

表1. 保健医療従事者の特性

特性	高齢者施設(60)	障害者施設(185)	P値
ワクチン	ビケン	化血研	
性 女性 (%)	37 (61.7)	124 (67.0)	0.45
年齢 平均 (SD)	36.2 (11.3)	40.8 (10.6)	0.56
基礎疾患 肝疾患 (%)	1 (1.7)	0 (0)	
がん (%)	0 (0)	2 (1.1)	
膠原病 (%)	0 (0)	1 (0.5)	
アトピー性皮膚炎 (%)	4 (6.7)	5 (2.7)	0.23
妊娠 (%)	1 (1.7)	0 (0)	
ステロイド使用 (%)	1 (1.7)	1 (0.5)	
免疫抑制剤使用 (%)	0 (0)	1 (0.5)	
接種部位 右 (%)	60 (100)	113 (61.1)	
接種針 30G (%)	60 (100)	132 (71.4)	
季節性ワクチン同日接種	0	0	

表2. 接種後24時間以内の副反応の発生頻度

副反応	高齢者施設(60)	障害者施設(185)	P値
目の充血	1 (1.7)片方	4 (2.2)両方	0.11
顔の腫れ	1 (1.7)	2 (1.1)	0.57
咳きこんだ	0 (0)	3 (1.6)	
息がゼイゼイした	0 (0)	1 (0.5)	
胸が締め付けられ苦しかった	0 (0)	1 (0.5)	
息苦しくなった	0 (0)	2 (1.1)	
ものが飲み込みにくかった	0 (0)	2 (1.1)	
声がかすれた	0 (0)	1 (0.5)	
のどが痛くなった	1 (1.7)	9 (4.9)	0.46

表3. 接種後48時間以内の副反応の発生頻度

副反応	高齢者施設(60)	障害者施設(185)	P値
発熱(37.0~37.4度)	1 (1.7)	3 (1.6)	1.00
全身倦怠感 (%)	7 (11.7)	25 (13.5)	0.71
筋肉・関節の疼痛 (%)	3 (5.0)	15 (8.1)	0.57
頭痛 (%)	6 (10.0)	18 (9.7)	0.95
発湿 (%)	1 (1.7)	8 (4.3)	0.34
何らかの全身症状	13 (21.7)	43 (23.2)	0.80
接種部位 発赤 (%)	11 (18.3)	82 (44.3)	<0.001
腫脹 (%)	13 (21.7)	73 (39.5)	0.01
硬結 (%)	7 (11.7)	53 (28.7)	0.008
掻痒 (%)	5 (8.3)	30 (16.2)	0.13
疼痛 (%)	6 (10.0)	41 (22.2)	0.04
何らかの局所症状	22 (36.7)	120 (64.9)	<0.001
医療機関の受診 (%)	0 (0)	0 (0)	

表4. 接種部位の赤み発生のオッズ比(95%信頼区間)

要因	粗OR(95%CI)	調整OR(95%CI)*
障害者施設 (vs 高齢)	3.55 (1.73-7.25)	3.17 (1.47-6.85)
女性 (vs 男性)	3.90 (2.08-7.29)	3.63 (1.86-7.09)
年齢 30歳未満	1 (ref)	1 (ref)
30~39歳	1.73 (0.78-3.86)	1.51 (0.64-3.57)
40~49歳	2.23 (0.93-5.31)	1.16 (0.45-3.00)
50歳以上	2.59 (1.09-6.16)	1.43 (0.56-3.67)
傾向性	P=0.03	P=0.70
接種部位 右 (vs 左)	0.63 (0.36-1.10)	0.84 (0.45-1.58)
接種針 26G (vs 30G)	2.42 (1.30-4.49)	1.45(0.74-2.87)

\* 表中の要因で調整  
何らかの局所反応の有無についての検討も同様の結果

## 筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの 安全性と有効性に関する研究

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）  
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）

### 研究要旨

筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの安全性と有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン)。対象は、2009年10月現在、刀根山病院筋ジストロフィー専門病棟(以下、病棟)に入院中、および刀根山病院神経内科に通院する筋ジストロフィー患者68名(男性60名、女性8名、平均年齢33.3歳)である。また、病棟に勤務する看護職、介護職、教育職、医師41名(男性19名、女性22名、平均年齢41.3歳)を比較対照とした。登録時に、身長、体重、基礎疾患、内服薬、人工呼吸器使用状況、栄養摂取形態、ADL、過去のインフルエンザワクチン接種状況等について、カルテおよび自記式質問票を用いて調査した。対象者には、新型インフルエンザワクチン0.5mlの1回接種を行い、接種前・接種4週後・シーズン終了時(3月末を予定)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。発病調査として、37.5度以上の発熱、上気道症状、医療機関受診の有無、インフルエンザ簡易検査実施の有無につき、カルテあるいは自記式質問票を用いて情報収集を行う。

ワクチン接種後の副反応として、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状を報告した者は、眼症状は健常対照で1名(両眼の充血)、呼吸器症状は患者で1名(呼吸困難)、健常対照で2名(咳)であった。接種後48時間以内の副反応と関連する因子について検討したところ、患者群でオッズ比(OR)が低下する傾向を認めた(全身反応OR=0.25, 95%CI 0.06-1.00、局所反応 OR=0.51, 95%CI 0.19-1.35)。

### A. 研究目的

神経筋疾患患者はインフルエンザによる重篤な合併症をおこしやすく、冬季の入院リスクが高い。特に、筋ジストロフィー患者は、呼吸筋の障害が強い上に、長年にわたる車椅子や寝たきり生活のため、喀痰排出困難、気胸、無気肺などの呼吸器合併症が頻繁に認められ、特にハイリスクな状況下にある。しかし、これまでのところ、筋ジストロフィー患者を対象に、インフルエンザワクチン有効性・免疫原性・安全性を検討した報告はほとんど無い。

今回、大阪府下における神経筋難病診療の基幹病院である刀根山病院に入院中、および通院中の筋ジストロフィー患者を対象に、新型インフルエンザワクチンの接種を行い、以下の項目について検討を行う。

①インフルエンザワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、48時間以内の局所反応・全身反応の発現

- ②インフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価の推移
- ③HI抗体価の推移に関わる因子の検討
- ④インフルエンザの発症に関わる因子の検討

### B. 研究方法

研究デザイン：前向きコホート研究

対象者

刀根山病院に入院・通院中の筋ジストロフィー患者で人工呼吸器を装着している者のうち、文書による同意を得た者。20歳未満の場合は保護者の同意を得る。健常対照として、病棟に勤務する看護職、介護職、教育職、医師のうち、研究参加の同意が得られた者。対象者数は患者68名、健常対照41名である。

実施期間：2009年10月～2010年3月末(予定)

基礎調査

登録時に自記式質問票とカルテを使用し、以下の

項目についての情報を収集した。

- ・原病名、生年月日、カルテ番号
- ・現在の年齢、身長・体重
- ・入院・通院の別、ADL(ベッド上、車いす使用の有無、歩行の可否等)
- ・人工呼吸器の種類、人工呼吸器療法開始年月日、一日の装着時間
- ・食餌形態(易嚥下食/普通食)、経口摂取/経管栄養(胃瘻チューブ、経口・経鼻チューブ)の別
- ・昨シーズン(2008/09)のインフルエンザワクチン接種状況
- ・昨シーズンにおける医療機関で診断されたインフルエンザ罹患の有無
- ・昨シーズンにおける医療機関で診断された同居家族、同室患者のインフルエンザ罹患の有無
- ・本人と同居家族の今年度(2009年4月から10月まで)の新型インフルエンザ罹患の有無  
(ここでの新型インフルエンザ罹患とは、上記期間中、簡易診断キットでインフルエンザA型反応陽性が確認されたもの、または、医師が臨床的に新型インフルエンザであると診断したものとす。)
- ・心不全治療薬、降圧剤、アスピリン、抗不整脈薬の使用状況
- ・糖尿病、心疾患、悪性腫瘍、喘息、アトピー等の基礎疾患の有無
- ・ステロイド剤、他の免疫抑制剤等使用の有無
- ・接種前6か月以内の、心エコー検査におけるEFおよび呼吸機能検査における%FVC
- ・今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種の有無と接種日

#### 副反応調査

通院患者、健常対照に対し、ワクチン接種時に自記式記録用紙を配布した。入院患者については病棟記録より情報を得た。記入項目は以下の通りである。

- ①接種後24時間以内に発症した眼の充血、顔の腫脹、呼吸器症状(咳、喘鳴、胸部絞扼感、息苦しさ、嚥下困難感、嘔声、咽頭痛)
- ②接種後48時間以内の発熱、全身症状(倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、注射箇所の局所症状(発赤、腫脹、硬結、搔痒感、疼痛)
- ③上記症状による医療機関受診の有無
- ④季節性インフルエンザの同時接種の有無

#### 発病調査

以下の項目につき、入院患者はカルテより、通院

患者と健常対照は自記式質問票にて調査する。

- ・発熱、上気道症状(鼻水、咽頭痛、咳痰)の有無、それによる医療機関受診の有無
- ・インフルエンザ罹患の有無、診断キットの使用の有無、
- ・インフルエンザによる入院の有無  
尚、ILIの発症に際し、入院患者は全例、通院患者と健常対照は可能な限り、検体(咽頭ぬぐい液、喀痰、血清)を採取し、インフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、細菌培養検査等を行う。

#### 免疫原性調査

接種前、接種4週後、3月末の3回、血清を採取する。結果指標：インフルエンザワクチン副反応、抗体価の推移、ILIとインフルエンザの発病

#### 解析

筋ジストロフィー患者および健常対照における各副反応の発現頻度を算出する。また、logistic regression modelを用いて、各副反応に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出する。

#### 倫理的配慮

調査への参加を依頼する文書に、研究目的および協力内容を記載し、文書による説明を行った。参加拒否を可とする配慮については、協力が得られない場合も何ら不利益を受けない旨を明記した。未成年者については、本人に加え、保護者の同意を得た。個人情報保護のため、質問票および検体等には氏名を記載せず、付与した番号を記載した。なお、本調査の実施については、刀根山病院倫理審査委員会の承認を得た。

#### C. 研究結果

平成21年10月、筋ジストロフィー患者75名に調査協力を依頼し、68名より研究参加の同意を得た(参加率92%)。男性60名(88%)、平均年齢は33.3歳(14-75歳)である。疾患の内訳は、デュシェンヌ型/ベッカー型筋ジストロフィー47名、筋強直性ジストロフィー7名、脊髄性筋萎縮症7名、先天性筋強直性ジストロフィー3名、福山型筋ジストロフィー1名、その他の筋ジストロフィー3名であった(図1)。一方、健常対照として、病棟に勤務する看護師、介護士、教員、心理士、医師41名から同意を得た。男性19名(46%)、平均年齢41.3歳(23-62歳)であった。

ワクチン接種後の副反応として、24時間以内の呼吸器症状を報告した筋ジストロフィー患者はわずか1

名(呼吸困難)であった(表1)。一方、健常対照では、眼の充血を1名(両眼)、呼吸器症状を2名(咳)に認めた(表1)。48時間以内の副反応との関連について検討したところ、筋ジストロフィー患者では健常対照と比較し、ほぼ全ての症状の発現頻度が少なかった。全身症状に対するORは0.25(0.06-1.00)、局所症状に対するORは0.51(0.19-1.35)であった(表1)。

現在、インフルエンザの発症については調査中であるが、3月8日現在で新型インフルエンザの発症は報告されていない。

#### D. 考察

本研究では、新型ワクチン接種による重篤な副反応を報告した者はなく、筋ジストロフィー患者においても安全にワクチン接種を実施することができた。また、患者群では健常対照と比べて副反応の発症が少ないが、この理由として、患者全員が歩行不能で、ベッド上寝たきり、あるいは、電動車いす使用者であり、こうした身体活動性の低さが疼痛や倦怠感などの自覚症状の少なさに影響している可能性がある。今後、疾患重篤性やADLなどを考慮しながら検討を重ねる必要がある。

#### E. 結論

筋ジストロフィー患者におけるインフルエンザワクチンの安全性と有効性を検討するため、2009/10シーズンに前向きコホート研究を実施した。重篤な副反応の出現はなく、筋ジストロフィー患者においても、インフルエンザワクチン接種の安全性が確認された。シーズン終了後にワクチン接種による抗体価の推移を調べ、ワクチン有効性およびその他の関連因子について検討を行う予定である。

#### 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

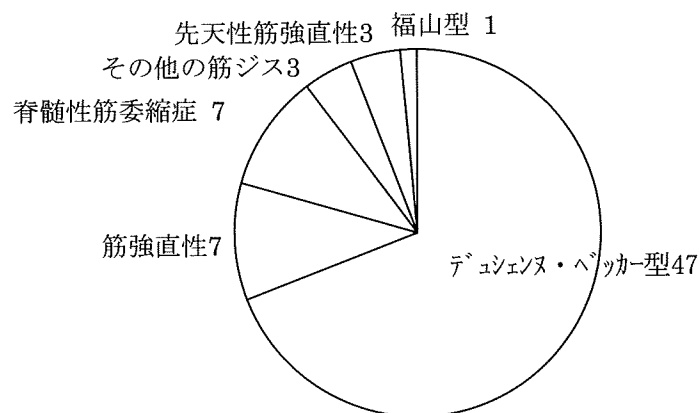


図 1. 患者筋疾患別人数

表 1. 健常対照に対する筋ジストロフィー患者の各症状に対する調整 OR

症状	筋ジストロフィー患者	健常対照	adj.OR <sup>1)</sup> (95%CI)	P 値
	(N=68)	(N=41)		
	n (%)	n (%)		
<b>眼呼吸器症候群</b>				
眼充血	0 (0)	1 (2)	-	
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	-	
呼吸器症状	1 (1)	2 (5)	-	
<b>全身症状</b>	4 (6)	10 (24)	0.25 (0.06-1.00)	0.050
発熱	4 (6)	4 (10)	0.94 (0.18-4.98)	0.946
全身倦怠感	3 (4)	7 (17)	0.38 (0.08-1.82)	0.227
筋肉・関節痛	1 (1)	2 (5)	0.39 (0.03-6.10)	0.504
頭痛	1 (1)	2 (5)	0.31 (0.02-4.19)	0.375
発疹	2 (3)	1 (2)	1.51 (0.12-18.7)	0.748
<b>局所反応</b>	20 (29)	20 (49)	0.51 (0.19-1.35)	0.173
発赤	17 (25)	16 (39)	0.69 (0.25-1.96)	0.487
腫脹	5 (7)	8 (20)	0.42 (0.11-1.63)	0.208
硬結	1 (1)	8 (20)	<u>0.09 (0.01-0.90)</u>	<u>0.041</u>
痒痒	0 (0)	11 (27)	-	
疼痛	2 (3)	12 (29)	<u>0.11 (0.02-0.59)</u>	<u>0.010</u>

1) 性、年齢で調整

## 中学生・高校生における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性・安全性に関する研究

共同研究者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）  
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）  
研究協力者：藤岡 雅司（ふじおか小児科）  
研究協力者：川村 尚久（大阪労災病院小児科）  
研究協力者：浜本 芳彦（浜本小児科）  
研究協力者：武知 哲久（武知小児科内科）  
研究協力者：藤谷 宏子（藤谷クリニック）  
研究協力者：徳田 正邦（徳田こどもクリニック）  
研究協力者：前田 映子（東大阪生協病院）  
研究協力者：橋本 裕美（橋本こどもクリニック）  
研究協力者：土田 晋也（つちだ小児科）  
研究協力者：松浦 伸郎（松浦医院）  
研究協力者：清水 達雄（北摂総合病院小児科）  
研究協力者：坂本 浩一（清恵会病院小児科）  
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）

### 研究要旨

中学生・高校生における新型インフルエンザワクチンの接種回数を検討する基礎資料を得るため、大阪府・兵庫県・福井県の12小児科医療機関において、本研究を実施した。同意が得られた中学生・高校生計109人に対して、新型インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前(S0)・1回目接種3週間後(S1)・2回目接種4週間後(S2)のHI抗体価を測定した。また、接種後48時間以内の副反応調査を行った。

1回目接種後抗体価の解析では、接種後にインフルエンザ感染が確認された6人と接種量が異なる12歳の2人を除外し、101人を解析対象とした。1回目接種後のseroprotection rateは90% (95%CI;84-96)、seroconversion rateは79% (71-87)、幾何平均抗体価上昇倍数は12.8であり、インフルエンザワクチンの免疫原性に関する国際基準を満たした。高校生は中学生と比べて、幾何平均抗体価上昇倍数が有意に低かったが、層化解析・多変量解析の結果から、接種前抗体価の影響が示唆された。ワクチン接種後48時間以内に、発熱等の全身反応を対象者の22%、発赤等の局所反応を対象者の33%に認めたが、これらの副反応による医療機関受診の報告はなかった。

### A. 研究目的

今般、世界的な流行を引き起こしている2009 A (H1N1) インフルエンザに関しては、その抗原性が季節性とは大きく異なることから、2回のワクチン接種が必要となる可能性が考えられた。成人においては、ワクチンの免疫原性に関する臨床試験から、1回接種による良好な抗体誘導が報告されている<sup>1,2)</sup>。我々

は、中学生・高校生の年齢グループにおける新型インフルエンザワクチンの接種回数について検討する基礎資料を得ることを目的とし、本研究を実施した。

### B. 研究方法

大阪府・兵庫県・福井県の小児科診療所と病院小児科12施設の協力を得て、登録時点で新型インフル

エンザ感染歴が疑われない中学生62人・高校生47人(計109人)を登録した。対象者には単味不活化新型インフルエンザワクチン(阪大微研:HP01A)を2回接種し、接種前(S0)・1回目接種3週間後(S1)・2回目接種4週間後(S2)のHI抗体価を測定した。

インフルエンザワクチンの免疫原性に関する国際的な評価基準(EMEAおよびFDA基準)に従って、1回目接種後のseroprotection( $S1 \geq 1:40$ )・seroconversion[( $S0 < 1:10$  and  $S1 \geq 1:40$ ) or ( $S1/S0 \geq 4$ )]・幾何平均抗体価上昇倍数(GMTR: Geometric Mean Titer Ratio)を評価した。

また、自記式調査票により、接種後48時間以内の全身反応・局所反応、および副反応による医療機関受診について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。また、個人情報の厳正な管理、不参加による不利益がないこと、参加の辞退はいつでも可能であることを説明し、保護者から書式によるインフォームドコンセントを得て実施した。

## C. 研究結果

### 1. 免疫原性

1回目ワクチン接種から、1回目接種3週間後の血清採取までの間にインフルエンザA感染が確認された6人と、ワクチン接種量が異なる12歳の2人を解析から除外し、中学生56人・高校生45人を解析対象とした。ワクチン接種前の時点で既に対象者全体の21%がseroprotectiveを示した。1回目接種後のseroprotection rateは、対象者全体で、90%(95%CI:84-96)、中学生で91%(84-96)、高校生で89%(80-98)であった。seroconversion rateはそれぞれ79%(71-87)、86%(77-95)、71%(58-84)、GMTRはそれぞれ12.8、17.4、8.8であった(表1)。これらの結果はいずれも、欧州医薬品審査庁(EMEA)および米国食品薬品庁(FDA)によるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する評価基準を満たした。

seroprotection rateとseroconversion rateは中学生と高校生で有意差を認めなかったが、高校生は中学生と比べてGMTRが有意に低かった( $P=0.04$ )。このため、中学・高校別に接種前抗体価( $<1:10$ 、 $1:10-1:20$ 、 $\geq 1:40$ の3カテゴリー)で分類し、層化解析を行った(表2)。その結果、高校生において接種前抗体価が高い者の割合が多かった。そして、中学生と高校生のいずれ

においても、接種前抗体価が高い者でseroconversion rateとGMTRが低かった(Trend  $P < 0.05$ )。

また、多重ロジスティック回帰モデルを用いて、抗体価上昇 $\geq 4$ 倍に対する、学年(中1・中2、中3・高1、高2・高3の3カテゴリー)と接種前抗体価(先述の3カテゴリー)のオッズ比を算出した(表3)。接種前抗体価 $\geq 1:40$ は調整前・調整後ともに抗体価上昇 $\geq 4$ 倍と有意な負の関連を示し、量反応関係が有意であった。単変量解析では、学年が上がるほどオッズ比が低下していたが、接種前抗体価による調整後にはこの関連は認めなくなった。

### 2. 1回目接種後の副反応(表4)

副反応について、自記式調査票を回収した89名を解析対象とした。発熱、全身倦怠感、筋痛・関節痛、頭痛、発疹の全身反応については対象者全体の22%、中学生の24%、高校生の20%が1つ以上の症状を報告した。最も高頻度に報告されたのは全身倦怠感(対象者全体の11%)であった。発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛の局所反応について対象者全体の33%、中学生の40%、高校生の23%が1つ以上の症状を報告した。最も高頻度に報告されたのは疼痛(対象者全体の20%)であった。これらの副反応による医療機関受診は報告されなかった。

## D. 考察

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)は、季節性インフルエンザワクチンに関して、初めてインフルエンザワクチンの接種を受ける月齢6ヵ月~8歳の小児に対して、2回のワクチン接種を勧告している<sup>3)</sup>。しかし、ACIPによる新型インフルエンザワクチンに関する勧告では、2回接種の必要な年齢グループについて、明確には記載されていない<sup>4)</sup>。成人においては複数の研究により、新型インフルエンザワクチンの1回接種による良好な抗体誘導が報告されている<sup>1,2)</sup>。我々は中学生・高校生に相当する13~18歳の年齢グループにおいて、新型インフルエンザワクチンの接種回数に関する基礎資料を得るため、今回の研究を実施した。結果として、この年齢グループにおける新型インフルエンザワクチン1回接種による抗体誘導は、EMEAとFDAによるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する基準を満たした。

この他、今回の結果には、以下の2つの興味深い所見を認めた。1つは、解析対象のうち21%が接種前に



seroprotectiveであった点である。加えて、解析対象のうち43%が接種前に検出感度を超える抗体価( $\geq 1:10$ )を示した。本研究では、登録時点で新型インフルエンザ感染歴が疑われた者を除外したが、不顕性感染については除外できなかった可能性が考えられる。また、これまでの季節性インフルエンザ感染やワクチン接種による、交差反応性抗体の可能性も考えられる。

2つめは、高校生で中学生と比べ、GMTRが低かった点である。一般に、青年期において年齢に伴って免疫応答が低下することは考えにくい。また、特に高校生では接種前抗体価の高い者が多かったため、これに影響されている可能性が示唆された。そこで、学年と接種前抗体価を説明変数とした多変量解析により、抗体価上昇 $\geq 4$ 倍に対するオッズ比を算出したところ、接種前抗体価が高い者では抗体価上昇 $\geq 4$ 倍が得られにくいという関連を認めたが、学年の関連は認めなかった。この結果から、高校生では、接種前抗体価の影響により、見かけ上GMTRが低くなっていたことが示唆された。

本研究の限界点として、研究実施時期が新型インフルエンザの流行期と重なったことが挙げられる。研究開始前の不顕性感染に加えて、実施中にも除外できない不顕性感染が存在し、本研究結果に影響を受けた可能性は否定できない。しかし研究開始前の不顕性感染については、接種前抗体価による層化解析により、考慮することが可能である。本研究においては接種前抗体価が低かった者に限った解析でも、抗体応答は良好であった。

結論として、13~18歳の年齢グループにおいて、2009年新型インフルエンザワクチンの1回接種により、十分な抗体応答が得られた。しかし、抗原性が異なれば免疫応答も異なることから、この結果は将来の新型インフルエンザワクチンに必ずしも適応可能なものではない。将来の新型インフルエンザ出現に備えるためにも、2回の接種の必要性を規定する因子について検討する必要がある。

## E. 結論

中学生・高校生に相当する13~18歳の年齢グループにおいて、新型インフルエンザワクチンの1回接種による抗体誘導は、インフルエンザワクチンの免疫原性に関する国際基準を満たした。

## 参考文献

- 1) Greenburg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2405-2413
- 2) Plennevaux E, Sheldon, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 2010;375:41-48
- 3) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(RR-8):1-52
- 4) Use of influenza A (H1N1) vaccine: ecommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(RR-10):1-8

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. ワクチン 1 回接種に対する抗体応答

	Seroprotection		Seroconversion		GMTR
	% ( 95%CI )	% ( 95%CI )	% ( 95%CI )	% ( 95%CI )	
全体	90 ( 84-96 )	79 ( 71-87 )	79 ( 71-87 )	12.8	
中学生	91 ( 84-98 )	86 ( 77-95 )	86 ( 77-95 )	17.4	
高校生	89 ( 80-98 )	71 ( 58-84 )	71 ( 58-84 )	8.8	

表 2. 中学・高校別の接種前抗体価による層化解析

接種前抗体価	N	Seroprotection		Seroconversion		GMTR
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
<b>中学生</b>						
<1:10	34	30 ( 88 )	31 ( 91 )	25.6		
1:10-1:20	15	14 ( 93 )	14 ( 93 )	14.6		
≥1:40	7	7 ( 100 )	3 ( 43 )	4.0		
<b>高校生</b>						
<1:10	23	18 ( 78 )	21 ( 91 )	19.8		
1:10-1:20	8	8 ( 100 )	7 ( 88 )	10.4		
≥1:40	14	14 ( 100 )	4 ( 29 )	2.1		

表 3. 抗体価上昇 ≥ 4 倍に対するオッズ比

	Crude		Adjusted*	
	OR ( 95%CI )	OR ( 95%CI )	OR ( 95%CI )	OR ( 95%CI )
<b>接種前抗体価</b>				
<1:10	1.00		1.00	
1:10-1:20	1.01 ( 0.18-5.62 )		1.05 ( 0.19-5.93 )	
≥1:40	0.05 ( 0.01-0.18 )		0.05 ( 0.01-0.19 )	
	(Trend P<0.01)		(Trend P<0.01)	
<b>学年</b>				
中 1・中 2	1.00		1.00	
中 3・高 1	0.68 ( 0.16-2.92 )		1.73 ( 0.31-9.75 )	
高 2・高 3	0.29 ( 0.07-1.16 )		0.77 ( 0.15-4.04 )	
	(Trend P=0.05)		(Trend P=0.54)	

\*表中の 2 要因を互いに調整

表 4. ワクチン接種後 48 時間以内の副反応

	全体 (N=89)	中学生 (N=50)	高校生 (N=39)
	n(%)	n(%)	n(%)
<b>【全身反応】</b>	20 ( 22 )	12 ( 24 )	8 ( 20 )
発熱	6 ( 7 )	2 ( 4 )	4 ( 10 )
全身倦怠感	10 ( 11 )	5 ( 10 )	5 ( 13 )
筋肉・関節痛	1 ( 1 )	0 ( 0 )	1 ( 3 )
頭痛	8 ( 9 )	6 ( 12 )	2 ( 5 )
発疹	1 ( 1 )	1 ( 2 )	0 ( 0 )
<b>【局所反応】</b>	29 ( 33 )	20 ( 40 )	9 ( 23 )
発赤	12 ( 13 )	9 ( 18 )	3 ( 8 )
腫脹	13 ( 15 )	7 ( 14 )	6 ( 15 )
硬結	7 ( 8 )	5 ( 10 )	2 ( 5 )
掻痒	8 ( 9 )	7 ( 14 )	1 ( 3 )
疼痛	18 ( 20 )	12 ( 24 )	6 ( 15 )
<b>【医療機関受診】</b>			
上記症状による医療機関受診	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )

## 肺炎球菌性肺炎を合併し人工呼吸器による呼吸管理が必要であった 新型インフルエンザの2例に関する研究

研究協力者：山本 俊信（春日井市民病院呼吸器科）  
共同研究者：古田 裕美（春日井市民病院呼吸器科）  
共同研究者：川合 淳郎（春日井市民病院呼吸器科）  
共同研究者：鳥居 正芳（春日井市民病院呼吸器科）  
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市緑保健所）

### 研究要旨

2009年4月にメキシコで発生した新型インフルエンザは世界的に拡大した。当院でも多くの患者が受診し、そのうち急激な臨床経過の悪化を認めた2例を経験した。

症例1は小児麻痺の基礎疾患がある17歳男性、症例2は基礎疾患のない68歳男性。2例とも肺炎球菌による肺炎を合併し、人工呼吸器による呼吸管理が必要であった。新型インフルエンザでは、肺炎球菌性肺炎の合併は重要化の一因となることが示唆された。

### A. 研究目的

2009年4月にメキシコで発生した新型インフルエンザは世界的に拡大した。当院でも地域の中核病院として多くの患者の診療を行ったが、急激な臨床経過の悪化を認めた新型インフルエンザの2例を経験したので、重症化の要因を明らかにするためにその臨床像を検討した。

### B. 研究方法

当院に入院し、人工呼吸器による呼吸管理が必要であった新型インフルエンザの2例の臨床経過を、診療録、胸部X線写真、胸部CT写真などから検討した。  
（倫理面への配慮）

個人情報に関しては、年齢、性別、基礎疾患、入院中の臨床経過について、個人が特定されないように留意した。

### C. 研究結果

（症例1）17歳、男性。小児麻痺のため近医で治療中。2009年10月28日朝、養護学校の修学旅行のため空港到着。発熱を認め、迅速診断キットでインフルエンザA型と診断、修学旅行は中止し、オセルタミビル処方を受けた。帰宅途中、急激な呼吸状態の悪化

を認め当院へ紹介された。胸部X線検査、胸部CT検査では、左肺野にair bronchogramを伴った浸潤影と少量の胸水を認めた。PCR法で新型インフルエンザウイルス陽性、喀痰からペニシリン感受性肺炎球菌（PSSP）を分離同定した。CTRX、MINOの点滴静注とオセルタミビルの内服を開始したが、呼吸状態が安定しないため気管内挿管、人工呼吸器による呼吸管理を行った。喀痰量も多く、気管切開を行い全身状態が改善したため紹介元の病院へ転院となった。

（症例2）66歳、男性。基礎疾患なし。2009年11月4日頃より感冒症状があった。11月10日6:25家族にえらいと訴え、6:27長男が救急通報、6:41救急隊到着時意識はなかった。CPR開始、VFのためAEDで3回除細動、6:51心拍再開、7:09当院救急外来へ到着、精査・加療目的で入院した。胸部X線検査、胸部CT検査で両側に浸潤影を認めた（図）。迅速診断は陰性であったが、PCR法で新型インフルエンザウイルス陽性、喀痰からペニシリン感受性肺炎球菌（PSSP）を分離同定した。気管内挿管、人工呼吸器による呼吸管理を行うとともに、CTRXの点滴静注とAZM、オセルタミビルの内服を開始した。抜管後、VF発生の精査目的で行った冠動脈造影、VT誘発試験、心筋生検では明らかな異常は認めなかった。

#### D. 考察

インフルエンザの歴史的な大流行で最も有名な1918年の「スペイン風邪」では、全世界で5～6億人が罹患し、数百万～数千万人が死亡したとされている。このときの死亡者は高齢者ばかりではなく比較的健康的な多くの若年者も命を落としたことが明らかとなっている。現時点での、わが国における死亡者は基礎疾患をもつ比較的高齢者を中心に報告されており、7月上旬から10月25日までの患者数は推定431万人、期間中の死者は33人で、死亡率は0.001%以下にとどまっている。海外に比べ死亡率が低いことについて、厚生労働省は「医療体制が整い、患者に速やかな治療が行われたためではないか」と分析している。今回、当院で経験した2例は、来院時より適切な医療を行うことができ救命できた。

また、2例ともに肺炎球菌による肺炎を合併しており、重症化の一因と思われた。基礎疾患を有する患者や高齢者に対しては、肺炎球菌ワクチン接種を積極的に行っていくことが新型インフルエンザの重症化防止に重要であると考えられた。

#### E. 結論

新型インフルエンザでは、肺炎球菌性肺炎の合併により急激な経過をたどる症例もあり、臨床上注意が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三：新型インフルエンザ関連用語解説(1). 在宅ケアの感染対策と消毒7：30-31, 2009
- 2) 鈴木幹三：新型インフルエンザ関連用語解説(2). 在宅ケアの感染対策と消毒7：42-43, 2009
- 3) 鈴木幹三：高齢者入所施設における感染制御. 臨床検査53：1322-1326, 2009
- 4) 鈴木幹三、小椋正道、矢野久子：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御. 総論. 感染制御JICP 5：442-446, 2009
- 5) 鈴木幹三、服部修久、上田耕二、他：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御. 飛沫感染予防策. 感染制御JICP 5：547-551, 2009

##### 2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三：高齢者介護施設での感染対策—特にインフルエンザについて—. 第20回日本老年学会東海地方会、パネルディスカッション、名古屋、2009.10

- 2) 鈴木幹三：新型インフルエンザへの対応—行政的見地から—. 第52回日本感染症学会中日本地方会学術集会・第57回日本化学療法学会西日本支部総会、合同シンポジウム、名古屋、2009.11

#### H. 知的財産の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

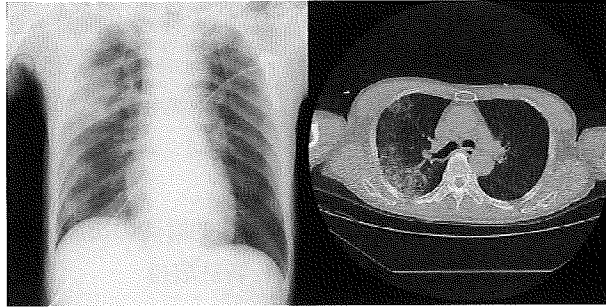


図 症例2の胸部X線写真と胸部CT写真

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

【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
Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y. et al	Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan— With special reference to minimizing outcome misclassification.	Vaccine	27	7031-5	2009
武知茉莉亜、小林真之、近藤亨子、大藤さとこ、福島若葉、前田章子、廣田良夫	米国におけるブタ (swine) インフルエンザ集団発生(1976年)から全国予防接種キャンペーン開始までの経緯	厚生 の 指標	56 (13)	20-7	2009
西川宏一、廣田良夫	こどもにおけるインフルエンザワクチンの個人予防効果を検証する	公衆衛生	73 (10)	750-3	2009
Oura A, Ohnishi H, Hara M, Sakauchi F, Fushiki Y, Mori M.	Effectiveness of Influenza vaccines in reducing risk of acute febrile illness among community-dwelling elderly, 2006-07 seasons: Population-based cohort study in Japan.	Sapporo Med J	78	31-37	2009
星淑玲、近藤正英、大久保一郎	公費助成肺炎球菌ワクチン接種の費用および接種率に関する調査	日本公衆衛生雑誌	in press		
鈴木幹三	新型インフルエンザ関連用語解説 (1).	在宅ケアの感染対策と消毒	7	30-1	2009
鈴木幹三	新型インフルエンザ関連用語解説 (2).	在宅ケアの感染対策と消毒	7	42-3	2009
鈴木幹三	高齢者入所施設における感染制御	臨床検査	53 (11)	1322-6	2009
鈴木幹三、小椋正道、矢野久子	高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。総論。	感染制御JICP	5	442-6	2009
鈴木幹三、服部修久、上田耕二、他	高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。飛沫感染予防策。	感染制御JICP	5	547-51	2009
伊東宏明、中野貴司、松野紋子、堀 浩樹、他	成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性	日本小児科学会雑誌	114 (3)	485-91	2010
Tohru Miyoshi-Akiyama, Kenji Narahara, Tetsuo Kase, Saeko Morikawa, et al	Development of an Immunochromatographic Assay Specifically Detecting Pandemic H1N1 (2009) Influenza Virus	J Clin Exp Hematop	48	703-8	2010
加瀬哲男	大阪におけるオセルタミビル耐性新型インフルエンザウイルスの検出	臨床とウイルス	38 (1)	94-8	2010
加瀬哲男	2009年大阪における新型インフルエンザの発生とウイルス検出状況	生活衛生	53 (4)	226-30	2009
池松秀之	医療従事者とインフルエンザ	感染対策ICTジャーナル	4 (1)	51-5	2009
T. Takata, J. Suzumiya H. Ikematsu , et.al	Attenuated Antibody Reaction for the Primary Antigen but not for the Recall Antigen of Influenza Vaccination in Patients with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma after the Administration of Rituximab-CHOP.	J Clin Exp Hematop	49 (1)	9-13	2009



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池松秀之	特集：冬のインフルエンザ・冬の呼吸器 感染症I部インフルエンザ対策 -「新型」を中心に新型インフルエンザワ クチン-その現状と課題	感染と抗菌薬	12(4)	345-51	2009
岡田賢司	急増する百日咳	日本薬剤師会雑誌	61(1)	59-62	2009
Okada K	Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case- control study	Epidemiol Infect	137	124-30	2009
岡田賢司	成人百日咳流行に伴う問題と対策	臨床と微生物	36(1)	29-34	2009
岡田賢司	ジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)ワクチン	日本医師会雑誌	138(4)	705-8	2009
岡田賢司	成人に対するDTPワクチンの必要性	公衆衛生	73(10)	732-6	2009
岡田賢司	ジフテリア・破傷風・百日咳(DTP)ワクチン	小児科診療	72(12)	2292-6	2009
岡田賢司	I 感染症の種類別に小児感染症を考える 10.百日咳	化学療法の領域	25, S-1	964-970	2009
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(4)	559-60	2009
鷺尾昌一、今村桃子、井手三郎、 他	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	臨床と研究	86(5)	637-40	2009
鷺尾昌一、豊島泰子、鈴木幹三、 森 満、井手三郎、他	精神科病院に勤務する職員におけるイン フルエンザワクチンの接種状況	臨床と研究	87(2)	230-3	2010
鷺尾昌一、豊島泰子、今村桃子、 東 治道、荒井由美子、井手三郎	九州地区における透析患者のインフルエ ンザ罹患、施設内流行と職員のワクチン 接種	臨床と研究	87(3)	384-9	2010

【書 籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笹晃太郎、鷺尾昌一、 福島若葉、大藤さところ、 他	インフルエンザの予防と対策	(監修) 廣田良夫、 葛西 健 (編集) 小笹晃太郎 鷺尾昌一 福島若葉 大藤さところ	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」 (MMWR58(RR-8) :1-52, (RR-10) :1-8,2009の翻訳)	(財)日本公衆 衛生協会	東京	2009	1-162
岡田賢司	百日咳	市川光太郎	アルゴリズム	中山書店	東京	2009	32-3

