

201028002A (別添1.2あり)

厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)

---

インフルエンザ及び近年流行が問題となっている

呼吸器感染症の分析疫学研究

---

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

## はじめに

平成 20（2008）年度から 3 年間続いた本研究班の最終年度を終えようとしている。この間、2009 年に新型インフルエンザの流行が生じたことは、或る意味で最高の研究環境に遭遇したと言えよう。

特に新型ワクチンの免疫原性や有効性の研究はこの機会にしか実施できないものであり、研究デザイン、対象集団の設定、倫理委員会の承認など、まさに時間との闘いの中で、研究班の総力を挙げて遂行したものである。

この間、研究に参加・ご協力いただいた被験者の方々、および接種・採血、その後の発病調査等にご協力いただいた先生方や医療従事者の方々に心より感謝申し上げたい。

また、研究用ワクチン確保のための調整にご配慮いただいた厚生労働省の担当の方々、ワクチンの調達や配送にご尽力いただいたワクチンメーカーの方々、大量の検体について抗体測定を実施して頂いた研究施設の方々に深く感謝を申し上げたい。

本報告書に掲載されている新型インフルエンザ関連の研究は、当時の混沌とした状況下、総ての関係者が自らの業務に追われる中で、多くの方々が研究班に理解と支援を示していただいたおかげで実施できたものである。この意味において、各研究者は得られた結果を質の高い論文として発表する責務を有していることを強調したい。

本研究班は中高生における新型ワクチンの接種回数を決定する基礎資料を国に提出したが、これら免疫原性や抗体持続性調査の過程で気づいた問題点を、次のパンデミック時の教訓として以下に述べておきたい。

適切な接種回数を決定することは、十分な予防効果を得るためにも、ワクチンをより多くの人々に提供するためにも、最初に確かめておかねばならない重要事項である。

新型インフルエンザワクチンの免疫原性調査は既に流行が始まってから行われるため、不可避的に対象者中に不顕性感染者が含まれる。従って、高いレベルの既存抗体を有する者の影響で免疫原性を過小評価することがないように、接種前抗体価で層化して抗体応答を観察する必要がある（本書の各報告参照）。流行が進んだ状況下でワクチンの免疫原性調査を行う場合、接種前抗体価を考慮しないまま単に全体として集計したならば、1 回接種で良いところを 2 回接種が必要との誤った判断を導く恐れがある。

また、接種後の抗体持続状況は、翌年の夏季に第 2 波が到来した際、ワクチンの再接種を行うかどうかの判断に影響する。今般の新型ワクチンは通常の不活化インフルエンザワクチンと同様、2010 年の春（流行後）には抗体レベルが相当程度まで低下していた（本

書の各報告参照)。一方、我が国の報道の中には、流行期の感染者を除外しないまま解析したり、流行後の検体を単独で測定したためか、春になっても十分な抗体価が持続しているとする不思議な調査結果があった。

ワクチンの免疫原性を正しく評価するには、十分な知識と経験、そして解析能力を必要とする。残念ながら、我が国における今般の新型ワクチンの調査においては、「単に、接種して、採血して、抗体測定して、集計すればよい」といった誤解があったように思われる。接種回数において問題を生じなかったのは、「免疫原性を調査した時期に、流行規模がさほど大きくなっていなかった」、そして「微妙な判断を必要としない位、1回接種で十分な抗体応答が得られた」おかげである。また、接種後の抗体持続が問題にならなかったのは、夏季に第2波が到来しなかったという幸運のおかげである。一步間違えば、大混乱に陥る危険性があったことを特記しておく。

次のパンデミックが訪れる時には、この報告書が何度も読み返されることを切望する。

平成23年3月  
廣田 良夫

## 目 次

### 研究班構成員名簿

#### I. 総括研究報告書

- インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究 …………… 1  
研究代表者：廣田良夫

#### II. 分担研究報告書

##### 1) 追加研究：インフルエンザ分科会

- 高齢者における新型インフルエンザワクチンと季節性インフルエンザワクチンの  
肺炎予防効果 …………… 21  
高齢者肺炎研究グループ  
研究分担者：鈴木幹三、鷲尾昌一、小島原典子、大藤さとこ、池松秀之  
研究協力者：福島若葉、前田章子、近藤亨子、菅 榮、山本俊信  
太田千晴、山本和英、中西洋一、藤澤伸光、田代英樹  
福田賢治、野上裕子、高野浩一、利根川賢、今井誠一郎  
共同研究者：清水義久、藤本典子、米嶋康臣、武富正彦、岩永知秋  
研究代表者：廣田良夫
- 妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性 …………… 27  
研究分担者：吉田英樹、大藤さとこ  
研究協力者：福島若葉、出口昌昭、川端和女、前田章子  
研究代表者：廣田良夫
- 肝疾患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 …………… 35  
研究分担者：大藤さとこ  
研究協力者：福島若葉  
共同研究者：田守昭博、前田一洋
- 肝疾患における新型インフルエンザワクチンの有効性に関する研究 …………… 49  
研究分担者：大藤さとこ  
研究協力者：福島若葉  
共同研究者：田守昭博、木岡清英、倉井 修、前田一洋
- 医療従事者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討 …………… 59  
研究分担者：池松秀之  
研究協力者：近藤浩子、鍋島篤子、前田一洋
- 過去の新型インフルエンザ流行に関する研究 …………… 65  
研究分担者：徳永章二

2009/10シーズン、血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性、安全性に関する調査 .....	71
研究分担者：井手三郎、鷺尾昌一	
研究協力者：堤 千代、井福ゆか、今村 豊、古賀正久、竹下節子	
共同研究者：井手悠一郎	
2009/10シーズン、維持透析患者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性、安全性に関する調査 .....	84
研究分担者：井手三郎、鷺尾昌一	
研究協力者：堤 千代、東 治道、菅原宏治、古賀正久、竹下節子	
共同研究者：井手悠一郎	
施設入所高齢者に対する新型インフルエンザワクチン接種の 経験免疫反応性と副反応 .....	98
研究分担者：鷺尾昌一、井手三郎	
研究協力者：今村桃子、藤澤伸光	
共同研究者：山崎律美、渋谷暁春、前田一洋、武富正彦	
免疫抑制剤使用中の小児における新型インフルエンザワクチン接種による 抗体価の推移 .....	103
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：津村直幹、大津 寧、七種朋子	
基礎疾患をもつ乳幼児におけるパンデミック(H1N1)2009ワクチン接種の効果 .....	110
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：津村直幹、大津 寧	
医療従事者(病院看護師)の新型インフルエンザワクチン接種による抗体価の推移 .....	113
研究分担者：伊藤雄平	
研究協力者：津村直幹、大津 寧、七種朋子	
重症心身障害児・者における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性(2009/10シーズン) .....	117
研究分担者：原めぐみ	
共同研究者：前田一洋	
老人保健施設入所高齢者および保健医療従事者における 新型インフルエンザワクチンの免疫原性(2009/10シーズン) .....	125
研究分担者：原めぐみ	
共同研究者：前田一洋	
新型インフルエンザ(H1N1)に対する抗体保有状況に関する検討 (2002/2003シーズンおよび2009/10シーズン) .....	133
研究分担者：原めぐみ	
共同研究者：前田一洋	

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	138
研究分担者：伊藤澄信、中野貴司 共同研究者：井戸正流、堀部敬三、島津 章、中村由紀夫 長谷川彰、井出泰男、志賀朋恵	
2009/10シーズン土浦市の4小学校におけるインフルエンザの記述疫学調査	145
研究協力者：山口真也	
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 安全性と免疫原性に関する研究	151
共同研究者：斎藤朋子 研究分担者：大藤さとこ	
中学生・高校生における単価新型インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性	159
研究協力者：小林真之 研究分担者：大藤さとこ 研究協力者：藤岡雅司、川村尚久、浜本芳彦、武知哲久 藤谷宏子、徳田正邦、前田映子、橋本裕美 土田晋也、松浦伸郎、清水達雄、坂本浩一 研究代表者：廣田良夫	
検査確定インフルエンザA感染による小児入院症例調査(2009/10)	164
研究協力者：小林真之 研究分担者：伊藤雄平、井手三郎 研究協力者：杉浦至郎、大津 寧、七種朋子 共同研究者：大部敬三、園府寺美	
介護老人保健施設における、インフルエンザワクチンの 有効性、免疫原性、副反応に関する調査	171
共同研究者：出口晃史、熊谷桂子 研究協力者：小林真之	
2009年新型インフルエンザAH1N1pdm感染者の血清学的追跡	174
研究協力者：前田章子、菅野恒治、森川佐依子、廣井 聡 研究分担者：加瀬哲男、大藤さとこ 研究代表者：廣田良夫	
炎症性腸疾患患者における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	180
研究協力者：山上博一、渡辺憲治 研究分担者：大藤さとこ	
<b>2) インフルエンザ分科会</b>	
高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究 –インフルエンザ罹患と関連する要因–	183
研究分担者：森 満 研究協力者：伏木康弘、大西浩文、大浦麻絵	

高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究 －死亡や要介護状態のリスクに対する影響。研究結果と文献レビュー－	188
研究分担者：森 満	
研究協力者：伏木康弘、大西浩文、大浦麻絵	
2010年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行	194
研究分担者：小笹晃太郎、鈴木幹三、鷺尾昌一、大藤さとこ 加瀬哲男、中田恵子、原めぐみ	
研究協力者：葛西 健、福島若葉、前田章子、岩田康一、大浦麻絵、神谷 元 北原 宏、近藤亨子、松井大輔、松永一朗、麦谷 歩、山口真也 渡辺 功	
共同研究者：熊谷桂子、齋藤朋子、出口晃史、中原 薫、余谷暢之、井手悠一郎 乾 未来、小林真之、高橋真治、武知茉莉亜	
乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究 －若年小児における三価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性と年齢の関連－	196
研究分担者：入江 伸、大藤さとこ	
研究協力者：麦谷 歩、伊藤一弥、都留智巳、石橋元規、真部順子、前田章子 高崎好生、進藤静生、横山 隆、山下祐二、芝尾京子	
共同研究者：高見沢明久、合田英雄、石川豊数、小柳英樹	
研究代表者：廣田良夫	
乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究(2)	205
研究分担者：入江 伸、大藤さとこ	
研究協力者：伊藤一弥、麦谷 歩、都留智巳、石橋元規、真部順子、前田章子 高崎好生、進藤静生、横山 隆、山下祐二、芝尾京子	
共同研究者：高見沢明久、合田英雄、石川豊数、小柳英樹	
研究代表者：廣田良夫	
透析患者に対するインフルエンザワクチンの効果	214
研究分担者：鷺尾昌一、井手三郎	
研究協力者：東 治道、西地令子、堤 千代、近藤亨子	
共同研究者：菅原宏治	
施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果	219
研究分担者：鷺尾昌一、森 満	
研究協力者：大浦麻絵、近藤亨子	
共同研究者：坂内文男、丸山玲緒、陣野原庸治、宮地佐栄 垣内英樹、東出俊之、川原田 信	
小・中学生のインフルエンザワクチンの接種状況	225
研究分担者：鷺尾昌一、井手三郎	
研究協力者：豊島泰子、荒井由美子	
共同研究者：高橋裕明、大熊和行	

新型インフルエンザ流行シーズンにおける高齢者入所施設の 季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況—三重県の調査より—	233
研究協力者：豊島泰子	
研究分担者：鷺尾昌一、井手三郎	
研究協力者：荒井由美子	
共同研究者：高橋裕明、大熊和行	

新型インフルエンザ流行時における北陸地方の高齢者施設の インフルエンザワクチン接種状況	240
研究協力者：高山直子	
研究分担者：鷺尾昌一	
共同研究者：小泉由美、橋本智江	

### 3) 百日咳分科会

百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究	249
研究分担者：岡田賢司、中野貴司、大藤さところ、原めぐみ	
研究協力者：蒲地一成、太田文夫、伊東宏明	
共同研究者：黒木春郎	

百日咳ワクチンの有効性に関する研究、ならびに小児病棟における インフルエンザA(H1N1)2009の入院患者から病棟スタッフへの 感染伝播に関する研究	255
研究分担者：中野貴司	
研究協力者：伊東宏明、田中孝明	
共同研究者：菅 秀	

佐賀大学における百日咳集団発生調査	262
研究分担者：原めぐみ、岡田賢司、中野貴司、大藤さところ、砂川富正	
研究協力者：蒲地一成、島田智恵	
研究代表者：廣田良夫	

百日咳サーベイランスについての評価	268
研究分担者：砂川富正	
研究協力者：島田智恵、土橋西紀、神谷 元	

### 4) 高齢者肺炎分科会

高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 肺炎予防効果に関する症例対照研究	275
高齢者肺炎グループ	
研究分担者：鈴木幹三、鷺尾昌一、小島原典子、池松秀之、大藤さところ	
研究協力者：福島若葉、前田章子、近藤亨子、菅 榮、山本俊信	
太田千晴、山本和英、中西洋一、藤澤伸光、田代英樹	
福田賢治、野上裕子、高野浩一、利根川賢、今井誠一郎	
共同研究者：清水義久、藤本典子、米嶋康臣、武富正彦、岩永知秋	
研究代表者：廣田良夫	



高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチン同時接種及び再接種に対する 認識と対応についての調査 .....	282
研究分担者：鈴木幹三	
研究協力者：広瀬かおる	
共同研究者：林 嘉光	

施設入所高齢者に対する肺炎球菌ワクチンと新型および季節性 インフルエンザワクチンの効果 .....	286
研究分担者：鷺尾昌一、井手三郎	
研究協力者：今村桃子、藤澤伸光	
共同研究者：山崎律美、武富正彦	

予防接種法改正後の高齢者COPD死亡率の変化に関する研究 .....	292
研究分担者：小島原典子	
研究協力者：清原康介	

わが国の呼吸器疾患の死亡率の変遷、1950-2006年 .....	300
研究分担者：小笹晃太郎	
研究協力者：繁田正子、久保達彦、ファン ツルオンーミン、松井大輔、渡邊 功	

#### 5) 費用対効果分科会

乳幼児に対する7価結合型肺炎球菌ワクチン(PCV-7)接種プログラムの 費用効果分析 .....	313
研究分担者：星 淑玲	
研究協力者：北原 宏、大久保一郎	

#### 6) 微生物検索・病原診断分科会

リアルタイムRT-PCR法によるサンプル中の 新型インフルエンザウイルス(AH1N1pdm)核酸の定量 .....	325
研究分担者：中田恵子、小島原典子、加瀬哲男	

ウイルス性呼吸器感染症の診断方法の開発 —新型インフルエンザ流行期における他の呼吸器疾患ウイルスの検出— .....	331
研究分担者：加瀬哲男	
研究協力者：森川佐依子、廣井 聡	

#### 7) 指針等作成分科会

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する臨床家向け資料作成 .....	337
研究分担者：入江 伸	
研究協力者：伊藤一弥、麦谷 歩、都留智巳、石橋元規、真部順子	

高齢者における23価肺炎球菌ワクチンの接種指針 .....	340
肺炎球菌ワクチン接種指針分科会	
研究分担者：小島原典子、鈴木幹三、鷺尾昌一、池松秀之	
共同研究者：中原 薫	
研究代表者：廣田良夫	

インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価指針に関する研究 …… 353  
研究分担者：星 淑玲、井手三郎  
研究協力者：佐々木八千代、大久保一郎

肺炎のリスク因子・予防因子に関する系統的レビュー …… 359  
研究分担者：鷺尾昌一、大藤さとこ  
研究協力者：福島若葉、高橋真治、井手悠一郎、乾 未来

**8) 追加研究**

Hib(インフルエンザ菌b型)ワクチン等の医療経済性の評価についての研究 ……別添  
研究分担者：池田俊也  
研究協力者：赤沢 学、五十嵐中、小林美亜、佐藤敏彦、白岩 健、須賀万智  
杉森裕樹、種市摂子、田倉智之、平尾智広、和田耕治

2010/2011シーズンワクチンによるA(H3N2)野生株に対する抗体誘導 ……別添

諸外国のパンデミックワクチン戦略に関する研究 ……別添

**III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 383**

## 研究班構成員名簿

平成22年度 インフルエンザ及び近年流行が問題となっている  
呼吸器感染症の分析疫学研究班・班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
顧 問	加地 正郎	久留米大学	名 誉 教 授
	武内 可尚	医療法人慈恵会中村病院	非 常 勤 医 師
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
研究分担者	森 満	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座	教 授
	星 淑玲	筑波大学大学院人間総合科学研究科	研 究 員
	池田 俊也	国際医療福祉大学薬学部	教 授
	伊藤 澄信	独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター	臨床研究統括部長
	小島 原典子	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	准 教 授
	砂川 富正	国立感染症研究所感染症情報センター	主任 研究 官
	鈴木 幹三	名古屋市緑保健所	所 長
	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所	課 長
	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所	研 究 員
	吉田 英樹	大阪市保健所	担 当 課 長
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	講 師
	中野 貴司	川崎医科大学小児科学	教 授
	小笹 晃太郎	財団法人放射線影響研究所疫学部	部 長
	池松 秀之	原土井病院臨床研究部	部 長
	入江 伸	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	院 長
	岡田 賢司	国立病院機構福岡病院小児科	統括診療部長
	徳永 章二	九州大学病院医療情報部	助 教
	井手 三郎	聖マリア学院大学	教授(理事長)
	鷲尾 昌一	聖マリア学院大学看護学部	教 授
	伊藤 雄平	久留米大学医療センター小児科	教 授
研究協力者	原 めぐみ	佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野	助 教
	葛西 健	WHO世界保健機構西太平洋地域事務局	健康危機管理部長
	菅野 恒治	菅野小児科医院	院 長
	伊東 宗行	社会福祉法人新生みちのく療育園	施 設 長
	川村 みやこ	社会福祉法人新生みちのく療育園	診 療 部 長
	大久保 一郎	筑波大学大学院人間総合科学研究科	教 授
	山口 真也	霞ヶ浦医療センター小児科	診 療 部 長
	齋藤 昭彦	国立成育医療センター第一専門診療部膠原病、感染症科	医 長
	福田 徹三	(有)サイリサーチ	代表取締役社長
	伊藤 一弥	医療法人相生会墨田病院、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院、大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	医師、大学院生
	越田 理恵	金沢市福祉健康局こども福祉課	課 長
	土田 晋也	つちだ小児科	院 長
	杉浦 至郎	豊橋市民病院小児科	医 師
	福井 徹哉	三愛小児科アレルギー科	院 長
	清水 達雄	北摂総合病院小児科	部 長
	橋本 裕美	橋本こどもクリニック	院 長

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	絵本 正憲	大阪市立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学腎臓病態内科学	講 師
	渡辺 憲治	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科	講 師
	山上 博一	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科	講 師
	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	研 究 員
	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
	松永 一朗	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特 任 講 師
	近藤 亨子	大阪市立大学大学院医学研究科	技 術 職 員
	小林 真之	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	武知 茉莉亜	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大 学 院 生
	川端 和女	川端産婦人科	院 長
	坂本 浩一	清恵会病院小児科	医 員
	武知 哲久	武知小児科内科	院 長
	出口 昌昭	大阪市立十三市民病院産婦人科	部 長
	浜本 芳彦	浜本小児科	院 長
	藤谷 宏子	藤谷クリニック	院 長
	前田 映子	東大阪生協病院外来	医 師
	川村 尚久	大阪労災病院小児科	部 長
	藤岡 雅司	ふじおか小児科	院 長
	徳田 正邦	徳田こどもクリニック	院 長
	松浦 伸郎	松浦医院	院 長
	進藤 静生	医療法人しんどう小児科医院	院 長
	高崎 好生	高崎小児科医院	院 長
	山下 祐二	医療法人やました小児科医院	院 長
	横山 隆	医療法人横山小児科医院	院 長
	大西 浩文	札幌医科大学 医学部公衆衛生学講座	講 師
	大浦 麻絵	国立循環器病研究センター研究所病態ゲノム医学部	研 究 員
	伏木 康弘	札幌医科大学 医学部公衆衛生学講座	大 学 院 生
	要藤 裕孝	札幌医科大学 医学部小児科講座	講 師
	北原 宏	筑波大学大学院人間総合科学研究科フロンティア医科学専攻	大 学 院 生
	赤沢 学	明治薬科大学公衆衛生・疫学	教 授
	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学寄附講座	特 任 助 教
	小林 美亜	国立病院機構本部総合研究センター診療情報分析部	主 任 研 究 員
	佐藤 敏彦	北里大学医学部附属臨床研究センター	教 授
	須賀 万智	東京慈恵会医科大学環境保健医学講座	准 教 授
	杉森 裕樹	大東文化大学スポーツ・健康科学部	教 授
	種市 摂子	早稲田大学教職員健康管理室	早稲田キャンパス 専 属 産 業 医
田倉 智之	大阪大学大学院医学系研究科医療経済産業政策学	寄 付 講 座 教 授	
平尾 智広	香川大学医学部公衆衛生学	教 授	
和田 耕治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学	講 師	
清原 康介	東京女子医科大学衛生学公衆衛生学第二講座	特 任 助 教	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	神谷 元	国立感染症研究所感染症情報センター	研 究 員
	島田 智恵	国立感染症研究所感染症情報センター	研 究 員
	田中 好太郎	独立行政法人国際協力機構	長 期 専 門 家
	土橋 西紀	岡山県保健福祉部健康推進課 健康づくり班	技 師
	岩田 康一	名古屋市港保健所生活環境課(食品獣疫)	技 師
	太田 千晴	旭労災病院呼吸器科	副 部 長
	菅 榮	医療法人開生会かいせい病院	院 長
	利根川 賢	名古屋市東部医療センター東市民病院中央検査科	部 長
	廣瀬 かおる	愛知県衛生研究所	健康科学情報室長
	山本 和英	かずクリニック	院 長
	山本 俊信	春日井市民病院呼吸器科	部 長
	森川 佐依子	大阪府立公衆衛生研究所	主任 研究員
	廣 井 聡	大阪府立公衆衛生研究所	研 究 員
	伊東 宏明	外房こどもクリニック	医 師
	田中 孝明	川崎医科大学小児科学	講 師
	堀 浩 樹	三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座小児科学分野	准 教 授
	繁田 正子	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	講 師
	松井 大輔	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	大 学 院 生
	渡 邊 功	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	大 学 院 生
	近藤 有里子	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学	研 修 員
	久保 達彦	産業医科大学医学部公衆衛生学教室	講 師
	Pham Truong Minh	産業医科大学医学部公衆衛生学教室	特 別 研 究 員
	近藤 浩子	原土井病院内科	医 師
	鍋島 篤子	原土井病院内科	医 師
	西村 美香	原土井病院臨床研究部	技 師
	石橋 元規	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	薬 剤 師
	江 藤 隆	医療法人相生会ピーエスクリニック	診 療 部 長
	洲崎 みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック	看護師・CRC
	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック	院 長
	真部 順子	医療法人相生会九州臨床薬理クリニック	企 画 部
	蒲地 一成	国立感染症研究所	室 長
	太田 文夫	おおた小児科・循環器科	院 長
	竹下 節子	東海大学福岡短期大学情報処理科	元 教 授
	滝 麻 衣	聖マリア学院大学看護学部	講 師
	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部	講 師
	西地 令子	聖マリア学院大学看護学部	講 師
	井福 ゆか	聖マリア学院大学看護学部	助 教
	今村 豊	聖マリア病院血液内科	診 療 部 長
	古賀 正久	聖マリア病院中央臨床検査センター	室 長
	菅原 宏治	聖マリア病院腎臓内科	医 師

区 分	氏 名	所 属	職 名
共同研究者	東 治道	聖マリア病院腎臓内科	診療部長
	荒井由美子	国立長寿医療センター長寿政策・在宅医療研究部	研究部長
	中西洋一	九州大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授
	今村桃子	国際医療福祉大学福岡看護学部	准教授
	田尾義昭	国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科	呼吸器感染部長
	田代英樹	聖マリア病院循環器内科	診療部長
	高山直子	金沢医科大学看護学部	准教授
	豊島泰子	四日市看護医療大学	准教授
	福田賢治	聖マリア病院脳血管内科	脳神経センター長
	藤澤伸光	聖マリア病院呼吸器内科	診療部長
	本田順一	聖マリア病院感染制御科	診療部長
	鬼丸美紀	聖マリア学院大学看護学部	助手
	野上裕子	国立病院機構福岡病院呼吸器科	部長
	高野浩一	西福岡病院呼吸器科	部長
	津村直幹	久留米大学医学部小児科	講師
	大津寧	久留米大学医学部小児科	助教
	七種朋子	久留米大学医療センター小児科	助教
	羽賀將衛	北海道教育大学保健管理センター	所長
	斎藤朋子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	高橋真治	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	中原薫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	井手悠一郎	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	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
	出口晃史	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	余谷暢之	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生
	乾未来	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	大学院生

# I. 総括研究報告書



## インフルエンザ及び近年流行が問題となっている 呼吸器感染症の分析疫学研究

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

#### 1) 新型インフルエンザ：厚労省指示による追加研究

① ハイリスク・グループを含む14集団、計1,500人につき、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、安全性を検討した（2009/10シーズン、前向きcohort study）。いずれの集団においても、接種後の重篤な副反応は認めない。

#### 【免疫原性】

② 中学生・高校生111人では、1回目接種後の抗体保有率は91%、抗体陽転率は78%、幾何平均抗体価（GMT）の上昇倍数は11.9であり、1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた（大阪、兵庫、福井）。

③ 1～5歳の健常小児35人（平均2.6歳）では、1回目接種後の抗体保有率は24%、抗体陽転率は24%、GMT上昇倍数は2.6であった。2回目接種後には抗体保有率は37%、抗体陽転率は37%、GMT上昇倍数は5.0となった。

基礎疾患を有する1～5歳小児33人（平均2.3歳）では、1回目接種後の抗体保有率は12%、抗体陽転率は12%、GMT上昇倍数は1.8であった。2回目接種後には抗体保有率は47%、抗体陽転率は47%、GMT上昇倍数は5.1となった。1～5歳小児では基礎疾患の有無に拘わらず2回接種が必要である（久留米）。

④ 1～18歳の外来小児38人（平均7.3歳）では、規定回数接種後の抗体保有率は56%、抗体陽転率は53%、GMT上昇倍数は6.5であった。うち、免疫抑制剤使用中の外来小児15人（平均10.1歳）においても十分な抗体応答が見られた（抗体保有率77%、抗体陽転率69%、GMT上昇倍数16.9）。しかし、接種5ヵ月後のGMTは38→27、抗体保有率は56%→44%に減少した（久留米）。

⑤ 医療従事者100人（女性、平均34.3歳）では、1回接種後の抗体保有率は84%、抗体陽転率は79%、GMT上昇倍数は11.6であった。接種6ヵ月後のGMTは96→49、抗体保有率は84%→64%に減少した（久留米）。

⑥ 医療従事者197人（平均38.3歳）では、1回接種後の抗体保有率は86%、GMT上昇倍数は10.1であった。季節性ワクチン接種を受けていた者では、新型ワクチンに対する抗体応答が低い傾向を示した（福岡）。

⑦ 医療従事者（1回接種群100人、2回接種群100人）では、接種5～6ヵ月後の抗体保有率は1回接種群で82%→79%、2回接種群で77%→63%に低下した。

⑧ 慢性肝炎・肝硬変患者80人（平均64.3歳）では、1回接種後の抗体保有率は71%、抗体陽転率は72%、GMT上昇倍数は10.3であった。高齢、BMI低値、SNMC投与中、季節性ワクチン接種を受けていた者では、新型ワクチンに対する抗体応答が低い傾向を示した（大阪）。

⑨ 血液悪性腫瘍患者50人（平均58.5歳）では、1回接種による抗体応答が低く（抗体保有率27%、抗体陽転率27%、GMT上昇倍数2.4）、2回接種が不可欠である（2回接種後：抗体保有率46%、抗体陽転率46%、GMT上昇倍数4.1）。特に女性、過去3ヵ月の抗がん剤投与・リツキサソ投与を受けた者では抗体応答が低い傾向を示した。シーズン後のGMTは21→13、抗体保有率は46%→21%に減少した（福岡）。

⑩ 維持透析患者170人（平均62.2歳）では、1回接種後の抗体保有率は54%、抗体陽転率は48%、GMT上昇倍数は4.7であった。2回目接種による抗体応答はわずかであった。シーズン後のGMTは38→30、抗体保有率は57%→46%に減少した（福岡）。

- ⑪ 重症心身障害者104人(平均40.2歳)では、同施設の職員179人(平均40.6歳)と比べて、1回接種後の抗体応答が低かった(抗体保有率56% vs. 80%、抗体陽転率48% vs. 74%、GMT上昇倍数5.3 vs. 7.3)。また、2回目接種による抗体応答はわずかであった。シーズン後には、両群とも抗体価の低下を認めた(重症心身障害者：GMT41→22、抗体保有率58%→33%、職員：GMT68→27、抗体保有率80%→48%)(北海道)。
- ⑫ 筋ジストロフィー患者66人(平均35.0歳)では、1回接種後の抗体保有率は73%、抗体陽転率は68%、GMT上昇倍数は9.7であり、1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。疾患の種類や重症度による影響は認めなかった(大阪)。
- ⑬ 高齢者施設入所者100人(平均85.4歳)では、1回接種後の抗体保有率は94%、抗体陽転率は50%、GMT上昇倍数は3.3であり、同施設の医療従事者60人(平均36.2歳)と同様の抗体応答を示した(医療従事者：抗体保有率82%、抗体陽転率50%、GMT上昇倍数3.4)。シーズン後には、両群とも抗体価の低下を認めた(入所高齢者：GMT121→68、抗体保有率94%→89%、医療従事者：GMT67→44、抗体保有率82%→61%)(佐賀)。
- ⑭ 高齢者施設入所者73人(平均80.0歳)では、1回接種後の抗体保有率は75%、抗体陽転率は62%、GMT上昇倍数は5.4であり、同施設の医療従事者46人(平均38.4歳)と同様の抗体応答を示した(医療従事者：抗体保有率76%、抗体陽転率65%、GMT上昇倍数6.5)。シーズン後には両群とも抗体価の低下を認めた(入所高齢者：GMT63→38、抗体保有率75%→60%、医療従事者：GMT60→31、抗体保有率76%→46%)(大阪)。
- ⑮ 高齢者施設入所者64人(平均88.2歳)では、1回接種後の抗体保有率は78%であった(福岡)。
- ⑯ 高齢者施設入所者の保存血清(2002年採取)では、A/California/7/2009に対する抗体保有率は1918年前後の出生者で最も高く、出生年が遅くなるほど抗体保有率が低くなる傾向を示した(佐賀)。
- ⑰ 新型インフルエンザを発症した児童養護施設入所者27人では、感染1ヵ月後のGMTは110、約3ヵ月後では164に達し、約1年後の2010/11シーズン直前にも高値は維持されていた(盛岡)。

#### 【有効性】

- ① 妊婦150人(平均30.5歳)では、流行期間中の「呼吸器症状による医療機関受診」に対して51～71%のAntibody efficacyすなわち45～62%のワクチン有効率が示唆された(大阪)。
- ② 慢性肝炎・肝硬変患者409人(平均年齢66歳)では、流行期間中の「インフルエンザ診断」に対するワクチン接種のハザード比(HR)は0.50 (0.08-3.14)、「入院」に対しては0.44 (0.17-1.17)であった(大阪)。
- ③ 65歳以上高齢者では、肺炎に対するワクチン接種のオッズ比(OR)は季節性インフルエンザワクチン0.35 (0.10-1.25)、新型インフルエンザワクチン0.26 (0.06-1.17)であった。両方接種していた場合には、肺炎に対するORが0.18 (0.03-1.05)に低下した(愛知、福岡)。

#### 【安全性】

- ① 血液悪性腫瘍患者50人(平均58.5歳)では、1回目接種後の副反応を報告した者は、全身反応1人、局所反応1人、2回目接種後ではそれぞれ12人(26%)、10人(20%)であった(福岡)。
- ② 維持透析患者170人(平均62.2歳)では、1回目接種後の副反応を報告した者は、全身反応21人(12%)、局所反応28人(16%)、2回目接種後ではそれぞれ19人(11%)、25人(15%)であった。女性で報告が多く、高齢者では少なかった(福岡)。
- ③ 炎症性腸疾患患者91人(平均44.4歳)では、接種後の全身反応を2～24%、局所反応を30～55%に認めた。免疫抑制剤投与中の患者で副反応の発現が多いという傾向は認めなかった(大阪)。
- ④ 副反応の発現頻度は、重症心身障害者104人(平均40.2歳)の方が職員179人(平均40.6歳)よりも少なかった(全身反応：10% vs. 26%、局所反応：3% vs. 67%)(北海道)。
- ⑤ 筋ジストロフィー患者66人(平均35.0歳)では、職員41人(平均41.3歳)と比し、副反応発現に対するOR低下を認めた(全身反応：0.33 (0.06-1.77)、局所反応：0.12 (0.02-0.63)(大阪)。
- ⑥ 高齢者施設入所者64人(平均88.2歳)では、接種後の副反応を報告した者は、全身反応8%、局所反応3～5%であった(福岡)。

## 【その他】

- ① インフルエンザに罹患した小学生909人では、38度以上の発熱(96%)、咳嗽(83%)、頭痛(56%)、鼻汁(53%)を高頻度に認めたが、合併症を認めたのは8人(肺炎1、中耳炎4、クループ3)のみであった。96%がノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けており、タミフル投与群ではリレンザ投与群よりも発熱時間が短かった(55.1時間 vs. 60.2時間、 $P=0.021$ ) (土浦市)。
- ② 検査確定インフルエンザAに感染した入院患者515人(16歳未満)では、ICU管理を要した者は8%であったが、死亡例はなかった。入院患者の92%~96%がノイラミニダーゼ阻害薬を服用しており、うち発症から48時間以内に服用を開始した者が92%~95%を占めた(大阪、福岡、愛知)。
- ③ 新型インフルエンザで入院した患者に接触した看護師20人では、接触後1~3日で10人(50%)が臨床症状を呈し、3人(15%)がPCR陽性、2人(10%)がウイルス分離陽性を示した(三重)。

## 2) インフルエンザ分科会(季節性インフルエンザ)

### 【ワクチン免疫原性】

- ① 4歳未満の乳幼児259人に本邦規定量のワクチン接種を実施したところ、接種前抗体価やワクチン接種歴、インフルエンザ罹患歴に拘わらず、年齢とともに免疫原性が高まる傾向が示唆された(福岡、東京、2005/06シーズン、前向きcohort study)。
- ② 4歳未満の乳幼児269人の免疫原性は、諸外国規定量を接種した場合も年齢に影響を受ける可能性が示唆された(福岡、東京、2006/07シーズン、前向きcohort study)。
- ③ 維持透析患者137人では、1回接種後の抗体陽転率はH1:74%、H3:57%、B:52%であった(久留米、2009/10シーズン、前向きcohort study)。
- ④ 血液悪性腫瘍患者46人では、1回接種後の抗体保有率はH1:4%、H3:4%、B:7%、抗体陽転率はH1:4%、H3:4%、B:4%であり、1回接種による免疫応答は不良であることが示唆された(久留米、2009/10シーズン、前向きcohort study)。

### 【ワクチン有効性】

- ⑤ 維持透析患者183人(平均62.0歳)では、インフルエンザ様疾患(ILI)の罹患群は非罹患群と比べて、ワクチン接種者が少なかった(福岡、2008/09シーズン、後向きcohort study)。
- ⑥ 高齢者施設入所者(3シーズンのべ1,257人、平均83.7歳)では、ワクチン接種の調整HRはILIに対して1.07(0.25-4.50)、肺炎に対して0.89(0.27-2.90)、入院に対して0.20(0.06-0.63)であった(札幌、2002/03~2004/05シーズン、前向きcohort study)。
- ⑦ 65歳以上の地域高齢者1,660人では、ワクチン接種から約3年間の死亡に対する調整ORは0.55(0.25-1.22)であった(北海道、2007/08~2009/10シーズン、前向きcohort study)。

### 【動向、実態、啓発】

- ⑧ 65歳以上の地域高齢者1,660人を対象とした接種動向調査では、女性、後期高齢者でワクチン接種率が高かった(北海道、2009/10シーズン)。
- ⑨ 小中学生933人を対象とした接種動向調査では、2009/10シーズンのワクチン接種者、風邪をひきやすい体質、兄弟姉妹の存在、保護者がワクチン接種を受けている者で、ワクチン接種を予定する者が多かった(三重、2010/11シーズン)。
- ⑩ 高齢者入所施設(三重、回答155施設)のうち、入所者にインフルエンザ罹患を認めた施設は季節性5%、新型3%、職員にインフルエンザ罹患を認めた施設は季節性21%、新型55%であった。入所者のワクチン接種率70%以上を達成している施設は、季節性90%、新型73%、職員のワクチン接種率が70%以上であった施設は、季節性91%、新型ワクチン62%であった(2010年4月)。
- ⑪ 高齢者入所施設(北陸、回答322施設)のうち、職員のワクチン接種費用を全額施設負担で実施している施設は、職員のワクチン接種率90%以上を達成している施設が多かった(2010年4月~5月)。
- ⑫ 班員30人が共同で、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2010年版「季節性インフルエンザワクチン

に関する勧告(MMWR; 58: RR-8)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版予定である(「インフルエンザの予防と対策、2010年度版」小笹晃太郎・鷲尾昌一・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。

## 2) 百日咳分科会

- ① 百日咳発症に対するDPTワクチンの調整ORは0.12(0.01-2.13)であった(多施設共同症例対照研究)。
- ② 大学での集団発生事例における研究では、乳児期のDPTワクチン接種4回以上(vs. 3回以下)のORは、臨床診断百日咳に対して0.45(0.23-0.91)であった(佐賀、2010)。
- ③ 全数サーベイランスを3ヵ月間行った結果、現行のサーベイランスシステムでは成人集団発生例を探知できない可能性が示唆された(高知、2010)。

## 3) 高齢者肺炎分科会

- ① 65歳以上高齢者では、肺炎に対するワクチン接種の調整ORは、肺炎球菌ワクチン1.58(0.63-4.01)、季節性インフルエンザワクチン0.51(0.21-1.20)、新型インフルエンザワクチン0.57(0.25-1.32)であった。また、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの調整ORは0.78(0.16-3.94)に低下した(多施設共同症例対照研究)。
- ② 高齢者施設入所者82人(平均86.8歳)では、肺炎発症者は非発症者と比べて新型ワクチン接種者、季節性ワクチン接種者が少ない傾向にある。また、死亡者においても新型ワクチン接種者、季節性ワクチン接種者が少なかった(福岡、2009/10シーズン、前向きcohort study)。
- ③ 高齢者入所施設(愛知、回答392施設)のうち、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンとの同時接種が承認されたことを認識している施設は45%、肺炎球菌ワクチンの再接種が承認されたことを認識している施設は32%に過ぎなかった。
- ④ 1950~2006年の呼吸器感染症による死亡率は、1970年以降、肺炎や慢性肺疾患が主体となっていることを明らかにした。
- ⑤ 2001年11月の予防接種法改正(65歳以上高齢者に対するインフルエンザワクチンの定期接種化)以降、当該年齢層における冬季のCOPD死亡率が有意に低下していた。

## 4) 費用対効果分科会

0歳児を対象とする7価肺炎球菌接種プログラムの1QALY当たりの費用は773万円または1,054万円であった。集団免疫が期待できれば接種の効率性はさらによくなると考えられる。

## 5) 微生物検索・病原診断分科会

- ① リアルタイムRT-PCR法の改良により新型インフルエンザのウイルス量を定量したところ、ウイルス量はウイルス分離や迅速診断結果と強く関連していた。一方、性別、年齢、体温、発熱から受診までの時間とウイルス量との間には、関連を認めなかった。
- ② 新型インフルエンザを検出しなかったILI患者の検体334のうち105で、その他の呼吸器系ウイルスを検出した。

## 6) 指針等作成分科会

- ① インフルエンザワクチンの免疫原性に関する資料作成を進めている。
- ② 諸外国の肺炎球菌ワクチン接種指針を検討し、本邦の臨床医向けの「高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針(案)」をまとめた。
- ③ 乳幼児、小中学生、妊婦、65歳以上高齢者に対するインフルエンザワクチン接種、高齢者の23価肺炎球菌ワクチン接種、乳幼児の7価肺炎球菌ワクチン接種について、経済評価を行う際または関連文献を利用する際の留意点をまとめた。
- ④ 呼吸器感染症の予防因子とリスク因子について系統的レビューを行い、年齢層別に「肺炎罹患」、「肺炎による入院」、「肺炎による死亡」に対する関連因子をまとめた。