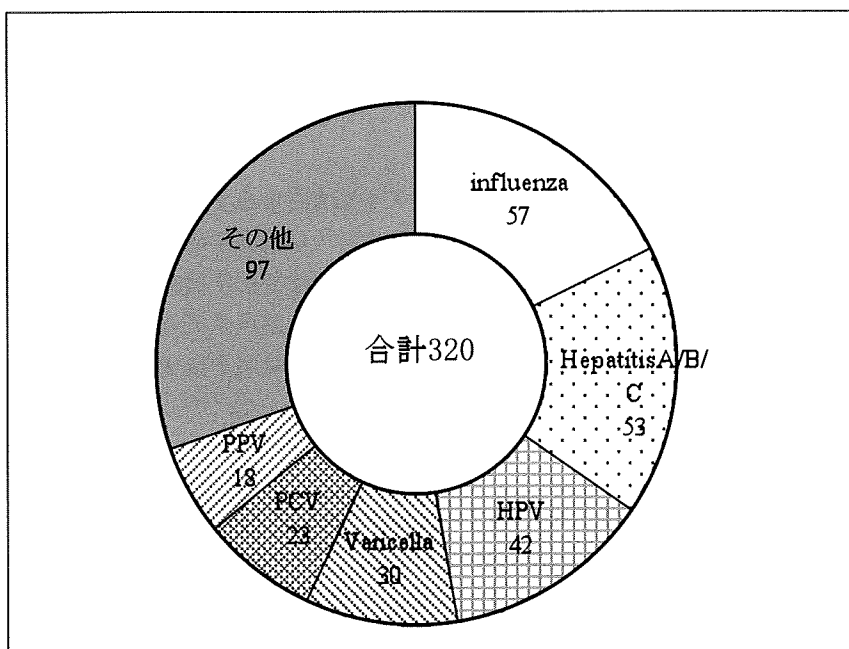


図1 ワクチン別経済評価の文件数



呼吸器感染症の予防因子とリスク因子の文献的検討（中間報告）

研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教）
共同研究者：畑山 英明（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
共同研究者：熊谷 桂子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）

研究要旨

わが国の高齢化は著しく、2005年には20.2%であった65歳以上の高齢者の割合は2015年には26.9%、2025年には30.5%となることが予想される世界有数の高齢社会である。また、肺炎はわが国の死因の4位であり、肺炎で死亡する者は年間約11万人で、肺炎の死亡率は高齢者で高くなっている。このため、肺炎を予防することはわが国にとって大変意義のあることである。

今回、我々は呼吸器感染症の予防因子とリスク因子に関する小冊子作成のため、肺炎およびインフルエンザに関する文献的検討を行うこととした。現在、肺炎に関する文献2296件、インフルエンザに関する文献630件を選出し、抄録レビューを実施中である。

A. 研究目的

わが国の高齢化は著しく、2005年には20.2%であった65歳以上の高齢者の割合は2015年には26.9%、2025年には30.5%となることが予想される世界有数の高齢社会である。また、肺炎はわが国の死因の4位であり、肺炎で死亡する者は年間約11万人で、肺炎の死亡率は高齢者で高くなっている。このため、肺炎を予防することはわが国にとって大変意義のあることである。

そこで、今回、肺炎およびインフルエンザに関する文献的検討を行い、その予防因子およびリスク因子を明らかにすることとした。

B. 研究方法

肺炎およびインフルエンザについて、それぞれの予防因子・リスク因子に関する文献レビューを行う。その際、ワクチン有効性研究に関する文献に記載された関連因子も網羅する。

肺炎に関する文献レビューの進め方としては、PubMedを使用し、(pneumonia) AND (epidemiology OR risk OR vaccine efficacy OR vaccine effectiveness) AND (cohort OR case-control) をキーワードとし、

English or Japanese、Humanで限定した。さらにAbstractのない文献は除外して検索した。

インフルエンザに関する文献レビューに関しても、同様の方法により (influenza) AND (epidemiology OR risk OR vaccine efficacy OR vaccine effectiveness) AND (cohort OR case-control) をキーワードとして検索した。

C. 進捗状況

Pubmedによる文献検索の結果、肺炎に関しては2296件、インフルエンザに関しては630件の文献が該当した。現在、これら文献の抄録レビューを開始し、本文レビューを行う文献を選別している。300件の抄録レビューを実施した結果、該当論文の中には本研究目的に合致しないものも含まれていることが判った。その結果を踏まえ、本文レビューを行う論文を選定する際の除外基準等について検討し、以下の文献は本文レビューから除外することとした。また、文献を除外する場合は、その理由を記載することとした。

(1) 論文形態、デザイン

- ・明らかに内容が異なる
- ・RCT
- ・記述疫学

・ Letter

・ 遺伝子に関する文献

・ 経済分析に関する文献

※Meta-analysisは含める。また、予測スコア開発に関する文献で、その予測因子が疫学的な背景因子であれば含める。

(2) 結果指標

・ ventilator-associated pneumonia

・ 術後肺炎(手術後、入院中に生じたもの)

(3) 特殊な基礎疾患を有する対象者

・ ICU入院中の患者

・ HIV感染者

・ 腎移植患者で、入院中の肺炎を結果指標としたもの

※外来通院中の腎移植患者を対象としたものは含める。

(4) その他

・ 関連因子として特殊なバイオマーカー(サイトカイン等、健診レベルで測定されないもの)を検討したものは除外する。

・ 肺炎患者を対象に、入院・死亡等のリスクを検討したのも除外する。

呼吸器感染症のリスク因子・予防因子に関する小冊子を作成する際には、本文献レビューにて挙げられた因子に加え、過去に研究班で実施した研究で報告された関連因子も盛りこむこととする。また、小冊子は、以下の項目ごとに分けて記載する予定である。

(1) 年齢：小児(5歳以下)、青少年(6~17歳)、成人(18~64歳)、高齢者(65歳以上)

(2) 基礎疾患：なし、あり(疾患別にも分類)

(3) 集団の属性：地域住民、施設内集団

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鷺尾昌一：インフルエンザワクチンの有効性は？インフルエンザワクチンの有効性と安全性について教えてください。肥満と糖尿病 8(9):559-560, 2009.
- 2) 鷺尾昌一、今村桃子、井手三郎、山崎律美、世良暢之、武富正彦：施設入所高齢者に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用の効果。臨牀と研究 86：637-640, 2009.
- 3) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、福島若葉、大藤さとし編訳：2009年版米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告、インフルエンザの予防と対策。廣田良夫、葛西健監修。日本公衆衛生

協会、東京、2009.

2. 学会発表

- 1) 鷺尾昌一、豊島泰子、春口好介、大坪昌喜、井手三郎：精神科病院の医療職におけるインフルエンザワクチンに関する意識。第68回日本公衆衛生学会、奈良、2009.10.21-23.
- 2) 豊島泰子、鷺尾昌一、今村桃子、荒井由美子：訪問看護ステーション管理者のインフルエンザワクチンの意識調査。第68回日本公衆衛生学会、奈良、2009.10.21-23.

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

特になし

7) 追加研究：新型インフルエンザ

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザ HAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討

研究分担者：伊藤 澄信（国立病院機構本部医療部研究課長）
研究分担者：中野 貴司（国立病院機構三重病院国際保健医療研究室長）
共同研究者：井戸 正流（国立病院機構三重中央医療センター小児科医長）
共同研究者：堀部 敬三（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター長）
共同研究者：島津 章（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長）
共同研究者：中村由紀夫（国立病院機構金沢医療センター臨床研究部長）
共同研究者：長谷川 彰（国立病院機構本部医療部研究課治験推進室室長）
共同研究者：井出 泰男（国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職）
共同研究者：信澤 治子（国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職）
共同研究者：志賀 朋恵（国立病院機構本部医療部研究課治験推進室治験専門職）

研究要旨

新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)の有効性は庵原俊昭国立病院機構(NHO)三重病院長を治験調整医師とした「新型インフルエンザ国産ワクチンの免疫原性についての臨床試験(以下、成人治験)」、従来用量(15 μ g)皮下接種群と倍量(30 μ g)筋注群の2群(成人200名)を対象とした免疫原性(有効性)と安全性の医師主導治験で、15 μ g(承認用量)では1回接種後のHI抗体陽転率(HI抗体価40倍以上かつ変化率4倍以上)は73%、2回接種後の抗体陽転率は71%であった(倍量接種群では1回接種後の抗体陽転率は87%、2回接種後は88%)、40倍以上抗体保有率は78%、77%、幾何平均抗体価(GMT)は9.28倍、8.65倍であり、成人に対しては従来用量15 μ g、1回接種で十分であることが示されている。そのため、2009年10月19日からNHO病院医療従事者22,112名を対象にワクチン接種され安全性の検討がされた。しかしながら、HI抗体価の持続性ならびにインフルエンザ様疾患予防効果についての情報がないため、接種後抗体価が既に測定されている成人治験対象者(2回接種)197名、安全性研究参加者(1回接種)99名、研究参加時点(2010年1月)でワクチン未接種者94名を対象に、2010年3月の時点での新型インフルエンザA/H1N1のHI抗体価を測定し、その時点のインフルエンザ様疾患の罹患歴について調査した。安全性研究参加者とワクチン未接種者については研究参加時点での抗体価を測定した。

3月15日～19日にかけて計390名の採血がされる予定のため、結果は4月末に報告する予定である。

A. 研究目的

成人治験において15 μ g(承認用量)1回、2回の皮下接種における抗体陽転率(HI抗体価が40倍以上かつ変化率が4倍以上)は73%、71%、40倍以上抗体保有率は78%、77%であったため、健康成人に対しては1回接種が行われている。ワクチンの持続性については季節性インフルエンザワクチンに関する過去のデータを引用し厚生労働省のホームページでは

(問4) ワクチンの効果はどのくらい持続しますか？

これまでの季節性インフルエンザワクチンでは、2回接種した成績によりますと、2回目の接種1～2週後に抗体が上昇し始め、1カ月後までにはピークに達し、3～4カ月後には徐々に低下傾向を示します。したがって、ワクチンの予防効果が期待できるのは接種後2週から5カ月程度と考えられており、新型インフルエンザワクチンでも同程度と考えられます。

と記載されているが、新型インフルエンザワクチン

の免疫原性の持続性については明らかではない。そのため、ワクチン接種前後で詳細な抗体価が測定されているH1N1成人治験の被験者(200名)に加え、H1N1安全性の調査に参加した被験者(対象22,112名の一部)、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を対象に、2010年3月の時点でのワクチン抗体価の持続性ならびにインフルエンザ様症状の有無を調査することによって、ワクチンの有効性を推察することを目的とする。

B. 研究方法

1. 調査対象者

1) 既存コホート

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験(以下、H1N1成人治験)参加者(2009年9月にKIB-H1N1接種した200名)。

2) 新規コホート I

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究(以下H1N1安全性の研究)参加者(2009年10月に新型インフルエンザA(H1N1)ワクチン接種した国立病院機構職員22,112名)。

3) 新規コホート II

国立病院機構の職員で研究参加時点でA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)を接種していない職員(以下参考に示すH1N1成人治験、H1N1安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員)

参考：

H1N1成人治験参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康成人志願者を対象とする。

H1N1安全性の研究参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない、実施医療機関等に勤務する職員(医療従事者)を対象とする。

【選択基準】(H1N1成人治験、安全性の研究共通)

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守事項を守り、本研究治験計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

参考：

H1N1成人治験参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康成人志願者を対象とする。

H1N1安全性の研究参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない、実施医療機関等に勤務する職員(医療従事者)を対象とする。

【選択基準】(H1N1成人治験、安全性の研究共通)

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守事項を守り、本研究治験計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1) 明らかに新型インフルエンザA(H1N1)の既往のある者(被験者からの聴取による)
- 2) 新型インフルエンザA(H1N1)に対応したワクチンの接種歴のある者(被験者からの聴取による)
- 3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 6) 本研究治験開始前4ヶ月以内(接種日より起算)に、他の治験に参加し投与を受けた者
- 7) 本研究治験開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(以上、接種日より起算)に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- 8) 本研究治験開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または6ヶ月以内(以上、接種日より起算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg以上)を受けた者
- 9) その他、研究治験責任医師が本研究治験の被験者として不適当と判断した者

【接種要注者】(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

- 1) 本試験治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 気管支喘息のある者
- 7) 上記に掲げる者のほか、本試験治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

本研究は、1回接種のワクチン抗体価の持続を検討するために、研究参加時点での抗体価ならびに2010年3月時点での抗体価を測定し、1回接種における有効性を検証し、抗体価の持続性を検討する。また新型インフルエンザ流行に伴うウイルス被曝の影響を検討するために、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を募集し、抗体価、インフルエンザ様疾患*の罹患の有無を調査する。

*インフルエンザ様疾患とはインフルエンザ以外の明らかな原因がなく、発熱(37.8℃以上)と、咳または咽頭痛があること(米国疾病管理予防センター(CDC)、2009年6月1日)

2. 対象症例

既存コホート(H1N1成人治験参加者)

200例すべてが対象

新規コホート I (H1N1安全性の研究参加者)

22,112例の中から、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択

新規コホート II

H1N1成人治験、およびH1N1安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員でありA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)未接種で、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択。

3. 調査項目

既存コホート(H1N1成人治験参加者)

1) 抗体価持続性の検討

2010年3月にH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

新規コホート I、II (H1N1安全性の研究参加者)

1) 研究参加時点での抗体価と抗体価持続性の検討

研究参加時点と2010年3月におけるH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

4. 対象施設および研究責任医師

既存コホート(H1N1成人治験参加者)

国立病院機構三重病院 中野貴司
 国立病院機構三重中央医療センター 井戸正流
 国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三
 国立病院機構京都医療センター 島津 章
 新規コホート I (H1N1安全性の研究参加者)
 国立病院機構三重病院 中野貴司
 国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三
 新規コホート II (H1N1ワクチン未接種者)
 国立病院機構金沢医療センター 中村由紀夫

5. 実施期間

2009年12月～2010年3月

6. 統計学的事項

HI抗体価の逆累積分布、HI抗体価の95%信頼区間、幾何平均抗体価ならびに95%信頼区間、インフルエンザ様疾患罹患割合ならびに95%信頼区間

7. 倫理的配慮

H1N1抗体価測定用の採血ならびにインフルエンザ様疾患罹患調査は疫学研究に関する倫理指針ならびに臨床研究に関する倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、説明文書を用いて被験者本人に説明し、文章同意を得るものとする。

C. 結果

本研究は国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会で承認され、国立病院機構5病院で実施された。

接種後抗体価が既に測定されている成人治験対象者(2回接種)197名、安全性研究参加者(1回接種)99名、研究参加時点(2010年1月)でワクチン未接種者94名を対象に3月15日～19日にかけて計390名の採血がされる予定のため、結果は4月末に報告する予定である。

D. 結語

新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)の有効性は庵原俊昭国立病院機構(NHO)三重病院長を治験調整医師とした「新型インフルエンザ国産ワクチンの免疫原性についての臨床試験(以下、成人治験)」、従来用量(15 μ g)皮下接種群と倍量(30 μ g)筋注群の2群(成人200名)を対象とした免疫原性(有効性)と安全性の医師主導治験で、15 μ g(承認用量)では1回接種後のHI抗体陽転率(HI抗体価40倍以上かつ変化率4倍以上)は73%、2回接種後の抗体陽転率は71%であった(倍量接種群では1回接種後の抗体陽転率は87%、2回接種後は88%)、40倍以上抗体保有率は78%、77%、幾何平均抗体価(GMT)は9.28倍、8.65倍であり、成

人に対しては従来用量15 μ g、1回接種で十分であることが示されている。そのため、2009年10月19日からNHO病院医療従事者22,112名を対象にワクチン接種され安全性の検討がされた。しかしながら、H1抗体価の持続性ならびにインフルエンザ様疾患予防効果についての情報がないため、接種後抗体価が既に測定されている成人治験対象者(2回接種)197名、安全性研究参加者(1回接種)99名、研究参加時点(2010年1月)でワクチン未接種者94名を対象に、2010年3月の時点での新型インフルエンザA/H1N1のH1抗体価を測定し、その時点のインフルエンザ様疾患の罹患歴について調査した。安全性研究参加者とワクチン未接種者については研究参加時点での抗体価を測定した。

3月15日～19日にかけて計390名の採血がされる予定のため、結果は4月末に報告する予定である。

G. 研究発表

抗体価結果が未着のため、研究成果は未公表

H. 知的財産

抗体価結果が未着のため、知的財産が発生するかどうか不明(知的財産発生の可能性は低いと予想される)

健常成人における新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性について

研究分担者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教）
研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部講座予防医学分野 助教）
研究分担者：入江 伸（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック 院長）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ピーエスクリニック薬剤師）
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師）
共同研究者：齋藤 朋子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
共同研究者：熊谷 桂子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
共同研究者：出口 晃史（介護老人保健施設幸成園 施設長）

研究要旨

健常成人におけるインフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施した（2009/10シーズン、前向き cohort study）。大阪市内の3施設、福岡の1施設、および佐賀の2施設の医療従事者393人（男141、女252、平均年齢39.6）を対象とした。対象者には、新型インフルエンザワクチン0.5mlの1回接種（あるいは2回接種）を行い、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後の血清を採取した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群、接種後48時間の全身反応・局所反応について、共通の自記式質問票を用いて調査した。

393人のうち、2回目接種も行った者は60人であった。1回目・2回目ともワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。このうち、1回目接種時に季節性ワクチンの同時接種を受けた6人、2回目接種時に季節性ワクチンの同時接種を受けた1人を、解析から除外して集計を行った。1回目接種後にいずれかの全身反応を報告した者は22%、局所反応を報告した者は53%であった。また、2回目接種後に全身反応・局所反応を報告した者は、それぞれ15%と42%であった。1回目接種後の副反応と関連する因子について検討したところ、全身反応・局所反応とも発現頻度にはある程度の施設差を認めた。このほか、女性では全身反応・局所反応に対するオッズ比（OR）の上昇を示した（全身反応OR=1.54, 局所反応OR=2.87）。また、年齢が高いほど全身反応・局所反応に対するORがそれぞれ低下する傾向があった。

A. 研究目的

2009年、新型インフルエンザの流行が始まり、小児、妊婦、基礎疾患を有する者に対するインフルエンザ対策が喫緊の課題となった。そこで、本研究班ではさまざまなハイリスク集団を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討するための調査を実施している。ハイリスク者における研究結果を解釈する上で、健常成人における結果は必須である。そこで、大阪市内の3施設、福岡の1施設、および佐賀の2施設の医療従事者を対象として、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討するための調査を実施した。

B. 研究方法

大阪市内の3施設、福岡の1施設、および佐賀の2施設の医療従事者を対象とした。対象者には、阪大微研製の新型インフルエンザワクチン0.5ml（ロット番号：HP01A）の1回接種あるいは2回接種を行い、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後の血清を採取した。なお、佐賀の1施設においては、化血研の新型インフルエンザワクチン（ロット番号：SL02B）が使用されていた。

副反応調査として、共通の自記式質問票を使用し、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状（結膜充血、

顔面腫脹、呼吸器症状7項目：咳嗽・喘鳴・胸部拘扼感・呼吸困難・嚥下困難・嘔声・咽頭痛）、接種後48時間以内の全身反応（発熱、全身倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹）、接種後48時間以内の局所反応（発赤、腫脹、硬結、搔痒、疼痛）の情報を収集した。

副反応に関する解析では、1回目接種後、2回目接種後における各症状の発現頻度を算出した。また、全身反応あるいは局所反応の発現を結果指標とし、調査施設、年齢（4分位）、性別、基礎疾患との関連を検討した。解析にはlogistic regression modelを使用し、各結果指標に対する要因のオッズ比（OR）および95%信頼区間（95%CI）を算出した。

（倫理面への配慮）

調査の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科、佐賀大学医学部、および国立病院機構刀根山病院における倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

調査への同意を得た合計393人に新型インフルエンザワクチン接種を行った。このうち、2回目接種も行った者は60人であった。対象者の平均年齢は39.6歳で、女性が6割を占めた（表1）。基礎疾患を有する者は34人であり、内訳としてはアトピー9人、喘息4人などであった。

以下の副反応に関する解析では、1回目接種時に季節性ワクチンの同時接種を受けていた6人、2回目接種時に同時接種を受けていた1人を除外し、最終的に1回目接種387人、2回目接種59人を解析対象とした。

1. 1回目接種後の副反応（表2）

1回目接種後に眼呼吸器症候群の症状を呈した者は5%であり、内訳としては“咽頭痛”などの呼吸器症状が多かった。また、全身反応を22%、局所反応を53%に認めた。全身反応では“全身倦怠感”を報告した者が12%で最も多く、局所反応では“発赤”や“腫脹”を報告した者が多かった（発赤：37%、腫脹：29%）。施設ごとに検討したところ、これら副反応の頻度には施設差を認めた。

2. 2回目接種後の副反応（表3）

2回目接種を行っていた2施設の対象者において、接種後に眼呼吸器症候群の症状を認めた者はいなかった。また、全身反応を15%、局所反応を42%に認めた。いずれの施設においても、1回目接種後と比べて2回目接種後では局所反応の発現が若干多い傾向があった。

3. 1回目接種後の全身反応と関連する因子（表4）

全身反応の発現頻度は、調査施設による差を認めた（3～27%）。このうち、ワクチンのロット番号が異なる1施設においては、他施設と比較するとORの上昇を示したが、有意差は認めていない（OR=1.48, 0.90-2.43）。31歳未満に比べると48歳以上の者では、全身反応の発現が約3分の1に減少し、年齢が高くなるほど発現頻度が低下する傾向を認めた（Trend $P < 0.05$ ）。また、女性では、統計学的な有意差は認めないものの、男性と比べて発現頻度が約1.5倍に上昇していた。基礎疾患の有無により全身反応の発現頻度が異なるという傾向は認めなかった。

4. 1回目接種後の局所反応と関連する因子（表5）

局所反応に関しても、発現頻度には施設差を認めた（23～66%）。ワクチンのロット番号が異なる1施設では、他施設と比較するとORの上昇を示した（OR=2.92, 1.88-4.52）。また、年齢が高くなるほど発現頻度が低くなる傾向を示し、48歳以上のORは0.45（0.24-0.87）であった。一方、女性では局所反応の報告が男性と比べて約2倍多く、各変数で調整後のOR上昇は統計学な有意差を示した（OR=3.04, 1.89-4.90）。また、基礎疾患を有する者では、局所反応発現に対するORが低下していた（OR=0.48, 0.22-1.06）。

D. 考察

本研究では、新型ワクチン接種により重篤な副反応を報告した者はなく、1回目、2回目とも安全にワクチン接種を実施することができた。1回目接種後では全身反応を22%、局所反応を52%に認め、2回目接種後の発現頻度はそれぞれ15%、42%であった。本研究ではワクチン接種者全員から副反応の有無についての情報を収集しているため、passive findingに基づく研究結果と比べると、副反応の発現頻度が高くなっていると考えられる。また、医療従事者という職業柄、軽微な症状にも気づくことが多く、これにより影響を受けた可能性も否定できない。

副反応の発現に関連する因子としては、全身反応に対しても局所反応に対しても、女性でORの上昇、高齢になるほどORが低下するという関連を認めた。しかし、女性では自身に対する健康意識が高く、副反応をより報告しやすかった可能性も考えられる。年齢に関しても同様の解釈が可能である。

一方、基礎疾患を有する者では局所反応の報告が少ないという結果であった。ただし、本研究の対象

者に含まれた基礎疾患を有する者は、状態として軽微な者・安定した者がほとんどであった。従って、基礎疾患と局所反応発現との因果性については、さまざまな状態の基礎疾患患者を含めた検討が必要であろう。

本研究において、副反応の発現頻度には若干の施設差を認めた。特にワクチンのロット番号が異なる1施設では局所反応の発現頻度が高い傾向があった(42% vs. 66%)。しかし、同じロット番号のワクチンを接種した5施設においても、全身反応の発現頻度で3%~27%、局所反応で23%~50%と、発現頻度にはある程度の施設差を認める。従って、ワクチンのロット番号が異なる施設での局所反応の増加が、ワクチン・ロット番号によるものか、施設差によるものかを結論付けることは困難である。施設による対象者の特性や、接種者の技術、注射針のゲージ、などの影響も検討することが必要である。

E. 結論

健康成人における新型インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施した。ワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。全身反応を22%、局所反応を52%に認めた。女性で副反応の報告が多く、高齢になるほど副反応の報告が少ない傾向があった。

F. 健康危険事象

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

表1. 対象者の特性

		1回目接種者 (N=393)	2回目接種者 (N=60)
施設	大阪A	31 (8)	31 (52)
	大阪B	41 (10)	0 (0)
	大阪C	46 (12)	0 (0)
	福岡A	30 (8)	29 (48)
	佐賀A	60 (15)	0 (0)
	佐賀B	185 (47)	0 (0)
	使用ワクチン	ビケン	208 (53)
	化血研	185 (47)	0 (0)
年齢	mean (SD)	39.6 (11.1)	38.9 (11.5)
	median (range)	38 (18-76)	36 (23-70)
	< 31	94 (24)	15 (25)
	31 - 37	102 (26)	22 (37)
	38 - 47	98 (25)	9 (15)
	48+	99 (25)	14 (23)
性別	男	141 (36)	27 (45)
	女	252 (64)	33 (55)
基礎疾患	なし	359 (91)	52 (87)
	あり	34 (9)	8 (13)
	ぜんそく	4 (1)	0 (0)
	慢性肺疾患	0 (0)	0 (0)
	心臓病	0 (0)	0 (0)
	脳卒中後遺症	0 (0)	0 (0)
	腎疾患	1 (0)	1 (2)
	肝疾患	1 (0)	0 (0)
	血液疾患	0 (0)	0 (0)
	糖尿病	0 (0)	0 (0)
	神経・筋肉の病気	0 (0)	0 (0)
	免疫不全	0 (0)	0 (0)
	悪性腫瘍	2 (1)	0 (0)
	膠原病	3 (1)	2 (3)
	アトピー	9 (2)	0 (0)
	妊娠	1 (0)	0 (0)
その他	14 (4)	5 (8)	
季節性ワクチンの同時接種			
	あり	6 (2)	1 (2)

表2. 新型インフルエンザワクチン1回目接種後の副反応

	全対象者	大阪A	大阪B	大阪C	福岡A	佐賀A	佐賀B
	(N=387)	(N=31)	(N=41)	(N=46)	(N=30)	(N=59)	(N=180)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
【眼呼吸器症候群症状】¹	19 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	15 (8)
結膜充血	5 (1)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (2)
顔面腫脹	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	2 (1)
呼吸器症状*	15 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	14 (8)
咳嗽	3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)
喘鳴	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
胸部拘扼感	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
呼吸困難	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
嚥下困難	2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
嘔声	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
咽頭痛	10 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	9 (5)
【全身反応】²	86 (22)	8 (26)	11 (27)	7 (15)	1 (3)	14 (24)	45 (25)
37.0度以上の発熱	13 (3)	5 (16)	4 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	3 (2)
全身倦怠感	47 (12)	3 (10)	7 (17)	5 (11)	1 (3)	7 (12)	24 (13)
筋肉・関節痛	24 (6)	2 (6)	2 (5)	3 (7)	0 (0)	3 (5)	14 (8)
頭痛	28 (7)	1 (3)	2 (5)	1 (2)	0 (0)	6 (10)	18 (10)
発疹	9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	8 (4)
【局所反応】²	204 (53)	14 (45)	20 (49)	23 (50)	7 (23)	22 (37)	118 (66)
発赤	143 (37)	14 (45)	15 (37)	16 (35)	6 (20)	11 (19)	81 (45)
腫脹	112 (29)	7 (23)	9 (22)	9 (20)	3 (10)	13 (22)	71 (39)
硬結	80 (21)	6 (19)	8 (20)	6 (13)	1 (3)	7 (12)	52 (29)
搔痒	58 (15)	3 (10)	8 (20)	11 (24)	1 (3)	5 (8)	30 (17)
疼痛	70 (18)	5 (16)	11 (27)	7 (15)	1 (3)	6 (10)	40 (22)
【医療機関受診】²							
上記症状による医療機関受診	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

表3. 新型インフルエンザワクチン2回目接種後の副反応

	全対象者	大阪A	福岡A
	(N=59)	(N=30)	(N=29)
	n (%)	n (%)	n (%)
【眼呼吸器症候群症状】¹	0 (0)	0 (0)	0 (0)
結膜充血	0 (0)	0 (0)	0 (0)
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器症状*	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)
喘鳴	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胸部拘扼感	0 (0)	0 (0)	0 (0)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嚥下困難	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔声	0 (0)	0 (0)	0 (0)
咽頭痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)
【全身反応】²	9 (15)	5 (17)	4 (14)
37.0度以上の発熱	3 (5)	1 (3)	2 (7)
全身倦怠感	5 (8)	3 (10)	2 (7)
筋肉・関節痛	1 (2)	0 (0)	1 (3)
頭痛	2 (3)	2 (7)	0 (0)
発疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)
【局所反応】²	25 (42)	17 (57)	8 (28)
発赤	17 (29)	14 (47)	3 (10)
腫脹	9 (15)	8 (27)	1 (3)
硬結	5 (8)	4 (13)	1 (3)
搔痒	5 (8)	5 (17)	0 (0)
疼痛	14 (24)	8 (27)	6 (21)
【医療機関受診】²			
上記症状による医療機関受診	0 (0)	0 (0)	0 (0)

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

表4. 1回目接種後の全身反応との関連*

		発現頻度		model 1		model 2	
		n / N (%)		OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
施設	大阪A	8 / 31 (26)	1.00				
	大阪B	11 / 41 (27)	0.94 (0.30-2.88)	0.907			
	大阪C	7 / 46 (15)	0.35 (0.11-1.14)	0.081	1.00		
	福岡A	1 / 30 (3)	0.06 (0.01-0.56)	0.013			
	佐賀A	14 / 59 (24)	0.61 (0.21-1.75)	0.315			
	佐賀B	45 / 180 (25)	0.79 (0.32-1.98)	0.619	1.48 (0.90-2.43)	0.121	
年齢(歳)	< 31	28 / 93 (30)	1.00			1.00	
	31 - 37	21 / 101 (21)	0.50 (0.25-1.01)	0.052	0.57 (0.30-1.11)	0.097	
	38 - 47	25 / 95 (26)	0.66 (0.33-1.30)	0.227	0.70 (0.36-1.36)	0.295	
	48+	12 / 98 (12)	0.22 (0.10-0.49)	0.0002	0.28 (0.13-0.60)	0.001	
			(Trend P=0.001)		(Trend P=0.003)		
性別	男	26 / 139 (19)	1.00			1.00	
	女	60 / 248 (24)	1.59 (0.92-2.77)	0.099	1.52 (0.89-2.61)	0.129	
基礎疾患	なし	78 / 353 (22)	1.00			1.00	
	あり	8 / 34 (24)	1.03 (0.43-2.46)	0.950	1.06 (0.45-2.48)	0.897	

*表内の変数で調整

表5. 1回目接種後の局所反応との関連*

		発現頻度		model 1		model 2	
		n / N (%)		OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
施設	大阪A	14 / 31 (45)	1.00				
	大阪B	20 / 41 (49)	1.35 (0.49-3.74)	0.565			
	大阪C	23 / 46 (50)	0.95 (0.35-2.54)	0.913	1.00		
	福岡A	7 / 30 (23)	0.34 (0.10-1.10)	0.072			
	佐賀A	22 / 59 (37)	0.67 (0.26-1.72)	0.401			
	佐賀B	118 / 180 (66)	2.40 (1.04-5.51)	0.040	2.92 (1.88-4.52)	<0.0001	
年齢(歳)	< 31	49 / 93 (53)	1.00			1.00	
	31 - 37	60 / 101 (59)	1.08 (0.58-2.03)	0.810	1.17 (0.64-2.13)	0.622	
	38 - 47	48 / 95 (51)	0.52 (0.27-0.98)	0.044	0.57 (0.30-1.07)	0.078	
	48+	47 / 98 (48)	0.45 (0.24-0.87)	0.017	0.53 (0.28-0.99)	0.049	
			(Trend P=0.003)		(Trend P=0.012)		
性別	男	53 / 139 (38)	1.00			1.00	
	女	151 / 248 (61)	3.04 (1.89-4.90)	<0.0001	3.01 (1.89-4.81)	<0.0001	
基礎疾患	なし	191 / 353 (54)	1.00			1.00	
	あり	13 / 34 (38)	0.48 (0.22-1.06)	0.069	0.45 (0.21-0.97)	0.041	

*表内の変数で調整

施設名

新型インフルエンザワクチン接種後の健康状態について

以下の質問にお答えいただいた後、返信用封筒にて送付してください。

・お名前： (本人) _____ (保護者) _____

・今日の日付： _____ 月 _____ 日

・今回、新型インフルエンザワクチンの接種は何回目になりますか： (1 ・ 2 回目)

・接種日： _____ 月 _____ 日

今回の新型インフルエンザワクチン接種についておたずねします

以下の質問は、接種後 24 時間以内の健康状態についてお答え下さい

質問 1. 目が充血しましたか

1. いいえ 2. 片方の目が充血した 3. 両方の目が充血した

質問 2. 顔（目を含む）が腫れましたか

1. いいえ 2. はい

質問 3. 以下のいずれかの症状がありましたか

(当てはまるもの全てに○をつけてください)

- | | |
|------------------|-----------------|
| 1. 咳こんだ | 4. 息苦しくなった |
| 2. 息がゼイゼイした | 5. ものが飲み込みにくかった |
| 3. 胸が締め付けられ苦しかった | 6. 声がかすれた |
| | 7. のどが痛くなった |

以下の質問は、接種後 48 時間以内の健康状態についてお答え下さい

質問 4. 最高体温は何度でしたか

- | | | |
|----------------|----------------|----------------|
| 0. 発熱なし | 3. 38.0~38.4 度 | 6. 39.5~39.9 度 |
| 1. 37.0~37.4 度 | 4. 38.5~38.9 度 | 7. 40.0 度以上 |
| 2. 37.5~37.9 度 | 5. 39.0~39.4 度 | |

全身症状について

質問 5. 体がだるくなりましたか (倦怠感)	1. いいえ 2. はい	(程度が分らない場合、○は不要です) → 1. 気にならなかった 2. 気になったが、がまんできた 3. がまんできなかった
質問 6. 筋肉や関節が痛くなりましたか	1. いいえ 2. はい	(程度が分らない場合、○は不要です) → 1. 気にならなかった 2. 気になったが、がまんできた 3. がまんできなかった
質問 7. 頭が痛くなりましたか	1. いいえ 2. はい	(程度が分らない場合、○は不要です) → 1. 気にならなかった 2. 気になったが、がまんできた 3. がまんできなかった
質問 8. 体にブツブツ (発疹) ができましたか	1. いいえ 2. はい	→ 1. 全身にできた 2. 体の一部にできた (部位:)

新型ワクチンを接種した部位について

質問 9. 赤くなりましたか	1. いいえ 2. はい	→ 1. 数センチ以内 2. ひじ～肩の範囲 3. ひじをこえて広がった
質問 10. 腫れましたか	1. いいえ 2. はい	→ 1. 数センチ以内 2. ひじ～肩の範囲 3. ひじをこえて広がった
質問 11. 硬くなりましたか	1. いいえ 2. はい	→ 1. 数センチ以内 2. ひじ～肩の範囲 3. ひじをこえて広がった
質問 12. かゆくなりましたか	1. いいえ 2. はい	(程度が分らない場合、○は不要です) → 1. 気にならなかった 2. 気になったが、がまんできた 3. がまんできなかった
質問 13. 痛くなりましたか	1. いいえ 2. はい	(程度が分らない場合、○は不要です) → 1. 気にならなかった 2. 気になったが、がまんできた 3. がまんできなかった

質問 14. 以上 (質問 1～13) の症状で医療機関を受診しましたか

1. いいえ 2. はい (質問 _____ 番の症状で受診した)

質問 15. 今回、新型インフルエンザワクチンと同じ日に、季節性インフルエンザワクチンを接種しましたか

1. いいえ 2. はい

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

妊婦における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性、安全性、有効性に関する研究

研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所感染症対策課 担当課長）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教）
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師）
研究協力者：出口 昌昭（十三市民病院産婦人科 部長）
研究協力者：川端 和女（川端産婦人科 院長）
共同研究者：畑山 英明（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大学院生）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授）

研究要旨

大阪市内の2医療機関を受診した妊婦150人（平均年齢30.5歳）を対象として、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性を検討している（2009/10シーズン、前向き cohort study）。登録時に自記式質問票を用いて、健康関連、ワクチン関連、生活習慣についての情報を収集した。また、医師記入用調査票により、妊娠週数、分娩予定日、単胎・多胎の別、妊娠合併症、等の情報を得た。対象者には保存剤の添加されていない新型インフルエンザワクチンを3週間あけて2回接種した。追跡調査として、①免疫原性については、接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後の血清を採取し、HI抗体価の測定を行った。②安全性に関しては、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群、接種後48時間の全身反応・局所反応について、研究班で作成した共通の自記式質問票により調査した。③有効性調査としては、登録から2010年4月18日の期間、毎週のハガキ調査により、インフルエンザ様疾患、医療機関診断インフルエンザ、入院などについて発病状況を調査している。

免疫原性に関しては、1回目接種による抗体応答は良好であり、2回目接種による抗体価のさらなる上昇は認めなかった。一方、新型ワクチン接種までに季節性ワクチンの接種を受けていた者では、1回目接種後の抗体上昇が低い傾向があった。

安全性に関しては、ワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。全身反応・局所反応の発現頻度は、健常成人とほぼ同等であった。

A. 研究目的

妊娠中の女性はインフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されており、すでに欧米では毎年のインフルエンザワクチン接種が推奨されている¹⁾。2009年、新型インフルエンザの流行が始まり、妊婦に対するインフルエンザ対策が喫緊の課題となった。

そこで、妊娠中の女性を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性・安全性・免疫原性を検討するため、前向きコホート研究を実施する。

B. 研究方法

対象者

大阪市内の2医療機関（大阪市立十三市民病院、川端産婦人科）の協力を得て、前向きコホート研究の手法により研究を実施する。対象は、協力施設を受診した妊婦のうち新型ワクチン接種を希望した150人（十三市民病院100人、川端産婦人科50人）である。

対象者から文書による同意を取得した後、新型インフルエンザワクチン0.5mlを3週間あけて2回皮下接種した。使用ワクチンは、北里研究所製・シリンジタイプの新型インフルエンザワクチン（ロット番号：

NM001A)で、1接種当たり15 μ gの抗原が含まれており、保存剤は添加されていない。

情報収集

登録時には、自記式質問票および医師記入用調査票を用いて、対象者の背景因子について情報収集を実施した。自記式質問票により収集した項目は、健康関連(身長、体重、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴)、ワクチン関連(季節性インフルエンザワクチン接種歴)、生活関連(外出頻度、手洗い、うがい、マスク使用、喫煙、住居環境、同居家族数)等である。

妊娠週数、分娩予定日、単胎・多胎の別、妊娠合併症、等の情報は、医師記入用調査票により収集した。

抗体測定

免疫原性調査のため、接種前(S1)・1回目接種3週後(S1)・2回目接種4週後(S2)の血清を採取した。採取した血清は、抗体価測定までの期間、-20度以下で保存し、2010年2月に北里研究所にてHI抗体価の測定を行った。

安全性調査

副反応調査として、本研究班で作成した共通の自記式質問票を用いて、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状(結膜充血、顔面腫脹、および呼吸器症状)からなる7項目:咳嗽・喘鳴・胸部拘扼感・呼吸困難・嚥下困難・嘔声・咽頭痛)、接種後48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、接種後48時間以内の局所反応(発赤、腫脹、硬結、搔痒、疼痛)の情報を収集した。

発病調査

登録時から平成22年4月18日までの期間、毎週のハガキ調査を行い、発熱、鼻汁、咽頭痛、咳・痰、医療機関受診、インフルエンザ診断、入院の有無について情報収集を実施している。

解析

抗体価の解析では、以下の4つの指標を検討した:幾何平均抗体価;上昇倍数;応答率(HI価4倍以上上昇の割合);達成率(HI価1:40以上の割合)。この際、1:10未満は1:5として計算した。また、妊娠時期、年齢、妊娠前のBMI、季節性ワクチン接種状況、接種前抗体価による層化解析を行い、抗体応答との関連を検

討した。各層における上昇倍数の有意性は、Wilcoxon signed rank testにより評価した。各層間の検定は、 χ^2 検定、Mantel extension methodあるいはKruskal-Wallis testを用いた。

副反応に関する検討では、妊婦における各症状の発現頻度を、健常成人を対象とした調査結果(当研究班にて実施、本報告書に別途詳述)と比較した。本検討では、妊婦と性・年齢が対応する健常成人133人のデータを比較対照として用いた。なお、比較グループ間(妊婦と健常成人)には、接種ワクチンのロット番号が異なる、保存剤の有無、などの違いがあるが、参考データとして検討した。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

妊婦150人のうち、2回目の新型ワクチン接種も実施できたものは143人であった。1回目・2回目とも、季節性ワクチンとの同時接種はなかった。

1. 対象者の特性(表1)

対象者150人の平均年齢は30.5歳、妊娠前のBMIは平均20.7 kg/m²であった。妊娠週数については、初期(~15週)が17%、中期(16~27週)が31%であり、後期(28週~)が半数を占めた。妊娠合併症として、高血圧、貧血を有した者はそれぞれ1%、3%であり、糖尿病、中毒症を呈した者はいなかった。また、新型ワクチン接種までに季節性ワクチンの接種を受けていた者は23%であった。

2. 免疫原性(表2)

妊婦150人におけるS0の幾何平均抗体価は8であり、S1には140に上昇した(上昇倍数=17.1)。しかし、S2の幾何平均抗体価は114であり、2回目接種による抗体価のさらなる上昇は認めなかった(S2/S1の上昇倍数=0.8)。1回接種後の応答率(HI価4倍以上上昇の割合)は91%、達成率(HI価1:40以上の割合)は89%であった。2回目接種後の応答率、達成率はそれぞれ90%、90%であり、1回接種後の結果とほとんど変わらなかった。

妊娠週数、年齢、BMIによる層化解析では、いずれの層においてもほぼ同様の結果が得られた。

一方、季節性ワクチンによる層化解析の結果、新型ワクチン接種までに季節性ワクチン接種を受けていた群の幾何平均抗体価(S1)は、接種を受けていな

かった群と比べて有意に低かった(90 vs. 160, $P=0.030$)。1回接種後および2回接種後の応答率・達成率に関しても、季節性ワクチン接種を受けていた群では接種を受けていなかった群と比べて低く、統計学的な有意差を示した。そこで、季節性ワクチンの接種時期により、さらに2群に分類したところ、季節性ワクチン接種から新型ワクチン接種までの期間が短い者ほど、1回接種後および2回接種後の抗体価が低い、応答率、達成率が低い傾向を認めた。

接種前抗体価による層化解析では、接種前抗体価が高い者ほどS1/S0、S2/S0の上昇倍数が低く、1回接種後および2回接種後の応答率が低く、達成率が高い傾向があった。

3. 副反応の発現頻度(表3)

眼呼吸器症候群のうち呼吸器症状を呈した者は、妊婦の12%であり、健常成人の5%と比べると、発現頻度が高かった。内訳としては、咳嗽・咽頭痛を呈した者が多かった。しかし、全身反応および局所反応の発現頻度は、健常成人の結果とほぼ同程度であった(全身反応:27% vs. 28%、局所反応:66% vs. 68%)。

D. 考察

妊婦はインフルエンザ関連合併症のリスクが高いとされており、新型インフルエンザの流行時も、世界各国で妊婦の重症例が報告された。インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザへの罹患や重症化を予防するための重要な手段であるが、妊婦を勧告接種の対象としている米国でも、接種率は2007/08シーズンで24.2%にとどまっている¹⁾。もちろん、妊婦自身が胎児への影響を懸念したり、薬の投与・内服をためらうことの影響が考えられるが、医療従事者側の要因として、ワクチンの安全性・有効性を信頼していないこと、妊婦がインフルエンザ関連合併症のリスクが高いグループに属していることを知らないこと、なども報告されている²⁾。

加えてわが国では、昨シーズン(2008/09)まで、季節性インフルエンザワクチンの添付文書によると妊婦は「接種しないことを原則」とする方針であったことから、事実上、接種は実施されていなかったと考えられる。今シーズン(2009/10)より上述した添付文書中の記載は削除され、妊婦は新型ワクチン接種の優先接種対象として挙げられたものの、妊婦を対象としたインフルエンザワクチンの有効性や安全性に関する論拠が世界的にも少ないことを考えると、

本研究結果はわが国における妊婦のインフルエンザ対策に大きく寄与するものと期待される。

本研究の結果、妊婦への新型インフルエンザワクチン接種は、妊娠時期に拘わらず1回接種で十分な抗体応答を示しており、2回接種によるさらなる抗体価の上昇は認めなかった。これは、わが国における新型ワクチン接種に関する指針を支持する所見であった。なお、欧米においても、妊婦に対する季節性ワクチン接種により防御レベルの抗体を獲得することが報告されている^{3,4)}。

2009/10シーズンは、新型インフルエンザの流行により、2種類(新型・季節性)のインフルエンザワクチン接種が実施されるという異例のシーズンであった。本研究で抗体応答に影響を及ぼす因子の検討を行ったところ、季節性ワクチン接種を受けていた者で新型ワクチンに対する抗体応答が低いという予想外の結果が得られた。また、季節性ワクチンの接種時期を検討したところ、季節性ワクチンと新型ワクチンの接種間隔が短い者で、抗体応答がより低いという傾向を認めた。ただし、本研究では季節性ワクチン接種を受けていた者が35人と少なく、偶然に得られた可能性も否定はできない。今後、この結果の解釈については、慎重に検討を重ねる予定である。

接種前抗体価が接種後の抗体応答に影響を及ぼすことは、“Law of initial value”として知られている。本研究においても、接種前抗体価が高い者ほど接種後の上昇倍数および応答率が低い、達成率が高い、という傾向を認め、“Law of initial value”の影響が示唆された。

副反応に関しては、重篤な副反応を報告した者はなく、全身反応・局所反応の発現頻度も健常成人とほぼ同程度であった。咳嗽については健常成人と比べると若干報告が多い傾向を認めた。しかし、研究実施時期に妊婦でのインフルエンザ重症化例の報道がなされたこともあり、妊婦では自身の健康状態に敏感となり、過剰に報告した可能性も考えられる。

なお、本研究の対象者において、新型ワクチン接種の翌日に胎児が死亡した1例が報告された。しかし、病理解剖の結果、その胎児死亡はワクチン接種の約1週間前に生じており、新型ワクチンとの関連はないことが確認されている。また、季節性ワクチンに関する過去の研究においても、ワクチン接種による胎児の有害事象や乳幼児期の有害事象は報告されていない⁵⁾。