療情報の2次利用として後方視的に行った。

C. 研究結果

2009年11月から2010年2月までに当センターで新型インフルエンザワクチン接種を1回のみ受けた妊婦は383例、2回接種を受けた妊婦は131例であった。これらの妊婦で、2010年2月14日までに分娩に至った妊婦は、1回接種群では383例中155例、2回接種群では131例中38例であった。

分娩した妊婦のワクチン接種週数は1回接種群で平均 35.3 ± 2.7 週(範囲28-40週)、2回接種群で平均 29.1 ± 2.3 週(範囲20-32週)であった。

出生した新生児数は、1回接種群で158名(双胎3組)、2回接種群で38名であった。

これらの出生在胎週数は、1回接種群で平均 38.8 ± 1.5 週(範囲32-41週)で、2回接種群で平均 38.3 ± 2.1 週(範囲29-41週)であった。

在胎37週未満の早産児は、1回接種群で10例(6.3%)、2回接種群で4例(10.5%)であった(図1, 3)。

出生体重は、1回接種群で平均 2984 ± 390 g(範囲1728-3885g)で、2回接種群で平均 2933 ± 467 g(範囲1016-4320g)で、2500g未満の低出生体重児は1回接種群で15例(9.5%)、2

回接種群で1例(2.6%)であった(図1, 3)。

生後5分のApgar Scoreは、1回接種群で平均値 9.1 ± 0.6 点(範囲4-10点)で、新生児仮死を1例(0.6%)に認めたが、この症例は経膈分娩の双胎の第2子であった。2回接種群では平均値 8.9 ± 0.3 点(範囲8-9点)で、新生児仮死の症例はいなかった(図2, 4)。

出生時、及び、新生児室入院中の期間における臨床診断名の検討では、妊婦への新型インフルエンザワクチン接種によると思われる新生児への明らかな副反応と思われる事象は認められなかった。

D. 考察

新型インフルエンザワクチン1回接種の妊婦155例、2回接種の妊婦38例、合計193例の新型インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦から出生した新生児196例(双胎3組)について、出生時の状況について検討した。

1回接種の妊婦でこれまでに分娩しているケースは、新型インフルエンザワクチン接種時期は、平均 35.3 ± 2.7 週と比較的妊娠の後期での症例がほとんどであり、この時期の妊婦へのワクチン接種の新生児への影響を検討する結果となった。分娩時期も、平均 38.8 ± 1.5 週と正期産分娩がほとんどであり、早産(37週未満)の症例が10例(6.3%)で、在胎32週に出生した3例以外は、全て35週以上の出生であった。

また、1回接種群において、2500g未満の低出生体重児は158症例中15例(9.6%)であった。当センターでの全分娩に於ける低出生体重児の頻度は、2009年は、1660例の出生中326例(19.6%)であり、ワクチン1回接種群は、当センター全症例群と比して低出生体重児の頻度は有意に低値であった(OR:0.43, [95% C.I.: 0.25-0.74], $p=0.0013$)。また、在胎35週の以上の症例に限って検討でも、ワクチン1回接種群での低出生体重児の頻度は、155例中12例

(7.7%)であった。2009年の当センターでの35週以上の症例1523例中低出生体重児は252例(16.5%)であり、ワクチン1回接種群の中で在胎35週以上で出生した群(subgroup)では、当センター35週以上の全症例群に比して、低出生体重児の頻度は有意に低値であった(OR:0.42, [95% C.I.: 0.23-0.77], p=0.0035)。

1回接種群では、新生児仮死に関しては、1例のみ認められたが、経膈分娩で出生したDD双胎の第2子の症例であり、双胎の経膈分娩という産科的リスクが原因と考えられる症例であり、特に妊婦の新型インフルエンザワクチン接種との関連性はないものと推測された。

更に、1回接種群と2回接種群を比較すると、2回接種群のワクチン接種時期は、平均29.1±2.3週(範囲20-32週)で、より週数の少ない時期での接種の症例が多かった。出生在胎週数、出生体重、Apgar Scoreなどに関しては、1回接種群と2回接種群との間には差は認められず、2回のワクチン接種は1回接種の場合と同様に、少なくとも新生児に悪影響は与えていないと推察された(表5)。

E. 結論

妊婦への新型インフルエンザワクチン接種は、新生児の出生時の状態に対しては、特に悪影響は与えていないと思われた。1回接種と2回接種の群間には、新生児への影響という点からは差はないように思われた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

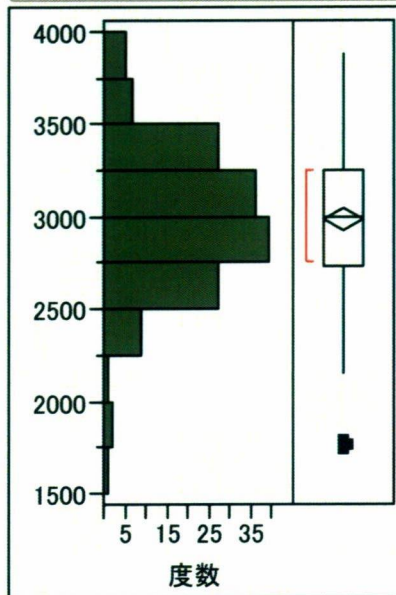
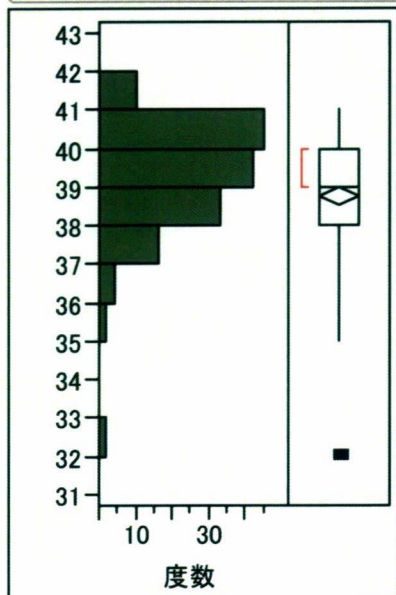
該当なし。

(图 1)

1回接種155例

出生在胎週数週 (中央値:39週)

出生体重 (中央値:2994g)

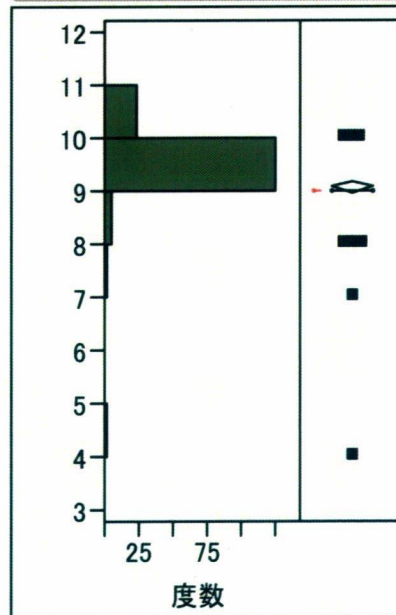
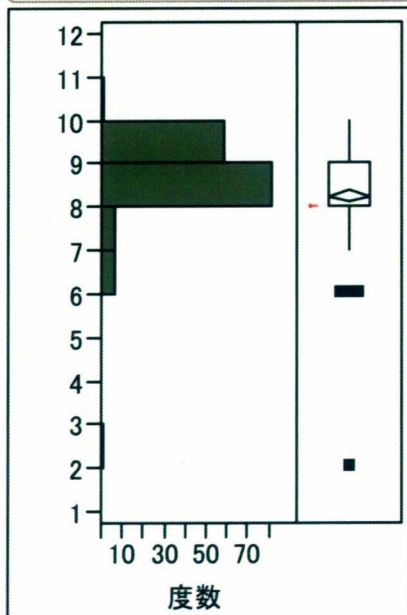


(图 2)

1回接種155例

Apgar1分 (中央値:8点)

Apgar5分 (中央値:9点)

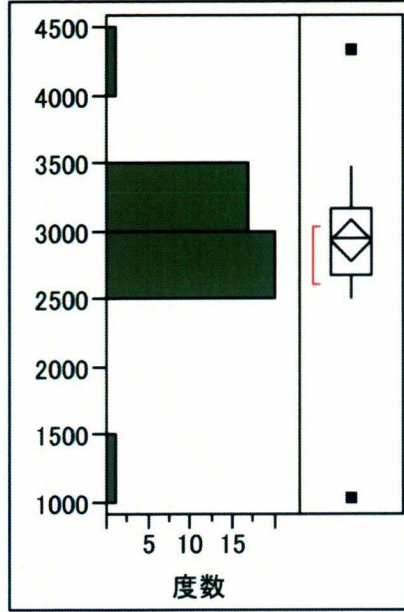
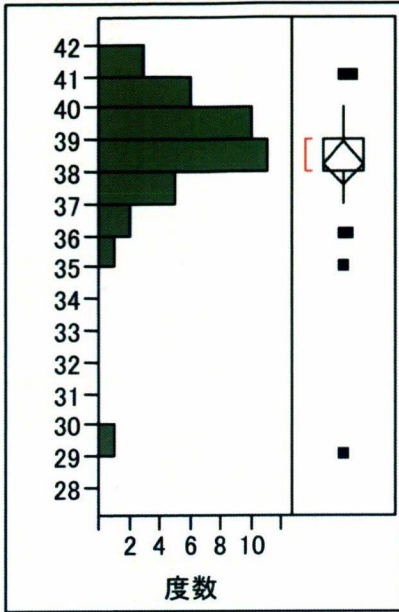


(図 3)

2回接種38例

出生在胎週数週 (中央値: 38週)

出生体重 (中央値: 2950g)

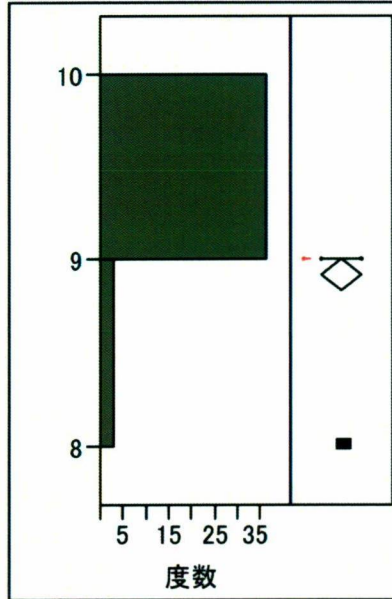
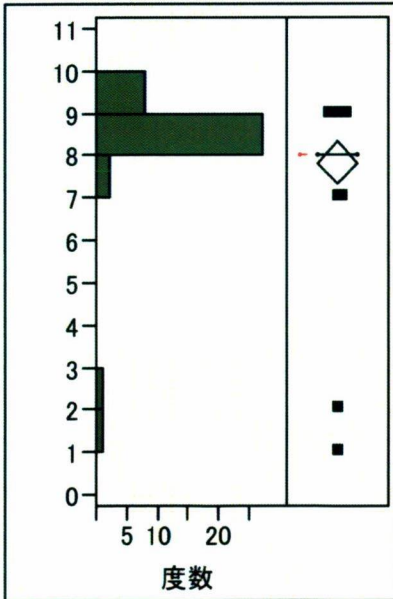


(図 4)

2回接種38例

Apgar1分 (中央値: 8点)

Apgar5分 (中央値: 9点)



(表 1)

結果

	2回接種(38例)	1回接種(155例)
在胎週数(週)	38.3±2.1	38.8±1.5
出生体重(g)	2933±467	2984±390
Apgar 1分	7.8±1.6	8.2±0.9
Apgar 5分	8.9±0.3	9.1±0.6

研究要旨

背景：従来、妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化するといわれてきたが、新型インフルエンザについても海外で複数の妊婦死亡例がでたことから、ハイリスク群として、ワクチンの最優先対象となった。

目的：妊婦に対する新型インフルエンザワクチンの接種の安全性について評価する。

方法：新型インフルエンザワクチンについては情報が少ないことから、従来の季節性インフルエンザワクチンに関する安全性に関する情報も収集し、解析した。

妊婦においては特に有効性と安全性のバランスの上に薬剤投与を判断すべきであり、有効性という観点からの評価を行うために、妊婦におけるインフルエンザの罹患率ならびに重症化に関する情報収集を行い検討した。

結果：従来の方法で製造された新型インフルエンザワクチンは季節性インフルエンザワクチンと同様、妊婦へリスクを及ぼす可能性はないか、あっても低いものと考えられる。今季、妊婦において新型インフルエンザの罹患率は低く、重症化例もほとんどなかったが、ワクチン接種を含む予防対策、抗インフルエンザ薬の投与が功を奏していた可能性も考慮して、今後の対策につなげていくべきであろう。

A. 研究目的

従来、妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化するといわれてきたが、新型インフルエンザについても海外で複数の妊婦死亡例がでたことから、ハイリスク群として、ワクチンの最優先対象となった。しかし、本ワクチンの妊婦に対する安全性に関するデータはない。本研究は妊婦に対する新型インフルエンザワクチンの接種の安全性について評価することを目的とした。

B. 研究方法

1. 文献的考察

以下のリサーチクエスションについて文献的考察を行った。

- ① 妊婦におけるインフルエンザワクチンに関連する調査は国内外でどのように行われているか

- ② 妊婦は季節性インフルエンザに罹患しやすいか
- ③ 妊婦が季節性インフルエンザに罹患すると重症化しやすいか
- ④ 季節性インフルエンザワクチンは妊婦・胎児に安全か
- ⑤ 新型インフルエンザワクチン接種に関する考え方
- ⑥ 新型インフルエンザワクチンは妊婦に安全か
- ⑦ 妊婦における Guillain-Barre syndrome の発症頻度について

2. 自験例での検討

(倫理面への配慮)

臨床試験として施行したワクチン2回接種の研究においては、当センター倫理委員会の承認のもと行った。1回接種においては、ワクチン接種希望妊婦の医療情報の2次利用として後方視的に行った。

C. 研究結果

1. 文献的考察

- ① 妊婦に対するインフルエンザワクチンに関連する研究組織（海外における）

Google を用いて検索した、海外の研究組織を図1に示す。米国では CDC とアレルギー研究所によりワクチンの有効性をみる目的で 120 例の臨床試験が行われた。インフルエンザワクチンのリスクに関しては OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) が VAMPSS という制度で調査している。欧州では EDCD が ENTIS (European Network of Teratology Information Services) などを利用して調査している。日本では日本の Teratology Information Service である妊娠と薬情報センターを利用し登録調査を行っている。

- ② 妊婦は季節性インフルエンザに罹患しやすいか

PubMed, Google Scholar、(医学中央雑誌)にて pregnancy, influenza, morbidity で検索したが罹患しやすさについての研究報告はなかった。

国内で今季進行中のIMS/中外製薬の「インフルエンザ罹患妊婦の治療に関する実態調査」のデータと感染症情報センターのサーベイランスにおける罹患推定数(IDWR) データを用いて検討した。I

M S / 中外製薬の研究では2009年9月から11月までの妊婦の罹患率は0.37%であった。同時期の20~39歳の罹患推定数は177万人で、この年齢に相当する人口は2400万人で、罹患率に男女差がないとするならば生殖年齢の女性(男性)の罹患率は7.4%である。従って、研究期間における妊婦の罹患率は同年齢一般に比べはるかに低かった。

③ 妊婦が季節性インフルエンザに罹患すると重症化しやすいか

1918年のスペイン風邪において妊婦の死亡率は27%であった。

1957年のアジア風邪で妊婦が重症化したと報告されている。

カナダにおける妊婦を対象とした1990年から2002年のコホート研究。インフルエンザシーズンには呼吸器症状で0.4%が入院、25.2%が内科医を受診した。気管支喘息などの持病の有無で分けて検討した。持病のある群ではインフルエンザシーズン、オフシーズンともに持病のない妊婦の6倍の入院率であった(CMAJ 2007;176)。

テネシー州で1985年から1993年のインフルエンザシーズンに入院した妊婦のデータベースを用いたコホート研究。一般妊婦では呼吸器疾患による入院率は0.51%であるが、気管支喘息をもつ妊婦では6%となった(AJOG 2003; 189)。このほかにも同様の報告が複数ある(Am J Epidemiol 1998;148:1094-102, Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1282-9.)。

前述のIMS / 中外製薬の研究では入院率というデータが出せていないが、受診後「悪化した」ものは1005例中1例であった。なお、罹患妊婦の9割は抗インフルエンザ薬を投与されていた

④ 季節性インフルエンザワクチンは妊婦に安全か

妊娠4ヶ月までにインフルエンザ不活化ワクチン接種を受けた母親から生まれた650人の児において、大奇形、小奇形の発生率は増加しなかった(Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977)。これ以外にも小規模ではあるが複数の報告がある(J Infect Dis 140(2):141-146, 1979, Am J Obstet Gynecol 140:240-245, 1981)。

また、自験例であるが、2007年のシーズンに125例の妊婦に季節性インフルエンザワクチンを接種し、その有効性と安全性について評価した研究で、妊娠経過および児へのリスクは示されなかった。

⑤ 新型インフルエンザワクチン接種に関する考え方

2009年11月31日の段階で、インターネットを用いて入手できた主な情報を図2に示す。米国、ヨーロッパ、日本ともにWHOの考え方に準じている。

⑥ 新型インフルエンザワクチンは妊婦に安全か

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの妊婦における免疫原性に関する臨床試験(131名)の副作用を表2に示す。200名の健康成人を対象に国立病院機構病院4施設で行った臨床試験では45%であったが、両者の調査方法が違うので単純には比較できないが、妊婦で高いという印象はなかった。また、診療の一環として新型インフルエンザワクチンを約380例の妊婦に接種したが治療を必要とするような副反応はみられなかった。

⑦ 妊婦における Guillain-Barre syndrome の発症頻度について

PubMed, Google Scholar、(医学中央雑誌)にて pregnancy, Guillain-Barre syndrome で検索した。疫学研究はスウェーデン入院レジストリを用いたものがひとつあった。これでは1978年から1993年に入院した15歳から49歳までの女性を対象とし、妊娠を暴露とみたと、非妊婦、出産後90日以上たつた女性を対照とした。妊娠中に Guillain-Barre syndrome を発症したのは14例で、産後30日以内発症は5例、産後90日以内は7例で、対10万人の発症率はそれぞれ、1.21, 4.04, 1.88で、一般の発症率(0.75-2/10万)と比べて妊娠中は0.86, 産後90日以内は2.93で妊娠中は低く、産後に高くなる傾向を認めた。

D. 考察

従来、妊婦はインフルエンザ感染におけるハイリスク群とされてきた。罹患しやすいのか、重症化しやすいのかという解析が必要であるが、前者は国内外を検索したが全く報告がない。今季、製薬会社が行った産

婦人科医対象の登録調査で妊婦の罹患率は同年代の罹患率より低いことが判明した。その理由として、ハイリスクという注意が行き渡り、個々の妊婦が予防対策をしっかりと行った、抗インフルエンザ薬の予防投与が積極的に行われたことの効果、が考えられる。

妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化しやすいという報告が複数ある。しかし、今季日本においては妊婦の死亡例はなかった。前述の研究では入院率というデータが出せていないが、悪化したものはほとんどなかった。罹患妊婦の9割が抗インフルエンザ薬を投与されていたことも日本で妊婦の重症化がみられなかったことの大きな要因であろう。

新型インフルエンザワクチンについても妊婦はハイリスク群として最優先接種対象となっている。しかし、季節性インフルエンザワクチンの安全性に関する情報は複数あるが、新型インフルエンザワクチンは今季初めてのものであり、今季は使用しながらリスクを評価していかなければならないという状況にあった。北米、欧州ともに妊婦への新型インフルエンザワクチン接種の胎児への影響、とりわけ、先天異常に関してはすでに組織されている奇形情報センターを利用しての調査が主体であった。これらの調査からの発表は2010年3月5日の時点でまだされていないが、今後発表されていくものと思われる。

妊婦へのワクチンを接種した場合の副反応は母体および胎児の双方で考えなければならない。まず、母体における副反応であるが、妊婦であるという特殊性が副反応に結びつく可能性があるという視点でみる必要がある。自験例では妊婦への接種例における副反応発症率は一般人に比べて高くなかった。児への影響については伊藤裕司研究協力者から報告されている。

季節性インフルエンザワクチンの重症な副反応として知られているのはGuillain-Barre syndromeである。今季のように多数の妊婦に接種する中には本症を発症する可能性もあるため、本症と妊娠の関係をj知る目的で文献検索を行ったが、妊娠中はむしろ発症率が下がるということがわかった。

E. 結論

妊婦における新型インフルエンザワクチンの安全性を評価する目的で、季節性インフルエンザワクチンに関するものを含めて、文献レビューを中心に検討した。従来の方法で製造された新型インフルエンザワクチンは季節性インフルエンザワクチンと同様、妊婦へリスクを及ぼす可能性はないか、あっても低いものと考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hisano M, Suzuki R, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K.: Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. Eur J Clin Nutr. 2010;62:221-223.
2. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K.: Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. Ann Rheum Dis. 2009;68:1793-1794.
3. Yamaguchi K, Hisano M, Isojima S, Irie S, Arata N, Watanabe N, Kubo T, Kato T, Murashima A: Relationship of Th1/Th2 cell balance with the immune response to influenza vaccine during pregnancy. J Med Virol. 2009;81:1923-1928.
4. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S: Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ. 2009;181(1-2):55-58.
5. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, Murashima A, Ito Y, Sago H: Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. Pediatr Cardiol. 2009;30:35-40.
6. 宮田あかね、村島温子：母体疾患の薬物療法 膠

- 原病合併妊娠の薬物療法. 周産期医学 2009;39:1539-1544.
7. 村島温子: 関節リウマチの治療のしかた 大きく変わった治療とそのコツ 患者さんが妊娠したときや授乳時にはどうしたらよい? 妊娠可能な女性患者における注意点. Jmed mook 2009;3:117-120.
 8. 志村右子, 村島温子: 妊娠希望者と妊娠中におけるリウマチ治療薬選択. リウマチ科 2009;41:589-593.
 9. 石井真理子, 中島研, 小高賢一, 渡邊央美, 入江聖子, 荒田尚子, 山口晃史, 村島温子: 高血圧合併妊娠におけるアムロジピンの胎児移行および母乳移行に関する検討 2例報告. 日本病院薬剤師会雑誌 2009;45:817-820.
 10. 村島温子: 関節リウマチの診断と治療 妊娠希望者・妊婦に対する薬剤の使い方. カレントセラピー 2009;27:512-516.
 11. 磯島咲子, 村島温子: 臨床で遭遇する生物学的DMARDsの処方せん 妊娠あるいは妊娠を希望する女性. 薬局 2009;60:463-467.
 12. 神山紀子, 森実朋子, 井上奈七恵, 羽田菜穂子, 村島温子, 中本収, 佐藤和雄, 大林真幸, 小林靖奈, 山元俊憲: 妊婦における高血圧治療薬の産婦人科医と内科医の使用実態調査 カルシウム拮抗薬を中心として. 医療薬学 2009;35:267-280.
 13. 村島温子: 特殊な状態に対する配慮 妊娠を希望する女性および妊婦. 内科 2009;103:694-697.
 14. 村島温子: "薬物療法/処方/服薬指導"のコツ 妊婦・授乳婦への薬剤投与. 治療 2009;91:148-149.
 15. 中島 研, 村島温子 他: 相談者が予測する妊娠中の薬剤使用による先天奇形発生率とカウンセリングによる改善の評価. 日本病院薬剤師会雑誌 2009;45:377-380.

2. 学会発表

1. 八代智子, 荒田尚子, 村島温子 他: 母体の出生児体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか?. 糖尿病と妊娠 2009;9:S-20. 第25回日本糖尿病・妊娠学会学術集会 2009年11月19

日~20日, 四日市

2. 入江聖子, 荒田尚子, 村島温子 他: 油性ヨウ素含有造影剤による子宮卵管造影検査後のヨウ素代謝と甲状腺機能へ与える影響について. 日本内分泌学会雑誌 2009;85:506. 第52回日本甲状腺学会 2009年11月3日~5日, 名古屋
3. 村島温子, 入江聖子, 他: 妊娠と薬情報センター相談事例の内科的検討. 日本内科学会雑誌 2009;98:S-205. 第106回日本内科学会 2009年4月10日~12日, 東京
4. 山口晃史, 久野道, 村島温子 他: 妊娠中の婦人へのインフルエンザワクチン接種の有用性の評価. 日本内科学会雑誌 2009;98:S-162. 第106回日本内科学会 2009年4月10日~12日, 東京
5. 中島 研, 石井真理子, 村島温子: 妊娠と薬情報センターにおける電話相談の取り組み. 日本薬学会年会要旨集 2009;129年会:231. 日本薬学会年会第129年会 2009年3月26日~28日, 京都
6. 石井真理子, 中島 研, 村島温子 他: 妊娠と薬情報センターにおける相談者の妊娠中の薬酸摂取状況調査. 日本薬学会年会要旨集 2009;129年会:231. 日本薬学会年会第129年会 2009年3月26日~28日, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

2. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1, インフルエンザ罹患妊婦 (IMS/中外製薬による)

	対象妊婦	罹患妊婦	感染率(%)
9月	133854	163	0.12
10月	76866	293	0.38
11月	60542	549	0.91
	271262	1005	0.37

表2, 2009年、新型インフルエンザワクチン接種の副反応 (国立成育医療センター)

副反応	症状	%
全身	ショック	0
	発熱	2.3
	蕁麻疹	0
	倦怠感	10.9
	頭痛	8.6
	嘔吐	0.8
	局所	発赤
硬結		10.9
化膿		0

図1

妊婦におけるインフルエンザワクチン
に関連する研究 (2009年11月27日現在)

地域	組織	有益性	リスク
米国	CDC、アレルギー感染研究所	H1N1 Vaccine Clinical Studies in Pregnant Women (120例)	
	OTIS		Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance System (VAMPSS) (H1N1 & seasonal)
欧州	ECDC	Studies to measure influenza vaccine effectiveness in the EU and EEA Member States (H1N1 & seasonal)	European Strategy for Influenza A/H1N1 Benefit-Risk Monitoring (+EMA +EMA)
日本	厚生省、成育医療センター	成育スタディ (140例)	妊娠と薬情報センター (登録調査) (H1N1 & seasonal)
	日本産婦人科医会		先天異常モニタリング

図2

妊婦に関するワクチン接種に対する考え方

- WHO: (2009/10/30)*
妊婦が新型インフルエンザに罹患すると、重症となる傾向がある(特に妊娠第2, 第3半期)
・2009年10月段階で有害事象は示されていない
→ワクチンの有益性が勝る
- CDC: (2009/11/2) WHOにほぼ同じ
・鼻スプレーは妊婦には使用不可
- Health Canada (2009/11/20改訂)
unadjuvanted: 妊婦にふさわしい(経験から)
adjuvanted: unadjuvantedが得られないとき
20週以降: 可
20週未満、基礎疾患あり: 罹患時のリスクで判断
20週未満、健康: 勧めることも禁止することも不可
- ECDC: WHO, CDCに準ずる
- 日本(2009/11/9改訂)
WHOにほぼ同じ

*ワクチン接種戦略諮問専門家は規制機関が明確な禁忌を特定していない場合は承認されたいずれのワクチンも妊婦に接種できるとWHOに助言した

3 研究分担者: 楠 進、研究協力者: 鈴木秀和ら

は、新型インフルエンザワクチンの副反応から GBS、ADEM につき、以下の様に研究した。

研究要旨 新型インフルエンザワクチン接種後の副反応報告から、GBS あるいは ADEM が疑われた症例を抽出し、過去数年の季節性インフルエンザワクチン接種後両疾患発生頻度と比較検討した。その結果、新型インフルエンザワクチン接種に関連すると考えられる GBS や ADEM の発生頻度は、過去の季節性インフルエンザと比較して有意の違いは認められなかった。ワクチン接種後の副反応としての GBS や ADEM の調査にあたっては、報告のものを防ぐこと、診断に有用な確かな情報を得ることが重要であり、今後の課題と考えられる。

A. 研究目的

インフルエンザワクチン接種後の副反応として、Guillain-Barré 症候群 (GBS) や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, ADEM) などが報告されている。本研究では新型インフルエンザワクチンの副反応としての GBS, ADEM の頻度を検討して、過去数年間の季節性インフルエンザと比較することを目的とする。

B. 研究方法

新型インフルエンザワクチン接種後の副反応報告から、GBS あるいは ADEM が疑われた症例を抽出して、両疾患の診断を行い発生数を求めた。同様に過去数年間の季節性インフルエンザワクチン接種後の両疾患についてのデータを得て、発生数を求めた。得られた発生数を、全接種件数と比較することにより、両疾患の発生頻度を求め、新型インフルエンザワクチン接種後と過去の季節性インフルエンザワクチン接種後のデータを比較検討した。

GBS の診断基準は、Asbury AK, Cornblath DR. Ann Neurol 1990; 27(suppl): S21-S24、ADEM の診断基準は、Krupp LB et al: Neurology 2007; 68(Suppl2): S7-S12 を用いた。

新型インフルエンザワクチンについては、報告基準は接種後症状発生まで21日以内のものとなっている。一方、過去の季節性インフルエンザワクチンについては、とくに期限は設けられていなかったが、21日以内のものを今回の対象とした。

C. 研究結果

X年秋からX+1年春までの間の接種により生じたものをX年度の副反応として算定した。

新型については、情報が不十分なものも多いため、「ほぼ確実」と「疑い例を含む」とで数字を算出した。

GBS	(患者数/ワクチン接種数)
2006年度	3人/3,559万人
2007年度	3人/4,164万人
2008年度	1人/4,740万人
新型 ほぼ確実	6人 疑い含む 7人/2,250万人
ADEM	(患者数/ワクチン接種数)
2004年度	1人/3,054万人
2005年度	1人/3,755万人
2006年度	2人/3,559万人
2007年度	3人/4,164万人
新型 ほぼ確実	2人 疑い含む 4人/2,250万人

D. 考察

GBSについては、年度ごとのワクチン接種数で比較すると、新型ワクチン接種後にやや多い印象である。しかし、新型については、他の副反応報告も全体的に増加していることを考えると、報告すべきとの認識が高かったため報告例が多くなったという可能性が考えられる。

アメリカ合衆国における1976年の豚インフルエンザワクチン接種では、接種後6週間に発生したGBSは100万の接種あたり4.9-11.7例と報告されている(Nachamkin I, et al. J Infect Dis 2008; 198: 226-233)。Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)の報告では、1993-1994年では100万接種あたり1.7、2002-2003年では0.4となっており(Haber P et al. J Am Med Assoc 292; 2478-2481)、1976年のワクチン接種後のGBSの発生率が高かったことがわかる。新型ワクチンと従来の季節性ワクチン

との全体的な副反応報告数の違いも考慮すると、今回の新型インフルエンザワクチン接種では、前述の1976年のワクチンのように従来のワクチンと比較して著明にGBSが増加したことはないと考えられる。

GBSの自然発生頻度は、10万人あたり1.15人と報告されている(荻野美恵子ら.厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書 pp99-101)。2250万人が21日間にGBSに罹患するのは、単純に計算すると $1.15 \times 21 \div 365 \times 225 = 14.9$ ということで14.9人となるので、今回の新型の6例(疑い例を入れても7例)という数値はそれよりも少ない数となる。おそらく、すべてのケースが報告されていないためと考えられる。また自然発生例の中には、明らかな先行感染がありワクチン接種と関連しないと判断して報告されなかった例もあると思われる。いずれにしても、GBSの自然発生例の存在を考えると、新型インフルエンザワクチン接種でGBSの発症が著明に増加したことはない判断される。

ADEMについては、単純に比較するだけでも、過去数年の季節性インフルエンザワクチン接種後の報告と比べて、新型インフルエンザワクチン接種後の増加はみられなかった。わが国から、1994年から2004年の有害事象の論文報告があり、インフルエンザワクチンについては3802万件の接種に対して3例の発生があったと記載されている(Nakayama T et al. Vaccine 2007; 25: 570-576)。今回の結果は、この報告とほぼ合致するものと考えられる。

従来の季節性ワクチンにも、今回の新型ワクチンにもいえることだが、現在の報告制度は接種した医師からの報告を原則としている。そのために正確な数が把握できない可能性が考えられる。すなわち、GBSやADEMなどの重篤な神経症状が出現した際、接種した医師、医療機関ではなく、直接専門の医療機関を受診しているため、接種した医師、医療機関にはその情報が入らないという場合が考えられるのである。

今後の課題であるが、こうした調査を行うにあたっては、GBSあるいはADEMそれぞれについて、診断に重要なポイントをチェック項目として記した調査用紙をあらかじめ準備して、それに記入してもらう形式にすると、解析に大いに役立つと考えられる。

E. 結論

新型インフルエンザワクチンと、従来の季節性インフルエンザワクチンでは、接種後 GBS, ADEM 両疾患の発生頻度に著明な違いはみられなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

4 研究分担者：田代眞人は、下記の研究論文を発表した。

関係者は参考とされたい。

①Kawakami, C, Tashiro, M et.al

Outbreaks of oseltamivir-resistant Influenza A/H1N1 virus in an elementary school and a family in Yokohama City, Japan, during the 2007-2008 Influenza Season

Jpn. J. Infect. Dis. : 62 : 83-86 : 2009

②Wada, T, Tashiro, M et.al

Differences in clinical manifestations of influenza-associated encephalopathy by age.

Microbiol. Immunol. : 53 : 83-88 : 2009

③Sriwilaijaroen, N, Wilairat, P, Tashiro, M et.al

Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses :its effects on hemagglutination and sialidase activities.

Virology Journal. : 6 : 124 : 2009

④Bertozi, S, Muller, C.P et.al

Pandemic flu: from front lines.

Nature : 461 : 20-21 : 2009

⑤Nakajima, N., Tashiro, M et.al

First autopsy case with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan: Detection of high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination.

Jpn. J. Infect. Dis. : 63 : 67-71 : 2010

⑥Odagiri, T. et.al

the working group of influenza virus surveillance in Japan. :Detection of

Oseltamivir-resistant influenza viruses in Japan during the 2007-2009

influenza seasons Emerging. Infectious Dis. (submitted)

5 研究分担者：森島恒雄、研究協力者：玉腰暁子、

富樫武弘らは、季節性インフルエンザ、新型インフルエンザに關与する脳炎・脳症・肺気腫・肺炎について研究した。

研究要旨 インフルエンザワクチンを接種していることがインフルエンザを罹患した場合に脳症発症を予防できるか否かについて調べることを目的に、昨年に引き続き 2004-05 冬に発生したインフルエンザ罹患非脳症患者と脳症罹患患者のワクチン接種率比較を試みた。脳症非発症インフルエンザ罹患患者のワクチン接種率 (2 回) は 28.8% (27.1-30.6)、把握された脳症発症患者では 22.7% (不明も含むすべての患者に対し、2 回接種者の割合) と非発症者でワクチン接種率が高い傾向を示した。

A. 目的

インフルエンザ脳症は毎冬 100-200 人の乳幼児が罹患し、約 1/3 が死亡、1/3 に後遺症を残す疾患である¹⁾。治療方法などに関するガイドラインが公表されたが、発症そのものの予防ができればベストである。そこで、インフルエンザワクチン投与がインフルエンザ脳症の発症を予防するかどうかを検討することを計画した。ワクチン投与はそもそもインフルエンザの発症を予防するために行われる。そして効果的にインフルエンザ罹患そのものを予防すれば、当然インフルエンザ脳症の予防にも結びつくこととなる。しかしここでは、少し視点を変え、インフルエンザが発症した場合にワクチン投与を受けていることがインフルエンザ脳症発症を予防するか否かについて検討した。

B. 対象と方法

インフルエンザ脳症非発症罹患患者

昨年度と同様の方法で、情報収集に協力の得られる都道府県（北海道、福島県、栃木県、群馬県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、愛知県、三重県、大阪府、兵庫県、島根県、岡山県、山口県、高知県、福岡県、宮崎県）の小児科標榜医療機関を病院と医院に分け抽出した。抽出を無作為に行った後、班員の情報により、実際には小児を診ていない等の医療機関について入れ替えを行い、さらに班員の所属医療機関を加え計 544 施設に調査を依頼した。選択された医療機関に対し、郵送でインフルエンザ患者のワクチン接種歴の報告を依頼した。調査時期が予定より遅れたため、調査は前向き、後ろ向きの両方法を取り、医療機関ごとに無作為に割り当てた。前向き調査では調査票が到着した日から連続して受診したインフルエンザ患者 10 例について、後ろ向き調査では調査票が到着した日より遡って受診したインフルエンザ患者 10 例について、報告を依頼した。患者は、発症時に 0-6 歳のものに限定し、性、年齢、インフルエンザ診断日時、症状の程度、インフルエンザ診断方法、インフルエンザの型、ワクチン接種の有無、ワクチン接種年月、接種回数の記載を求め、患者を同定する情報は収集しなかった。

調査にあたっては、各対象患者への説明ならびに同意を得ることはしなかったが、名古屋大学医学部倫理

委員会の審査を受け、学部長の承認を得た。研究内容については HP に掲載した。

インフルエンザ脳症患者

2004-05 冬に発症したインフルエンザ脳症患者に関する調査は、市川班員を中心に日本小児科学会認定医研修施設 532 施設宛に行われた。回答は 324 施設（回答率 60.9%）から送られ、症例ありは 53 施設、総報告症例数は 66 例であった。この中には、7 歳以上 17 例を含んでいる。

データ解析

症例群と対照群のワクチン接種率を比較した。

C. 結果

症例発症状況とワクチン接種率

報告された脳症患者のワクチン接種状況は、未接種 40 例、1 回接種 3 例、2 回接種 15 例、不明 8 例で、ワクチン 2 回接種率は 22.7% (12.6-32.8) となった。

対照回収状況

調査協力依頼をした 544 医療機関中、256 医療機関からは回答が得られなかった。さらに、転居先不明で返送 (2 施設)、協力不可との回答 (1 施設)、診療科なし (9 施設) を除いた 276 施設 (50.7%) から回答が得られた。

対照群のワクチン接種率

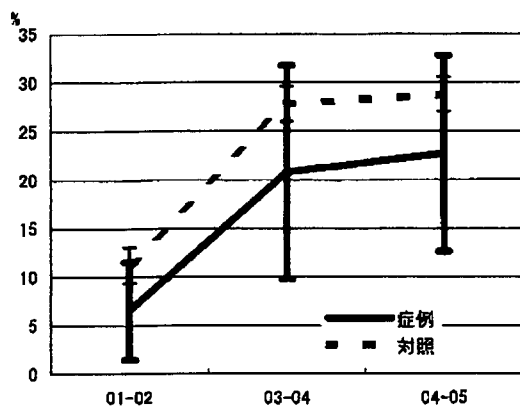
報告された対照 2486 例のワクチン接種歴は、あり 881 例 (うち 2 回接種 717 例)、なし 1188 例、不明 417 例、未回答 1 例であった。2 回接種率は 28.8% (27.1-30.6%) であり、症例群の接種率と有意差は見られなかった。

D. 考察

今回の調査では、症例群の把握漏れが考えられ、十分に比較検討可能なデータとはいえず、さらに収集された地域、年齢とも対照群とは異なっている。そのため、参考値程度にとどめて考える必要がある。なお、昨年度までと同様に比較した結果は上述したとおりで、接種歴不明者を除いた場合の 2 回接種率は、症例群で 25.9%、対照群で 34.7%であった。

今までの 3 回の調査では、いずれも対照群のほうが症例群より接種率は高かった (図)。しかし、調査に

限界を抱えており、はっきりした結論を出せるものとはならなかった。原因のひとつは、症例の少なさとその把握方法（把握漏れの可能性などを含む）にある。特に今回の調査では、症例の把握方法が今までとは変更になっており、どの程度が漏れているか推測できないことは、問題である。



一方、対照群の把握に関しても、回収率がそれほど高くなく、報告者に相当数の接種歴不明者を含むことは問題である。特にワクチン接種に熱心な医療機関の協力率が高かったとすれば、対照群のワクチン接種率は一般のインフルエンザ罹患患者よりも高めに推計された可能性も否定できない。

インフルエンザに罹患した場合にワクチンを接種していたことが脳症発症を予防できるかどうかについての結論は得られなかった。しかし、対照群の接種率は症例群より高く、また、ワクチンによるインフルエンザそのものの発症予防効果があるとするれば、いずれにしてもワクチン接種には一定の脳症発症予防効果があると考えられることはできよう。

文献

1. 森島恒雄、富樫武弘、横田俊平、他. インフルエンザに合併する脳炎・脳症に関する全国調査. 日本醫事新報 No.3953 : 26-28 ; 2000.

E.結論

2004-05 年冬の脳症発症患者と非発症インフルエンザ罹患患者のワクチン接種率を比較した。脳症患者の接種率は非発症者より低かったが有意な差ではなかった。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

- 1.論文発表 該当なし
- 2.学会発表 該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得 該当なし
- 2.実用新案登録 該当なし
- 3.その他 該当なし

6 研究分担者：五十嵐隆は、腎疾患に関して研究した。

個々の症例に関しては新型インフルエンザ対策推進本部事務局(医薬食品安全課)03-5253-1111(内線 2755) 佐藤大作(内線 2755) にて総括してあるので関係者は問い合わせ戴きたい。

II.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤達夫	インフルエンザ 予防接種ガイドライン 2009年度版	加藤達夫	インフルエンザ 予防接種ガイドラ イン 2009年度版	(財) 予防接種 リサーチセンタ ー	東京	2009	2~20
加藤達夫	ワクチン	鈴木康夫	メディクイックブ ック PART 1	金原出版	東京	2010	834~846

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
加藤達夫	子どもの感染症は成人にも ーワクチンで発症予防をー	化学療法の領域	Vol. 25 No. 6	19	2009
Koushi Yamaguchi Michi Hisano Sakiko Irie Naoko Arata Noriyoshi Watanabe Takahiko Kubo Tatsuo Kato Atsuko Murashima	Relationship of Th1/Th2 Cell Balan ce With the Immune Response to Inf luenza Vaccine During Pregnancy	Journal of Medical Virology	81	1923~1928	2009
山口晃史 久野道 荒田尚子 入江聖子 勝田友博 村島温子 加藤達夫	妊婦におけるインフルエンザワクチン の有用性	インフルエンザ	Vol. 11 No. 1	69~74	2010
Tanaka T Nakajima K Murashima A Garcia-Bournissen F Koren G Ito S	Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women.	CMAJ	181 (1-2)	55-58	2009