

はじめに

かつてわが国では、インフルエンザワクチンを無効とする報告が相次いだ。現在は逆に過度の有効性を示す報告が散見される。また、そのような上質とは言い難い調査結果が無批判に受け入れられる傾向にある。これは、研究者と評価者の双方が分析疫学を十分に理解していないからである。

観察研究によりワクチン有効性を調べる場合、以下の疫学理論が重要である。

- ① 均等な追跡観察：接種群と非接種群の全員を、等しいintensityで追跡観察しなければならない。通常、対象者の追跡観察が、罹患の測定と同義となる。受診者と同様に、非受診者の罹患・非罹患も確認しなければならない。追跡観察が達成されて初めて、疾病定義を議論できる。
- ② 疾病の誤分類：緩い定義でインフルエンザ様疾患を測定すると、ワクチン有効性を過小評価する。
- ③ 交絡因子の補正：アレルギーや気管支喘息の患者は接種が避けられる傾向にあるので非接種群に多く、また感染時に症状を呈しやすい。一方、ハイリスク者への接種が普及すると、そのような患者は接種群に多くなる。このような偏りを補正しないと、有効性を過大評価または過小評価する。
- ④ 選択バイアス：虚弱高齢者は意思確認が困難なため非接種となりやすく、またインフルエンザと関連しない肺炎や死亡が多い。この影響は補正が困難であり、有効性を過大評価する。

ワクチンを無効とした従来の研究は、主に②の希釈効果に起因する。現在、過度の有効性を示す研究では、①～④の影響が重なり合っている。

インフルエンザワクチンの有効性研究で、妥当性と精度の両者を満足する研究は世界的にも稀である。このような状況下で、インフルエンザワクチンの有効性と適用を判断する根拠を提供するのは、妥当性を有する研究である。一方わが国では、精度のみにとらわれて議論される傾向があるため、妥当性を確保した研究が少ない。また、インフルエンザ研究者の中にも、妥当性を洞察できる者が少ない。これらの基本事項は、インフルエンザ以外のワクチン評価においても、同様に看過されている。

A. 研究目的

従来、インフルエンザという疾患の特性とワクチンによる予防は、主に臨床家とウイルス学者によっ

て論じられてきたため、疫学的、社会・経済学的な評価、およびそのような評価に基づいた適用判断が、必ずしも適切に行われてこなかった。

そこで、分析疫学の専門家を中心に、小児科、呼吸器内科、微生物学、医療経済学、行政担当者などからなる研究班を組織する。そして、分析疫学研究手法に則り、インフルエンザ、百日咳、高齢者肺炎に対するワクチン有効性や関連因子を研究する。また、研究協力者とのネットワーク形成を通じて、ワクチン有効性をモニタリングする研究モデルを構築しつつ、分析疫学の知識の普及を図る。

これにより、一般、行政、医療従事者などの各レベルで、予防接種の有効性と限界に関する科学的知見の理解が深まり、予防接種の健全な定着・普及が可能となる。また疫学、臨床・基礎医学などの専門家が共に研究・交流することは、将来わが国の感染症、予防接種などの分野における研究全般の発展に大きく寄与すると考えられる。

B. 研究方法

インフルエンザワクチンをはじめとした各種予防接種について分析疫学的研究・評価を行うため、以下の班構成のもとに研究を進める。

1) インフルエンザ分科会

分科会長：小笹晃太郎(企画：鷲尾・福島、補佐：武知)

① ワクチンの有効性および免疫原性を研究

インフルエンザのハイリスク(重症心身障害児・者、腎透析患者、血液疾患患者、リウマチ患者など)集団別に、ワクチン有効性、免疫原性をコホート研究により検討する。

② 米国ACIP勧告の翻訳出版

インフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられている米国ACIP勧告を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版する。

2) 百日咳分科会

分科会長：岡田賢司(企画：原・大藤・中野、発生動向確認：砂川、補佐：熊谷)

20歳未満の百日咳患者を症例、同性・同年齢の友人2人を対照とした、多施設共同の症例対照研究を実施し、現行のワクチンプログラムによるワクチン有効性を検討する。また、百日咳発症に対するその他の関連因子の評価も行う。

3) 高齢者肺炎分科会

分科会長：鈴木幹三(企画：鷺尾・小島原・近藤、補佐：中原)

60歳以上の肺炎患者(誤嚥性肺炎は除外)を症例、年齢・性に対応する対照を同科(呼吸器内科)と他科から2人選出した、多施設共同症例対照研究を行い、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性、およびその他の関連因子を検討する。

4) 費用対効果分科会

分科会長：廣田良夫(企画・実施：星、アドバイザー：大久保一郎)

肺炎球菌ワクチン接種を実施している地方公共団体を対象に、自己負担額、公費助成額、接種率などを調査し、これら基礎データをもとに費用対効果を検討する。また、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時接種の費用対効果についても検討を行う。

5) 微生物検索・病原診断分科会

分科会長：加瀬哲男(共同実施：前田、中田)

呼吸器系ウイルスの検索・病原診断に関するアドバイスをを行う。

6) 指針等作成分科会

調査結果や資料の整備を行い、下記の指針等を作成する。

① インフルエンザワクチンの免疫原性

代表：入江 伸(都留ら、補佐：齋藤)

② 肺炎球菌ワクチン接種の意義、予防効果、免疫原性

代表：小島原典子(鷺尾ら、補佐：中原)

③ 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

代表：星 淑玲(井手、補佐：佐々木)

④ 呼吸器感染症の予防因子とリスク因子のまとめ

代表：鷺尾 昌一(福島・大藤ら、補佐：畑山・熊谷)

7) 厚労省指示による追加研究：新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性、副反応を調査

慢性肝炎・肝硬変患者、筋ジストロフィー患者、重症心身障害者、腎透析患者、などのハイリスク・グループにつき、新型インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性、副反応を検討し、妥当な接種回数について結論を得る。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会において承認を得た(受付番号1482, 1483, 1484、平成20年12月25日審査、平成21年1月8日承認通知)。また、分担研究者においても、必要に応じて各所属施設の倫理委員会より承認を得た。

C. 主要分科会のまとめ

1) インフルエンザ分科会(分科会長：小笹晃太郎)

インフルエンザプロジェクトでは、まず、2009年に流行した新型インフルエンザA/H1N1に対するワクチンの免疫原性、安全性、有効性に関する検討が行われ、高齢者や各種慢性疾患をもつ患者等の免疫能が低下している可能性のある人々を対象とした季節性インフルエンザワクチンの免疫原性や有効性の検証も引き続き行われた。そのほか、接種対象者のインフルエンザワクチン接種行動に関する研究、インフルエンザや呼吸器疾患流行およびその対策に関する記述的研究も行われた。インフルエンザ予防活動の普及を図るための米国CDCの予防接種諮問委員会(ACIP)による勧告の翻訳刊行も行われた。

新型インフルエンザに対する不活化ワクチンの安全性、免疫原性については、施設入所高齢者、妊婦、肝疾患患者、血液悪性腫瘍患者、維持透析患者、筋ジストロフィー患者、基礎疾患を持つ乳幼児、および免疫抑制剤使用中の小児などの免疫応答が低下している可能性のある対象者についての検討、並びに医療従事者や地域の中高生を対象とした検討などが行われた。これらのうち、妊婦および肝疾患患者についてはインフルエンザ様疾患等のアウトカムを指標とした有効性の評価が前向き研究によって行われた。季節性インフルエンザに対する不活化ワクチンについては、安全性、免疫原性の検討が血液悪性腫瘍患者および維持透析患者に対して新型インフルエンザワクチンと同時に比べられ、健常乳幼児に対して2005/06および06/07シーズンに行われた調査の詳細な検討結果が報告された。有効性の評価は施設入所高齢者および維持透析患者に対して行われた。2010/11シーズンについては、炎症性腸疾患患者に対する免疫原性、安全性、有効性の調査が行われている。このほか、2009年シーズンでの新型インフルエンザの発症状況や検査確定症例、感染者の血清学的追跡などの検討が行われた。また、新型および季節性インフルエンザワクチンの接種状況やそれらと関連する因子に関する研究などが、地域住民や小中学

生、施設入所者などを対象として行われ、過去のスペイン風邪の流行動態や呼吸器感染症の記述疫学的検討も行われた。

2) 百日咳分科会(分科会長：岡田賢司)

国立感染症研究所感染症情報センターの砂川・神谷らは、高知県全域で百日咳の全数調査を3カ月間実施し、流行状況がほぼ同じであった2009年の同県の定点報告数と比較して評価した。小児科定点サーベイランスでは報告患者数40例、全数サーベイランスからの患者数の推定は78.2例(区間推定52.4-346.5)であった。また、この期間中に高知大学での百日咳集団発生での症例は小児科定点からは報告されておらず、現行のサーベイランスシステムでは成人集団発生事例も探知できない可能性が示唆された。成人層の百日咳の疾病負荷の把握は、DTaPワクチンのスケジュールを見直すためにも重要と思われるが、今回の結果からは現在のサーベイランスシステムが正確な百日咳の現状を把握し、迅速に介入するには十分とは言えない結果であった。より網羅的なサーベイランスシステムの構築が急務と考えられる。

20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の友人2人を対照した多施設共同症例対照研究(中野、伊東、大藤、原、岡田)で、現行のDTaPワクチンの有効性およびワクチン以外の百日咳発症の関連因子を検討した。症例36人、対照32人が登録された。DTaPワクチンの百日咳発症に対するcrude ORは0.26(0.03-2.44)、年齢・性で補正したORは0.17(0.02-1.83)で、統計学的な有意差は認めないもののオッズ比の低下を認めた。DTaPワクチン以外の百日咳発症因子では、アトピー性皮膚炎を有するもので有意なオッズ比の上昇を認めた。歯磨き頻度や空気の入替頻度、母親の最終学歴が高い者で有意差は認められなかったが百日咳発症に対するオッズ比が低下していた。周囲の咳患者の存在は、ワクチン接種歴に拘わらず、百日咳発症に対するリスクを上昇させていた。

3) 高齢者肺炎分科会(分科会長：鈴木幹三)

65歳以上の高齢者肺炎を症例とし、性・年齢・受診日がマッチした2名の患者を対照とした多施設共同・症例対照研究で、肺炎に対する季節性インフルエンザワクチン、新型インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの予防効果を検討した。症例47人、対照86人が登録された。肺炎に対する調整ORは、肺

炎球菌ワクチン接種1.58(0.63-4.01)、季節性インフルエンザワクチン接種0.51(0.21-1.20)、新型インフルエンザワクチン接種0.57(0.25-1.32)であった。季節性・新型インフルエンザワクチン接種の肺炎に対するORの低下を認めた。症例を肺炎球菌性肺炎に限った場合、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の粗ORは、0.78(0.16-3.94)となった。新型インフルエンザ流行期間における症例25人、対照43人では、ワクチン接種パターン別のORをみると、インフルエンザワクチン(季節性・新型)両方接種群は両方非接種群を基準にすると0.18(0.03-1.05)となり、肺炎に対する予防効果が示唆された。

鷲尾らが高齢者施設の入所者82名を対象とした2009/10シーズンにおける調査では、インフルエンザワクチン接種はインフルエンザシーズン中の肺炎や死亡を予防する効果がある可能性が示唆された。

愛知県内の高齢者入所施設(716施設)を対象にした質問票調査では、肺炎球菌ワクチンのインフルエンザワクチンとの同時接種に対する認識は45.4%、再接種は31.7%と低い。肺炎球菌ワクチン接種に関する情報の有無が、同時接種や再接種の積極的な勧奨や接種状況に反映される可能性が示唆され、各自治体はこれらの情報を医師会と協力して周知徹底する必要がある。

2001年に予防接種法が改正された。1995年1月から2009年12月の厚生労働省人口動態統計月報の慢性閉塞性肺疾患(COPD)死亡者数および同期間の総務省人口推計を用い、多変量ポアソン回帰分析を行い、予防接種法改正前後のCOPD死亡のリスク比を月別に算出した(小島原、清原)。65歳以上では予防接種法改正の後、1月(リスク比：0.84、95%信頼区間：0.81-0.88)、2月(0.85、0.81-0.89)、3月(0.92、0.88-0.96)にCOPD死亡率が有意に低下した。一方、65歳未満では法改正の前後でCOPD死亡率に有意な変化が見られた月はなかった。65歳以上のインフルエンザワクチン接種率の向上によりインフルエンザシーズンのCOPD死亡率の低下が示唆された。

4) 費用対効果分科会(アドバイザー：大久保一郎)

費用効果分科会では、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についての研究を実施し、以下の成果を得た。

接種費用は1回1万円ですべて4回接種が必要とし、肺炎球菌性諸疾病の罹患率および予後、各種費用データ(直

接医療費)は国内のデータを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。モデルは1年を1サイクルとし、100サイクルを廻した。費用と救命率は3%の割引率を適用した。ワクチン効果(菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果)は海外の文献から引用した。

社会全体の立場から分析した結果、わが国の0歳児を対象とする7価肺炎球菌接種プログラムの1QALYあたりの費用は773万円(集団免疫を考慮しない、生産性損失を含まない場合)または1,054万円(集団免疫を考慮しない、生産性損失を含む場合)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くなることが考えられる。

5) 微生物検索・病原診断分科会(分科会長：加瀬哲男)

新型インフルエンザウイルスの検体中のウイルスコピー数の算出を行った。ウイルス分離およびイムノクロマト迅速診断キットが陽性になったサンプルでは、有意にウイルス量が多かった。また、ウイルスコピー数が多い程、ウイルス分離およびイムノクロマト迅速キットが陽性になるという傾向があることが示された。一方で、患者情報(性別、年齢、来院時体温、最高体温、発熱から受診までの時間)とサンプル中のウイルスコピー数を比較した結果、すべてにおいて有意な差はみられなかった。

また、インフルエンザ様疾患が様々な原因ウイルスによって起こることが再確認された。特にエンテロウイルスやアデノウイルスなどの夏期に流行すると思われるウイルスだけでなく、秋期から冬期に主に流行すると思われるインフルエンザウイルスやヒトメタニューモウイルス、RSウイルスが多く検出された。これらのことは臨床的に季節性を有する疾患であっても、病原体のサーベイランスに関しては、季節性にとらわれることなく検索する必要性を示している。

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(代表：入江 伸)

過去に実施したインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究データを中心に、本邦および国外の先行研究を系統的に検討しており、臨床現場で活用できる資料作成を進めている。

② 肺炎球菌ワクチン接種の意義、予防効果、免疫原性(代表：小島原典子)

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告「肺炎球菌感染症の予防(MMWR; 58: RR-8)」を和訳し、米国における再接種を含めた肺炎球菌ワクチンの接種指針を検討した。また、コクランの肺炎球菌ワクチンの有効性に関するレビューを和訳し、現状で得られるエビデンスを再評価した。これらを踏まえ、わが国の臨床医家向けの「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 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(代表：星 淑玲)

昨年度は予防接種に取り巻く世界の状況について調べるとともに、WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes(2008)の各章末にある勧告の和訳に着手した。本年度は、そのWHOの指針に沿って、インフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの接種政策の評価について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のまとめ(代表：鷲尾昌一)

呼吸器感染症の予防因子とリスク因子に関する資料作成のため、肺炎の関連因子についての系統的レビューを行った。候補論文2,269編の抄録レビューおよび文献レビューをもとに、最終的に76編を採択し、「肺炎の罹患」「肺炎による入院」「肺炎による死亡」のリスク因子・予防因子について、年齢層(小児・青少年、成人、高齢者)別にまとめた。本検討結果は、肺炎のハイリスク者を特定し、効果的な予防対策に繋げるための基礎資料になり得る。また、本検討で特定した関連因子は、今後、肺炎に関する疫学研究の実施にあたり、交絡因子として考慮すべきと考えられた。

D. 研究結果と考察

1) 厚労省指示による追加研究：新型インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性、副反応を調査

① 鈴木らは、高齢者肺炎分科会で実施中の多施設共同・症例対照研究により、新型・季節性インフルエンザワクチンの肺炎予防効果を検討した(2009/10シーズン、症例対照研究)。症例は、新たに肺炎と診断された65歳以上の患者、対照は症例と同一機関を受診した患者のうち、各症例と性、年齢(5歳階級)、外来受診日(症例確認後で直近)が対応する他疾患患者2人とした。今回の検討では、調査地域の新型インフルエンザ流行期間中(2009年9月～2010年2月)に登

録された症例25人、対照43人を解析対象とした。肺炎に対するワクチン接種のOR(95%CI)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。また、季節性・新型インフルエンザワクチンの接種パターンにより、A群：両方非接種、B群：季節性のみ接種、C群：新型のみ接種、D群：両方接種の4カテゴリーに分類し、A群(両方非接種)と比較した各群のOR(95%CI)を計算したところ、B群(季節性のみ接種)では0.71(0.13-3.73)、C群(新型のみ接種)では0.80(0.04-15.9)、D群(両方接種)では0.18(0.03-1.05)となり、D群(両方接種)のOR低下は境界域の有意差を示した。季節性と新型インフルエンザワクチンの両方を接種した65歳以上の高齢者では、新型インフルエンザ流行期間中の肺炎に対する予防効果を認めた。

② 吉田らは、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)を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。2009年11月、対象者に新型ワクチン0.5ml(ロット番号：NM001A、北里研究所)の1回目接種を実施した。また、2010年3月28日まで毎週のハガキ調査を行い、1)インフルエンザ様疾患、2)呼吸器症状による医療機関受診、3)医師診断インフルエンザ、の発生状況を把握した。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法により評価し、1回目接種3週後のHI価 $\geq 1:40$ を有した者と有しなかった者で発病割合を比較した。Antibody efficacyと達成率の積はワクチン有効率に相当する。Antibody efficacyは、全観察期間(2010年3月28日まで)、期間A(定点報告数1以上：2010年2月21日まで)、期間B(定点報告数5以上：2010年1月31日まで)の3つの期間で検討した。1回目接種から接種3週後までの間にA型インフルエンザに罹患した1人を除外し、149人を解析対象とした。接種前HI価が $< 1:40$ であった者138人のうち、1回目接種3週後にHI価 $\geq 1:40$ を獲得した者は121人であった(達成率88%)。「インフルエンザ様疾患」および「医師診断インフルエンザ」は発生数が少なく、antibody efficacyを評価できなかった。「呼吸器症状による医療機関受診」については、統計学的有意には到らなかったものの、HI価 $\geq 1:40$ を有する者でORが低下した。調整OR(95%CI)は、全観察期間で0.38(0.09-1.64)、期間Aで0.49(0.10-3.00)、期間Bで0.29(0.04-2.16)であった。対象者の大部分がワクチン接種により十分な免疫を獲得し、結果の発生数も限られていたこと

から、有意なantibody efficacyの検出に到らなかった。しかし、「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。

③ 大藤らは、大阪市内の医療機関を受診したC型慢性肝疾患患者80人(男15、女65、平均年齢64.3歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者には、新型インフルエンザワクチン0.5mlを1回皮下接種し、接種前、接種3週後のHI抗体価を測定した。接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。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であり、1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。これらの結果は肝硬変の有無に拘わらず同様であった。一方、高齢、BMI低値、肝疾患の罹病期間が長い者、SNMC投与中、2009/10シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)では、新型ワクチンに対する抗体応答が低かった。

別途、2009年11月~2010年1月の期間に大阪市内の3医療機関を受診したC型慢性肝疾患患者409人(男143、女266、平均年齢66歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。登録時には、新型・季節性ワクチン接種状況、各種生活習慣、疾患関連(IFN治療、肝がんの有無、検査所見等)の情報を収集した。シーズン中の発病に関しては、2010年4月18日(第18週)まで毎週のハガキ調査を行い、①インフルエンザ様疾患(38度以上の発熱+呼吸器症状1つ以上)、②呼吸器症状による医療機関受診、③インフルエンザ診断、④入院の発生状況を把握した。新型ワクチン接種者は133人、非接種者は276人であった。新型ワクチン接種者は女性が多く、飲酒者が少ない傾向があった。これらワクチン接種行動と関連する因子、および結果指標の発生に関連する可能性のある因子(疾患特性など)を調整し、新型ワクチン接種の各結果指標に対するハザード比(HR)および95%CIを算出した。新型インフルエンザ流行期(定点報告数1以上)の「インフルエンザ様疾患」や「呼吸器症状による医療機関受診」に対しては、ワクチン接種の明らかな予防効果を検出しえなかったが、「インフルエンザ診断」に対するHR(95%CI)は0.50(0.08-3.14)、「入院」に対しては0.44(0.17-1.17)であり、ワクチン接種の予防効果が示唆された。

④ 中野らは、A/H1N1pdmウイルス感染で入院した患者から病棟スタッフへの感染伝播に関する臨床的検討を行った。対象は、国立病院機構三重病院の小児急性疾患病棟に勤務する看護師20人である。A/H1N1pdmウイルス感染患者が初めて入院した2009年8月28日から9月30日までの健康調査を実施した。また、2009年6月と2009年9月末にペア血清を採取し、血清疫学的検討を行った。期間中、臨床症状を呈した看護師は10人であり、うち37.5℃以上の発熱を呈した5人が担当医の診察を受けた。患者との接触から症状発現までの期間は1～3日、発熱までの期間は4～5日であった。5人は総て迅速診断陰性であったが、PCR陽性は3人、うち2人はウイルス分離も陽性となった。血清疫学的検討では、2009年6月時点でHI抗体価 $\geq 1:40$ を示した者は16%、中和抗体価 $\geq 1:40$ を示した者は47%であった。ペア血清にて抗体陽転あるいは4倍以上上昇を示した者は、PCR陽性かつウイルス分離陽性となった2人のみであり、不顕性感染を疑う例は認めなかった。

⑤ 池松らは、福岡県内の病院職員197人(男36、女161、平均年齢38.3歳)を対象に、新型・季節性インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。抗体価測定のための採血は、ワクチン接種時および接種2～6週後に実施した。新型ワクチンのみ接種者43人では、接種後の抗体保有率は86%、GMT上昇倍数は10.1であった。新型ワクチン接種後に季節性ワクチンを接種した者67人では、接種後の抗体保有率は84%、GMT上昇倍数は9.8であり、抗体応答は新型ワクチンのみ接種者と同様であった。一方、季節性ワクチン接種後に新型ワクチンを接種した者87人では、接種後の抗体保有率は63%、GMT上昇倍数は5.4であり、新型ワクチンに対する抗体応答が低い傾向を示した。

⑥ 徳永は、わが国における「スペイン風邪」の観察データを数理モデルに当てはめ、その再現性について検討した。主要な流行であった第一波(1918/19冬季)と第二波(1919/20冬季)を対象とした。既存の資料によると20府県・人口約2,400万人における報告患者数・死亡者数は、第一波で606万人・9万人、第二波70万人・5.5万人であり、第一波で多くの患者・死亡者を記録した。この報告患者数のデータを数理モデルに当てはめて推定した累積罹患割合は、第一波で26%、第二波で22%であった。また、報告死亡者数のデータを数理モデルに当てはめて累積罹患割

合を推定したところ、第一波で19%、第二波で23%が感染したと推定された。いずれの報告データに基づく推定においても、累積罹患割合の推定値は40%前後であった。両推定とも、第一波と第二波の患者数の違いは観察値よりも小さかった。観察値との差異が生じた理由として、数理モデルにおけるパラメーター推定の技術的な限界や、第一波と第二波での報告割合が異なる可能性が考えられる。わが国におけるスペイン風邪の累積罹患割合は、後に流行した「アジア風邪」と同規模であったと推定された。

⑦ 井手らは、福岡県久留米市M病院の血液悪性腫瘍患者50人(男20、女30、平均年齢58.5歳)を対象に、新型および季節性インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者には新型ワクチン0.5mlの2回皮下接種を行い、接種前(2009年11月中旬)、1回目接種4週後、2回目接種4週後、シーズン終了後(2010年3月末)の血清にてHI抗体価の測定を行った。なお、総ての対象者とも新型ワクチン1回目接種の1週後に季節性ワクチン接種を受けている。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症状、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を行った。新型ワクチン1回接種後の抗体保有率は27%、抗体陽転率は27%、GMT上昇倍数は2.4、2回接種後では、抗体保有率46%、抗体陽転率46%、GMT上昇倍数が4.1を示した。血液悪性腫瘍患者では1回接種による抗体応答は低く、2回接種が不可欠であると考えられる。特に、女性、抗がん剤投与歴(過去3カ月)、リツキサソ投与歴(過去3カ月)を有する者では抗体応答が低い傾向を示しており、インフルエンザワクチン接種の至適時期を検討する際に考慮すべきである。安全性に関して、1回目接種後に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。接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。また、シーズン後の血清を用いて抗体価持続性を検討したところ、GMTは21→13、抗体保有率は46%→21%となり、2回目接種後と比し約半数に低下していた。

同患者46人における季節性ワクチン1回接種の免疫原性は、抗体保有率H1:4%、H3:4%、B:7%、抗体陽転率H1:4%、H3:4%、B:4%であり、新型ワクチンと同様に1回接種による免疫原性は不良であることが示唆された。

別途、福岡県久留米市M病院の維持透析患者170人(男108、女62、平均年齢62.2歳)を対象に、新型および季節性インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。ワクチン接種、血清採取、安全性評価に関する方法は、上記血液悪性腫瘍患者の研究と同様である。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であり、1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。2回接種後の抗体保有率は57%、抗体陽転率は53%、GMTの上昇倍数は5.4であり、2回目接種による抗体応答はわずかであった。抗体応答は、性別、透析期間、2型糖尿病の有無で差を認めなかった。安全性に関して、1回目接種後に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。接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。健常成人の副反応発現頻度と比較すると、全身反応の「発疹」の報告が有意に多かったが、局所反応の報告は少なかった。また、シーズン後の血清を用いて抗体価持続性を検討したところ、GMTは38→30、抗体保有率は57%→46%に減少した。

同患者137人における季節性ワクチン1回接種の免疫原性は、抗体陽転率がH1：74%、H3：57%、B：52%であり、新型ワクチンと同様に1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。

⑧ 鷲尾らは、福岡県大川市内の高齢者施設入所者64人(男2、女62、平均年齢88.2歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者に、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週後の血清を採取した。また、ワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、接種後48時間以内の全身反応・局所反応について調査した。なお、入所時既に季節性インフルエンザワクチン接種を受けていた者は4人であり、それ以外の60人は季節性ワクチンの同時接種を行った。新型インフルエンザワクチンに対する免疫応答は良好で、接種後の抗体保有率は78%であった。抗体保有率は、年齢、低アルブミン血症の有無、貧血の有無に拘わらず、接種後に有意に上昇していた。接種後24時間以内の眼呼吸器症候群を呈した者は1人(息苦しさ)であった。接種後48時間以内の全身反応として、38℃以上発熱を5人(8%)に認めたが、全身倦怠感・筋肉痛・頭痛を呈した者はいなかった。局所の副反応としては、発赤2

人(3%)、腫脹2人(3%)、硬結3人(5%)、疼痛2人(3%)を認めた。発熱を認めた1人(95歳・女性)が医療機関を受診したが、入院することなく高齢者入所施設にて経過観察を行い、その後の経過は良好であった。施設入所高齢者に対する新型ワクチン接種は、従来の季節性ワクチンと同様に、安全で有効であると考えられた。

⑨ 伊藤(雄)らは、久留米市内の小児科医療機関に通院中の1~18歳小児38人(男23、女15、平均年齢7.3歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者のうち、免疫抑制剤を使用していた小児は15人(男7、女8、平均年齢10.1歳)であった。対象者には本邦規定量の新型ワクチンを接種し(1歳未満：0.1ml・2回、1~5歳：0.2ml・2回、6~12歳：0.3ml・2回、13歳以上：0.5ml・1回)、接種前、接種3週後、接種5ヵ月後の血清を採取した。規定量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。免疫抑制剤使用中の小児では、抗体保有率は77%、抗体陽転率は69%、GMT上昇倍数は16.9であり、いずれの群においても規定量接種後に国際基準を満たす抗体応答が得られた。多変量解析では、年齢が高い者ほどGMTや抗体保有率、抗体陽転率が高い傾向を示し、これらは統計学的有意差を認めた。一方、免疫抑制剤使用、PSL使用、性別の抗体応答に対する影響は明らかではなかった。接種後に重篤な副反応を報告した者はいなかった。また、接種後の抗体価持続性の検討では、接種5ヵ月後のGMTは38→27、抗体保有率は56%→44%となり、接種後と比較すると若干の低下を認めた。

別途、同医療機関において基礎疾患を有する1~5歳小児33人(男17、女16、平均年齢2.3歳)と健常小児35人(男19、女16、平均年齢2.6歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者には本邦規定量の新型インフルエンザワクチン0.2mlを2回皮下接種し、接種前、1回目接種4週後、2回目接種4週後、シーズン終了後の血清を採取した。基礎疾患を有する小児では、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であり、2回目接種後では抗体保有率47%、抗体陽転率47%、GMT上昇倍数は5.1となった。健常小児では、1回目接種後の抗体保有率は24%、抗体陽転率は24%、GMTの上昇倍数は2.6、2回目接種後の抗体保有率は37%、抗

体陽転率は37%、GMTの上昇倍数は5.0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。

さらに、同医療機関の医療従事者100人(女性、平均年齢34.3歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。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3週後、接種6ヵ月後の血清を採取した。接種後に重篤な副反応を報告した者はいなかった。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であり、1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。また、接種後の抗体価持続性の検討では、接種6ヵ月後のGMTは96→49、抗体保有率は84%→64%となり、接種後と比較すると若干の低下を認めた。

⑩ 原らは、北海道の障害者施設における重症心身障害者104人(男57、女47、平均年齢40.2歳)および職員179人(男58、女121、平均年齢40.6歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。重症心身障害者には新型インフルエンザワクチン0.5mlを3週間あけて2回接種、職員には1回接種を行った。接種前、1回目接種3週後、2回目接種4週後、シーズン終了後の血清を採取し、凍結保存後一括してHI抗体価の測定を行った。重症心身障害者では、1回接種後の抗体保有率は56%、抗体陽転率は48%、GMT上昇倍数は5.3であった。2回接種後には抗体保有率は58%、抗体陽転率は49%、GMT上昇倍数は5.6となり、2回目接種による抗体応答はわずかであった。一方、職員では、1回接種後の抗体保有率は80%、抗体陽転率は74%、GMTの上昇倍数は7.3であった。重症心身障害者の抗体応答は、職員と比べて低く、2回接種でも改善は認めなかった。重症心身障害者、職員とも接種前抗体価が高いほど、GMTの上昇倍数が低く、抗体保有率が高い傾向があった。また、重症心身障害者では、年齢が若いほど抗体応答が良好である傾向を示した。副反応に関しては、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群は認めなかった。副反応の発現頻度は、重症心身障害者の方が職員よりも少なかった(全身反応：10% vs. 26%、局所反応：3% vs. 67%)。また、シーズン後の抗体価持続性の検討では、重症心身障害者のGMTは41→22、抗体保有率は58%→33%に減少した。職員においても、GMTは68→27、抗体保有率は80%→48%に減少した。

別途、佐賀市内の老人保健施設において、入所高齢者100人(男14、女86、平均年齢85.4歳)と医療従事者60人(男37、女23、平均年齢36.2歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。対象者には新型インフルエンザワクチン0.5mlを1回皮下接種し、接種前、接種3週間後、シーズン終了後の血清を採取した。入所高齢者では、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であった。医療従事者では、接種後の抗体保有率は82%、抗体陽転率は50%、GMT上昇倍数3.4であり、両群とも1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。両群とも接種前抗体価が高いほど接種後のGMTおよび抗体保有率が高く、上昇倍数は低かった。また、高齢者では年齢が高いほどGMTおよび抗体保有率が高い傾向を認めたが、職員ではそのような傾向を認めなかった。入所高齢者では、接種前の抗体保有率が高かったため、新型ワクチン接種後の免疫応答が職員より高かったと考えられた。また、接種後の抗体価持続性の検討では、入所高齢者のGMTはシーズン後には121→68、抗体保有率は94%→89%に減少した。医療従事者においても、GMTは67→44、抗体保有率は82%→61%に減少した。

さらに、佐賀市内の老人保健施設で2002年10月に採取した保存血清(160検体)および2009年11月に採取した保存血清(312検体)を用いて、新型インフルエンザ(H1N1)に対する交差反応抗体の保有率を出生年毎に比較した(Birth-cohort analysis)。2002年の採取血清では、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低くなる傾向を示した。しかし、1970年以降の出生者の中にも高いHI価を示す例が散見された。2009年の採取血清においても、抗体保有率は1918年前後の出生者で最も多かったが、出生年が遅い者でも抗体を有する者が比較的多かった。1918年前後に出生した高齢者ではスペイン風邪の既往、1970年以降に出生した若年者ではスペイン風邪の亜系ウイルスへの感染の既往のある者で新型インフルエンザに対する交差反応抗体を有していたと考えられた。また、2002年の採取血清と比べて、2009年の採取血清では、いずれの出生年においてもA/California/7/2009に対する抗体保有率が高く、2009年パンデミックインフルエンザに対する不顕性感染の可能性が示唆された。

⑪ 伊藤(澄)らは、新型インフルエンザワクチン接

種後の抗体価持続性、およびインフルエンザ様疾患 (ILI) に対するワクチン予防効果を検討している (2009/10 シーズン、前向き cohort study)。対象は、従来用量 (15 μ g) 2回接種群100人 (2009年9月に接種)、1回接種群100人 (2009年10月に接種)、未接種者100人 (2010年1月時点) である。接種後の抗体価持続性は、2010年3月に血清を採取して評価した。2回接種群の抗体保有率は、接種後77%→接種6ヵ月後63%、1回接種群では接種後82%→接種5ヵ月後79%に変化した。また、2009年9月～2010年3月までにILIに罹患した者は、2回接種群で8.16% (95%CI: 3.59-15.4%)、1回接種群では2.00% (0.24-7.04%)、未接種者のうち3月までワクチン接種をしなかった88人では7.96% (3.26-15.7%) であった。

⑫ 山口らは、茨城県土浦市の小学生 (4校: 2,594人) のうち、2009/10シーズンにインフルエンザに罹患したと学校に報告した児童909人 (発病率35%) を対象として、新型インフルエンザの臨床疫学特性を検討した。インフルエンザ発病率は、学年や性別による差を認めなかった。発現率が50%以上であった症状は、38度以上の発熱 (96%)、咳嗽 (83%)、頭痛 (56%)、鼻汁 (53%) であった。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。810人 (90%) が迅速検査を受け、うちA型陽性者は90%であった。発熱から迅速検査までに要した時間は平均16.1時間で、発熱後12時間以内に検査を受けた者は219人 (28%) であった。96%がタミフルまたはリレンザの投与を受けていた。タミフル投与群ではリレンザ投与群と比べると、発熱時間が短く、統計学的有意差を認めた (発熱時間: 55.1時間 vs. 60.2時間、 $P=0.021$)。感染症情報センターによると、2009/10シーズンに流行したA型インフルエンザのほとんどがA/H1N1pdmウイルス感染であり、本調査では新型インフルエンザの疾患特性を示していると考えられる。

⑬ 齊藤らは、大阪市のT病院に入院していた筋ジストロフィー患者66人 (男58、女8、平均年齢35.0歳) および病棟に勤務する医療従事者41人 (男18、女23、平均年齢41.3歳) を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討した (2009/10シーズン、前向き cohort study)。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、シーズン終了後 (3月末) 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症状、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。筋ジストロフィー患者では、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であった。医療従事者では、接種後の抗体保有率は73%、抗体陽転率は68%、GMTの上昇倍数は9.0であり、両群とも1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。筋ジストロフィー患者では、接種前抗体価の高い者で、上昇倍数や抗体陽転率が低く、抗体保有率が高い傾向を示した。疾患の種類や疾患重症度との関連は明らかではなかった。副反応に関しては、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、医療従事者1人 (両眼の充血)、患者1人 (息苦しさ) であった。接種後48時間以内の全身反応・局所反応は、医療従事者と比較して筋ジストロフィー患者で報告が少なかった (全身反応: 調整OR=0.33, 95%CI: 0.06-1.77、局所反応: OR=0.12, 95%CI: 0.02-0.63)。

⑭ 小林らは、大阪府・兵庫県・福井県の12小児科医療機関において、中学生・高校生111人を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性を検討した (2009/10シーズン、前向き cohort study)。対象者には、新型インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前、1回目接種3週後、2回目接種4週後のHI抗体価を測定した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群、接種48時間以内の全身反応・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。接種後に重篤な副反応を報告した者はいなかった。1回目接種後の抗体保有率は91%、抗体陽転率は78%、GMT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。2回目接種による大きな抗体応答の増強は認めなかった。高校生は中学生と比べてGMT上昇倍数が有意に低かったが (15.6 vs. 8.3、 $P=0.031$)、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。パンデミック中に実施した研究でインフルエンザワクチンの免疫原性を評価する場合には、接種前抗体価の影響を適切に考慮する必要がある。

別途、大阪府・福岡県・愛知県の5医療機関において、2009年8月1日から2010年3月31日に検査確定インフルエンザA感染で入院した16歳未満小児515人 (男331、女184、年齢中央値6.3歳) を対象に、臨床特性を検討した (2009/10シーズン、後向き cohort study)。調査施設を、少なくとも1人に対してICU管理を提供した病院群 (Group A) とそれ以外の病院群 (Group B) に分類し、各群の入院患者の特性を検討した。Group Aから

報告された入院患者 197人のうち基礎疾患を有した者は38%、Group Bの入院患者318人では44%が基礎疾患を有した。ICU管理を要した者は16人(Group Aの8%)であったが、いずれの群においても死亡はなかった。入院患者の96%(Group A)または92%(Group B)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ていた者は92%または95%であった。また、対象者の約80%が発症から48時間以内に入院していた。2009年の新型インフルエンザ流行において、わが国では他国と比較して死亡例や重症化例が少なかったことが指摘されているが、この背景には①ノイラミニダーゼ阻害薬の服用頻度が高いこと、②発症早期に服用を開始していたこと、③入院のタイミングが早いことなど、わが国における医療へのアクセスの良さが関与した可能性が示唆された。

⑮ 出口らは、大阪市内の高齢者施設入所者73人(男19%、平均年齢80.0歳、平均介護度3.7)、職員46人(男24%、平均年齢38.4歳)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性、安全性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。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3週後、シーズン終了後の血清を採取した。シーズン中、入所者のインフルエンザ感染は認めなかったが、職員では4人に血清学的感染(抗体価4倍以上上昇)を認め、うち1人は迅速診断も陽性であった。これら感染が疑われる者を除外し、新型インフルエンザワクチンに対する抗体応答および抗体価の持続性を検討した。入所者では、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であった。職員では、接種後の抗体保有率は76%、抗体陽転率は65%、GMT上昇倍数は6.5であり、両群とも1回接種で国際基準を満たす抗体応答が得られた。シーズン後の抗体価持続性を検討したところ、入所者のGMTは63→38、抗体保有率は75%→60%に減少した。職員ではGMTは60→31、抗体保有率は76%→46%となり、いずれも接種後と比べて有意な低下を示した。

⑯ 前田らは、2009年9月末に新型インフルエンザの施設内流行を認めた盛岡市内の児童養護施設において、入所者33人(男15、女18)を対象に自然感染後の抗体価持続性を検討した。対象者から合計4回の採血を実施し、HI抗体価を測定した(I:流行前2009年1月、II:施設内流行約1ヵ月後2009年10月、III:同約3ヵ月後

2010年1月、IV:同約1年後2010年8月)。入所者のうち、2009/10シーズンにインフルエンザを発症したものは27人(82%)であった。発症者では、約1ヵ月後にA/California/7/2009株に対する抗体が有意に上昇した(GMT110)。約3ヵ月後のGMT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。一方、流行期間中に無症状であった6人のうち5人で、施設内流行後に有意な抗体上昇を示しており、不顕性感染の可能性が推察される。また、施設職員14人(23~74歳)に対して、シーズン終了後(2010年8月)に採血を実施し同株に対する抗体を測定したところ、HI抗体価 \geq 1:40を8人に認め、ウイルスに曝露されたが軽症または不顕性感染に終始したことが示唆された。

2009/10シーズンの流行では、新型インフルエンザ罹患者が比較的低年齢層に集中し、加齢とともに低下したことが報告されている。この要因の一端を探るため、シーズン終了後の血清を用いて交差反応抗体を測定したところ、入所者(幼児~高校生)ではインフルエンザA/California/7/2009のみに反応しているが、職員では過去のインフルエンザA/H1N1型にも免疫応答が認められ、年長者では交差免疫が防御に働いた可能性が示唆された。

⑰ 山上らは、大阪市内の医療機関を受診した炎症性腸疾患患者91人(男53、女38、平均年齢44.4歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性、安全性を検討している(2010/11シーズン、前向きcohort study)。対象者には、3価インフルエンザワクチン0.5mlを1回接種し、接種前、接種3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48時間以内の全身反応・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。接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。全身反応では全身倦怠感を呈した者が24%と最も多く、局所反応では発赤(55%)を最も多く認めた。免疫抑制剤投与中の患者において、副反応の発現頻度が多いという傾向は認めなかった。

2) インフルエンザ分科会

① 森らは、2007年9月に札幌市近郊の4市3町に居住していた65歳以上85歳未満の一般高齢者を対象として、インフルエンザワクチンの接種動向および有効性を検討した(2007/08~2009/10シーズン、前向きcohort study)。住民基本台帳から無作為抽出した3,583人に調査への参加を依頼し、1,955人から基礎調査票の回

答を得た。以降の追跡調査(2008年9月、2009年9月、2010年5月)において、過去1年間のインフルエンザワクチン接種、インフルエンザ罹患、ILI罹患、要介護状態などについて情報収集を行った。今回は、2010年5月に実施した追跡調査に回答があった1,660人(男827、女833)を解析対象として、2009年10月～2010年4月までのワクチン接種状況を検討した。ワクチン接種者は907人(55%)であり、女性、後期高齢者でワクチン接種者が多かった。接種理由では、重症化予防、感染予防が多く、家族や医師の助言で接種した者は少なかった。非接種理由としてはワクチンへの不安が多く、ワクチンの効果や副反応に関する正しい知識の普及が接種率向上に寄与する可能性が考えられる。一方、男性では女性と比し家族の助言により接種した者の割合が高かった。また、女性では男性と比しワクチンの効果への疑問、副作用への不安などを非接種理由として挙げている者が多かった。

上記追跡調査の情報を用いて、在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種がその後の死亡や要介護状態に与える影響を検討した。2007/08シーズンのワクチン接種者は、非接種者と比べて、2008年9月～2010年6月までの死亡に対する調整ORが低く(0.55, 95%CI=0.25-1.22)、要介護状態に対する調整ORは高かったが(1.96, 0.77-4.99)、いずれも統計学的有意差は認めなかった。また、2008/09シーズンのワクチン接種者では、2009年9月～2010年6月までの死亡に対する調整ORは1.15(1.28-1.90)、要介護に対する調整ORは1.07(0.26-4.39)となり、明らかな関連を認めなかった。2001年以降に刊行された文献で系統的レビューを行ったところ、在宅高齢者においてインフルエンザワクチン接種の死亡に対する効果を検討する際には、seasonality、vaccine match、severity、age、specificity in endpointを考慮する必要があり、confounding by indicationやhealthy vaccine effectに対する注意が必要である、と考えられた。

② 小笹らを中心計30人の班員が共同して、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; 59: 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・鷺尾昌一・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準

に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものとする。2010年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種(universal vaccination)に変更されたことが主要点である。

③ 入江らは、小児科診療所6施設(福岡県5、東京都1)において、4歳未満の乳幼児259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した(2005/06シーズン、前向きcohort study)。対象者には本邦規定量(1歳未満0.1ml、1歳以上0.2ml)の3価不活化ワクチンを2回接種し、接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)に血清を採取した。S1の抗体応答率(HI価4倍以上上昇の割合)に対する年齢の調整OR(ref. 0歳児)は、A(H1N1)株では1歳児：2.12(0.72-6.25)、2歳児：12.05(3.65-39.7)、3歳児：7.33(2.29-23.4)と上昇し、年齢が高くなるほど抗体応答率が高くなる傾向を認めた(Trend $p<0.01$)。同様の傾向はA(H3N2)およびB株でも認められた。また、S2の抗体応答率に対する年齢との正の関連は、A(H1N1)およびB株では統計学的有意差を認めた(Trend $p<0.001$)。抗体保有率および抗体陽転率に対する年齢の調整ORも同様の傾向を示した。0歳児の接種量は0.1mlと少ないが、1～3歳児の接種量は同量(0.2ml)であり、乳幼児に対するインフルエンザワクチンの免疫応答は接種量のみならず年齢そのものに影響を受けている可能性が考えられた。

また、同医療機関において、4歳未満の乳幼児269人(0歳58、1歳76、2歳66、3歳69)を対象に、諸外国規定量(2歳以下0.25ml、3歳0.5ml)の3価不活化インフルエンザワクチン接種による免疫原性を検討した(2006/07シーズン、前向きcohort study)。S2の抗体応答率に対する年齢の調整OR(ref. 0歳児)は、A(H1N1)株では1歳児：2.40(0.97-5.91)、2歳児：6.30(1.71-23.2)、3歳児：38.0(6.85-210)と上昇し、年齢が高くなるほど抗体応答率が高くなる傾向を認めた(Trend $p<0.01$)。同様の傾向はA(H3N2)およびB株でも認められた。抗体保有率および抗体陽転率に対する年齢の調整ORも同様の傾向を示した。0～2歳の接種量は同量であるため、乳幼児におけるワクチン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。

④ 鷺尾らは、福岡県内の維持血液透析患者183人(男115、女68、平均年齢62.0歳)を対象に、インフルエ

ンザワクチンの有効性を検討した(2008/09シーズン、後向きcohort study)。シーズン中にインフルエンザ様疾患(上気道炎症状を伴う38.0度以上の発熱)に罹患した者は17人であった。罹患群と非罹患群の基本特性を比較したところ、年齢、性別、透析期間、各種検査所見、他の基礎疾患の有無は両群間に差を認めなかった。一方、罹患群は非罹患群に比し、2007/08シーズンのワクチン接種率が有意に低く(71% vs. 91%、 $P=0.02$)、2008/09シーズンワクチン接種率も低い傾向があった(71% vs. 87%、 $P=0.07$)。維持血液透析患者に対するインフルエンザワクチン接種はインフルエンザ様疾患を予防する可能性が示唆された。

また、札幌市内の高齢者施設入所者(4施設、3シーズンのべ1,257人、平均83.7歳)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2002/03～2004/05シーズン、前向きcohort study)。ワクチン接種群1,150人は非接種群107人と比し、認知症や寝たきりの者が多い傾向があった。しかし、血液検査所見、基礎疾患の保有割合には差を認めなかった。シーズン中のインフルエンザ様疾患(呼吸器症状を伴う発熱37.5℃以上、38.0度以上、38.5度以上)に対するインフルエンザワクチン接種の性・年齢調整HR(95%CI)は、それぞれ1.17(0.57-2.40)、1.51(0.47-4.84)、1.07(0.25-4.50)であった。また、肺炎、入院に対するHRは、それぞれ0.89(0.27-2.90)、0.20(0.06-0.63)を示し、施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種は、シーズン中の入院に対して予防効果を有する可能性が示唆された。

さらに、三重県の小学生440人、中学生493人を対象に、インフルエンザワクチンの接種状況を調査した(2010年9月)。保護者記入用調査票により、2009/10シーズンのインフルエンザワクチン接種状況とインフルエンザ罹患、2010/11シーズンの接種予定、体質、同居家族数、同居家族のインフルエンザワクチン接種状況とインフルエンザ罹患等の情報を収集した。2009/10シーズンのワクチン接種率は季節性55%、新型30%であった。2009/10シーズンにインフルエンザに罹患した者は55%(内訳：季節性5%、新型49%)であり、うち97%は抗インフルエンザ薬の治療を受けていた。2010/11シーズンにワクチン接種を予定している者は496人(64%)であった。2010/11シーズンのワクチン接種行動に関連する因子として、2009/10シーズンのワクチン接種、風邪をひきやすい体質、兄弟姉妹の存在、保護者自身のワクチン接種、

が挙げられた。また、学校でのインフルエンザワクチン接種を希望した保護者は65%を占めた。

⑤ 豊島・鷲尾らは、三重県の高齢者入所施設(全242施設)を対象に、入所者および職員のインフルエンザワクチン接種状況とインフルエンザ罹患状況を調査した(2010年4月)。回答が得られた155施設(回答率69%)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%、看護・介護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。入所者の季節性インフルエンザワクチン接種率が70%以上であった施設は90%、看護・介護職員の接種率が70%以上であった施設は91%であり、入所者と看護・介護職員の接種率の分布は同様であった。一方、入所者の新型ワクチン接種率が70%以上であった施設は73%であったのに対し、看護・介護職員の接種率が70%以上であった施設は62%であり、看護・介護職員の新型ワクチン接種率は低かった($P<0.01$)。看護・介護職員が新型インフルエンザに罹患した施設が多かったことを考慮すると、施設入所高齢者のインフルエンザを予防するには、高齢者をケアする全ての職種に対してインフルエンザワクチン接種を勧める体制が必要であると考えられた。

⑥ 高山・鷲尾らは、北陸地方(石川、富山、福井)の高齢者入所施設(全322施設)を対象に、入所者および職員のインフルエンザワクチン接種状況とインフルエンザ罹患状況を調査した(2010年4月～5月)。回答が得られた215施設(回答率67%)のうち、入所者にインフルエンザ様疾患罹患を認めた施設は17%、新型インフルエンザ罹患を認めた施設は10%であった。入所者の季節性インフルエンザワクチン接種率が90%以上であった施設は87%、看護・介護職員の接種率が90%以上であった施設は81%であった。一方、入所者の新型ワクチン接種率が90%以上であった施設は57%であったのに対し、看護・介護職員の接種率が90%以上であった施設は46%にすぎなかった。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、一部施設負担の施設や全額自己負担の施設と比べると、職員の新型ワクチン接種率90%以上を達成している施設が多かった(59% vs. 38% vs. 27%、 $P<0.005$)。また、職員の季節性ワクチン接種率に関しても同様の傾向があった(89% vs. 72% vs. 71%、 $P<0.005$)。高齢者入所施設における職員のワクチン接種率向上に、ワクチン接種の金銭的補助が関連している可能性が示唆された。

3) 百日咳分科会

① 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の友人2人を対照した多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した(症例対照研究)。2010年12月末時点の登録者68人(症例36、対照32)を解析対象としたところ、DTaPワクチンの百日咳発症に対する性・年齢調整ORは0.17(0.02-1.83)であった。接種回数別では3回以下の不完全接種者のORは0.76、4回の完全接種者のORは0.17であり、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向が認められた。対象者におけるDPTワクチン接種率は非常に高く、ワクチン有効性の統計学的有意差を検出するにはさらなる対象者数の蓄積が必要と考えられた。

② 中野らは、所属施設で経験した百日咳確定診断例10人(男5、女5、平均年齢6歳9ヵ月)について、DPTワクチン接種歴、感染経路や家族内伝播の状況を詳細に検討した。全例とも年齢に相当する標準的な規定回数のDPTワクチン接種を受けており、DPTワクチンの最終接種から平均5年8ヵ月(2年4ヵ月～10年1ヵ月)の時点で百日咳を発症していた。本研究では診断精度の高いLAMP法を用いて病原診断を実施した結果、DPTワクチン接種歴を有する児においても百日咳菌の伝播が起ることを確認した。

③ 原らは、佐賀大学医学部での集団発生事例(2010年4月)において、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した(後向きcohort study)。在籍者671人中636人(95%)から調査票を回収した。流行期間中に連続する咳症状を呈したのは272人(43%)であり、うち58人が医療機関で百日咳の診断を受けていた。WHOの臨床診断基準「14日以上続く咳plus(咳き込み嘔吐、突然連続して起る咳、and/or whoop)」を満たす「可能性例」は82人、上記4症状のうち少なくとも1つ満たす「疑い例」は159人であった。学年別の発症状況は1年生で最も多く、学年が上がるほど少ない傾向が見られた。流行曲線を検討したところ、4月初めより急増し4/19-25をピークに減少した様子が見られ、部活動・集会・球技大会の自粛や実習参加停止、医療機関への受診など保健管理センターによる積極的干渉が功を奏したものと考えられた。入学時に母子手帳のコピーを保健管理センターに提出していた1-2年生(248人分)のデータを用いて、乳幼児期に接種されたDPTワクチンの有効性を検討した。WHOの臨床診断基準に基づく「可能性例」を結果指

標とした場合、4回接種者(vs.4回未満)の相対危険(95%CI)は0.45(0.23-0.91)であり、有効率は55%(9-77%)と推計された。「疑い例」を結果指標とした場合、4回接種者の相対危険は0.68(0.49-0.95)、有効率は32%(5-51%)と推計された。また、「医療機関診断例」に対する4回接種者の相対危険は0.87(0.21-3.53)、有効率13%(−253-79%)であり、統計学的有意性を検出しえなかった。

④ 砂川らは、2010年第27週～第39週(7月5日～10月3日)の3ヵ月間、高知県下全医療機関を対象に百日咳の全数サーベイランスを行った。届け出の基準は、厚労省が定める百日咳の届け出基準に沿うものとした。期間中、高知県下全医療機関から報告された百日咳患者128人のうち、届け出基準に合致した者は55人であった。また、同期間・同地域の小児科定点からの報告数は18人であった。小児科定点からの報告例と全数サーベイランス報告例を比較したところ、年齢、性別には有意差を認めなかった。以上の結果を基に、2009年第27週～第39週における百日咳患者の全数を推計したところ、78.2人(区間推定52.4-346.5)と算出された。なお、全数サーベイランス実施期間中に高知大学にて発生した百日咳集団発生事例に関する症例は小児科定点からは報告されておらず、現行のサーベイランスシステムでは成人集団発生事例を採知できない可能性が示唆された。成人層における百日咳の疾病負荷を正確に把握し、DPTワクチン接種などの介入実施の必要性を迅速に検討するには、より網羅的なサーベイランスシステムの構築が急務と考えられる。

4) 高齢者肺炎分科会

① 鈴木らは、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予防効果を検証するため、多施設共同・症例対照研究を実施した(症例対照研究)。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性、年齢、外来受診日が対応する同一機関受診患者として、1症例につき2対照(呼吸器科1人、呼吸器以外の診療科1人)を選定した。2010年11月末日時点における登録数は、133人(症例47、対照86)であった。肺炎に対するワクチン接種の調整OR(95%CI)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。肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する予防効果は明らかでは

なかったが、症例を肺炎球菌性肺炎に限定した場合、肺炎球菌ワクチン接種の粗OR (95%CI) は0.78 (0.16-3.94) となった。今後、対象者数の蓄積により両ワクチンの有効性を確認する必要がある。

また、2009年10月に肺炎球菌ワクチンのインフルエンザワクチンとの同時接種及び再接種が承認されたことを受け、愛知県内の高齢者入所施設(716施設)を対象に肺炎球菌ワクチンの同時接種・再接種に対する認識と対応などについてアンケート調査を実施した(2010年7月)。回答が得られた392施設(回答率55%)のうち、インフルエンザワクチンとの同時接種が認められたことを認識しているのは45%、再接種を認識している施設は32%であった。「肺炎球菌ワクチン接種者あり」と回答した施設は172施設(44%)であったが、「同時接種者あり」の施設は26施設、「再接種者あり」の施設は14施設にとどまっていた。同時接種を認識している施設では、「肺炎球菌ワクチン接種者あり」と回答した施設が有意に多かった(52% vs. 37%)。肺炎球菌ワクチン接種に関する情報の認知度が、各施設における肺炎球菌ワクチンの同時接種や再接種の積極的な勧奨や接種状況に反映される可能性が示唆された。各自治体は高齢者における本ワクチンの公費助成を検討するとともに、これらの情報を周知徹底する必要がある。

② 鷺尾らは、福岡県大川市内の施設入所高齢者82人(男6、女76、平均年齢86.8歳)を対象に、肺炎球菌ワクチン、季節性インフルエンザワクチン、新型インフルエンザワクチンの効果を調査した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。肺炎球菌ワクチン接種者は28人(34%)、新型インフルエンザワクチン接種者は62人(76%)、季節性インフルエンザワクチン接種者は61人(74%)であった。結果指標は、2009年11月から2010年3月に発生したインフルエンザ様疾患(呼吸器症状を伴う38.0℃以上の発熱)、肺炎、死亡とした。インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効性は明らかではなかった。しかし、肺炎を発症した者は非発症者と比べて、新型ワクチン接種者が少なく(50% vs. 79%, $P<0.05$)、季節性ワクチン接種者が少ない傾向を示した(50% vs. 78%, $P<0.1$)。また、死亡者においても新型ワクチン接種者(44% vs. 80%, $P<0.05$)、季節性ワクチン接種者が少なかった(44% vs. 78%, $P<0.05$)。インフルエンザワクチン接種は、シーズン中の肺炎や死亡に対する予防効果を有する可能性が示唆された。

③ 小島原らは、65歳以上に対するインフルエンザ

ワクチン接種が定期予防接種となった2001年11月の予防接種法改正の前後で、わが国の慢性閉塞性肺疾患(COPD)の死亡率が変化したかどうかを検討した。1995年1月から2009年12月の厚生労働省人口動態統計月報のCOPD死亡者数および同期間の総務省人口推計を分析に用いた。多変量ポアソン回帰分析を行い、予防接種法改正前後のCOPD死亡のリスク比を月別に算出した。分析は65歳未満と65歳以上についてそれぞれ行った。その結果、65歳以上では予防接種法改正の後、1月(リスク比:0.84、95%信頼区間:0.81-0.88)、2月(0.85、0.81-0.89)、3月(0.92、0.88-0.96)にCOPD死亡率が有意に低下した。一方、65歳未満では法改正の前後でCOPD死亡率に有意な変化を認めた月はなかった。予防接種法の改正によりインフルエンザワクチン接種率を向上させることは、インフルエンザシーズンのCOPD死亡率の低下に寄与する可能性が示唆された。

④ 小笹らは、1950-2006年の人口動態統計に基づき、わが国の呼吸器系感染症および呼吸器系疾患の死亡率の変遷を明らかにした。1970年頃までは結核および急性感染症による死亡が主体であったが、それ以後は、高齢者の最終病態としての肺炎や慢性肺疾患が主体となってきた。しかし、インフルエンザに代表される急性感染症による死亡も継続していると考えられた。

5) 費用対効果分科会

星らは、わが国で2009年10月に承認された7価肺炎球菌ワクチンについて、公的予防接種プログラムの効率性を評価した。接種費用は1回1万円で、接種者全員が4回接種を受けると仮定した。岩田ら(2008)、神谷ら(2008)と山中ら(2008)が報告した肺炎球菌性諸疾病の罹患率および予後に各種費用データ(直接医療費)を用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。モデルは1年を1サイクルとし、100サイクルを廻した。2年目以降に発生する費用と救命年の両方とも3%の割引率を適用した。ワクチン効果(菌血症、髄膜炎、肺炎、急性中耳炎の減少効果)は海外の文献から引用した。社会全体の立場から分析した結果、わが国の0歳児を対象とする7価肺炎球菌接種プログラムの1QALYあたりの費用は773万円(集団免疫を考慮しない、生産性損失を含まない場合)または1,054万円(集団免疫を考慮しない、生産性損失を含む場合)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ことが考えられる。

6) 微生物検索・病原診断分科会

① 中田らは、HA遺伝子領域を含むプラスミドDNAを作製することにより、リアルタイムRT-PCR法を改良し、検体中の新型インフルエンザウイルスを定量した。細胞培養法によるウイルス分離結果およびイムノクロマト迅速診断キットによる検査結果を、定量したウイルスコピー数と比較したところ、ウイルスが分離された検体および迅速診断キットで陽性であった検体では、有意にウイルス量が多かった($P<0.0001$, $P=0.003$)。一方、患者情報(性別、年齢、来院時体温、最高体温、発熱から受診までの時間)と検体中のウイルスコピー数との関連は明らかではなかった。新型インフルエンザウイルスにおいても、季節性インフルエンザの場合と同様に、上気道粘膜上に存在するウイルス量と病態の関係は希薄であると考えられた。

② 加瀬らは、2009年5月22日～9月18日に新型インフルエンザ疑いで搬入された上気道由来検体1,456検体のうち、新型インフルエンザウイルスが検出されなかった334検体(23%)について、その他の呼吸器系ウイルスの検出を試みた。その結果、A型インフルエンザ35検体、ライノウイルス/エンテロウイルス44検体、パラインフルエンザウイルス13検体、ヒトメタニューモウイルス18検体、RSウイルス11検体、アデノウイルス2検体、が陽性となった。2種以上のウイルスの重複感染例を認めたのは5検体であった。以上より、①インフルエンザ様疾患は様々な原因ウイルスによって起こること、②臨床的に季節性を有する疾患であっても、病原体のサーベイランスに関しては季節性にとらわれることなく検索する必要性があることが示唆された。

7) 指針等作成分科会

① 入江らは、主に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資料作成を進めている。本研究班で過去に実施したインフルエンザワクチン免疫原性研究データに加え、国内外の先行研究を系統的に検討している。HI抗体価を検討した先行研究1,416件のうち3歳未満の乳幼児を対象としたもの160件と限られており、そのほとんどで年齢階級ごとの免疫原性は評価されていない。臨床現場で活用できる資料の作成は、乳幼児に対する国内規定量を検討する上での論拠となろう。

② 小島原らは、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)

の勧告「肺炎球菌感染症の予防(MMWR; 58: RR-8)」を和訳し、米国における再接種を含めた肺炎球菌ワクチンの接種指針を検討した。また、コ克蘭の肺炎球菌ワクチンの有効性に関するレビューを和訳し、現状で得られるエビデンスを再評価した。その結果、高齢者に対する肺炎球菌ワクチン接種は、肺炎球菌性肺炎に対するリスクを低下させるが、全肺炎(院内肺炎を除く、全ての原因菌による肺炎)や全死亡に対する有効性は明らかでなかった。一方、75歳以上では全肺炎に対する予防効果を認めた。以上を踏まえ、わが国の臨床医家向けの「高齢者に対する23価肺炎球菌ワクチンの接種指針(案)」を取りまとめた。本指針は、わが国の肺炎球菌ワクチン接種指針を検討する際の一助となろう。

③ 星らは、昨年度に和訳したWHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes(2008)の指針に基づき、わが国における乳幼児および小中学生、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焦点をしぼり、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 鷺尾らは、呼吸器感染症の予防因子とリスク因子に関する資料作成のため、肺炎の関連因子についての系統的レビューを行った。候補論文2,269編の抄録レビューおよび文献レビューをもとに、最終的に76編を採択し、「肺炎の罹患」「肺炎による入院」「肺炎による死亡」のリスク因子・予防因子について、年齢層(小児・青少年、成人、高齢者)別にまとめた。「肺炎の罹患」に関連する因子として、年齢層に拘わらず報告されているリスク因子は、社会経済学的状況が低い、低体重、喫煙(小児では受動喫煙)、呼吸器疾患の既往、ステロイド投与、胃酸抑制剤の投与、であった。「肺炎による入院」に対する関連因子としては、いずれの年齢層についても「肺炎の罹患」を結果指標とした場合とほぼ同様の結果が報告されていた。「肺炎による死亡」に関連する因子としては、小児・青少年および成人では低体重、成人・高齢者では、喫煙、心疾患・糖尿病・腎障害などの疾患の既往・併存がリスク因子として報告されていた。一方、予防因子としては、スタチン投与が報告されていた。本検討結果は、肺炎のハイリスク者を特定し、効果的な予防対策に繋げるための基礎資料になり得る。また、本検討で特定した関連因子は、今後、肺炎に

関する疫学研究の実施にあたり、交絡因子として考慮すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

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

高齢者肺炎研究グループ

研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市緑保健所）
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者：小島原典子（東京女子医科大学衛生学公衆衛生学講座）
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）
研究分担者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科・医学部）
研究分担者：池松 秀之（原土井病院臨床研究部）
研究協力者：菅 榮（かいせい病院）
研究協力者：山本 俊信（春日井市民病院呼吸器科）
研究協力者：太田 千晴（旭労災病院呼吸器科）
研究協力者：山本 和英（かずクリニック）
研究協力者：中西 洋一（九州大学大学院医学研究院）
研究協力者：藤澤 伸光（聖マリア病院呼吸器科）
研究協力者：田代 英樹（聖マリア病院循環器内科）
共同研究者：清水 義久（聖マリア病院呼吸器科）
共同研究者：藤本 典子（聖マリア病院呼吸器科）
共同研究者：米嶋 康臣（聖マリア病院呼吸器科）
研究協力者：福田 賢治（聖マリア病院脳血管内科）
共同研究者：武富 正彦（道海クリニック）
研究協力者：野上 裕子（国立病院機構福岡病院呼吸器科）
共同研究者：岩永 知秋（国立病院機構福岡病院）
研究協力者：高野 浩一（西福岡病院呼吸器科）
研究協力者：利根川 賢（名古屋市立東部医療センター東市民病院）
研究協力者：今井誠一郎（京都大学医学部附属病院呼吸器内科）
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

我々は、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を明らかにするため、2009年9月に症例対照研究を開始した（継続中）。一方、2009/2010シーズンは、新型インフルエンザの全国的な流行が起こったため、2種類（季節性・新型）のインフルエンザワクチン接種が施行された。そこで、2種類（季節性・新型）のインフルエンザワクチンの肺炎予防効果を明らかにするために、実施中の症例対照研究から新型インフルエンザ流行期間中の登録者を抽出して検討した。

デザインは、症例対照研究。症例は、新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と同一機関を受診した患者のうち、各症例と性、年齢（5歳階級）、外来受診日（症例確認後で直近）が対応する他疾患患者と定義し、1症例に対し2対照を選定した。医師記入用調査票と患者記入用調査票により、患者背景、2種類（季節性・新型）のインフルエンザワクチン接種状況、肺炎球菌ワクチン接種状況、生活

習慣、ADL等の情報を収集した。解析は、Conditional logistic modelを用いて、肺炎に対するインフルエンザワクチン(季節性・新型)のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を計算した。また、インフルエンザワクチン(季節性・新型)接種パターンを4群(A群：両方非接種、B群：季節性のみ接種、C群：新型のみ接種、D群：両方接種)にカテゴリー化し、A群をリファレンスとして、B、C、D群のORを計算した。

2009年9月から2010年2月まで(新型インフルエンザ流行期間)に症例25人、対照43人の登録があった。季節性ワクチン、新型ワクチン接種は、肺炎に対するORが1未満を示した(季節性：OR=0.35, 95%CI=0.10-1.25、新型：0.26, 0.06-1.17)。インフルエンザワクチン(季節性・新型)接種パターンで計算したORは、A群をリファレンスとすると、B群は0.71(0.13-3.73)、C群は0.80(0.04-15.9)、D群は0.18(0.03-1.05)となり、D群では境界域の有意差を示した。

以上、65歳以上の高齢者では、季節性と新型インフルエンザワクチンの両方接種が、新型インフルエンザ流行期間における肺炎を予防したことが示唆された。

A. 研究目的

肺炎は、本邦における死因の第4位を占めており、年齢階級別の死亡率でみると、高齢者で高く、特に80歳以上では高率を示す¹⁾。わが国は、世界でも類を見ないスピードで高齢社会を迎えているため、肺炎の予防は重要な課題となっている。

地域在住高齢者における調査では、インフルエンザワクチンは、肺炎やインフルエンザによる入院を30~70%予防するとの報告²⁻⁴⁾が米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告⁵⁾に引用されている。本邦では、高齢者を対象として、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果を検討した研究は少ない。そこで、高齢者におけ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を明らかにするために2009年9月に症例対照研究を開始した。

一方、わが国では2009年5月に新型インフルエンザが発生し、9月からは全国的な流行となった⁶⁾。そのため、2009/2010シーズンは2種類(季節性・新型)のインフルエンザワクチンが接種されることとなった。そこで、新型インフルエンザワクチンの肺炎予防効果を明らかにするために実施中の症例対照研究から新型インフルエンザ流行期間中の登録者を抽出して検討した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究。

2. 対象

(1) 症例：協力医療機関において、医師により新たに肺炎と診断された65歳以上の患者。除外基準は、誤嚥性肺炎と考えられる者、悪性腫瘍を有する者、

経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

(2) 対照：症例と同一機関を受診した患者。1症例に対し、2対照(呼吸器科1例、呼吸器以外の診療科1例)を選定。Matching conditionsは、性、年齢(5歳階級)、外来受診日(症例確認後で直近)とする。除外基準は、悪性腫瘍を有する者、経口ステロイドあるいは免疫抑制剤で治療中の者、摘脾の既往を有する者。

3. 情報収集

(1) 医師記入用調査票

① 患者背景(症例と対照)

- ・生年月、年齢、性別、登録機関、診療科、紹介の有無。
- ・呼吸器疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他のCOPD、肺線維症、気管支喘息、結核後遺症など)。
- ・血液検査(総タンパク、血清アルブミン、ヘモグロビン)。

② 肺炎に関する疾患情報(症例のみ)

- ・確定診断日、肺炎の診断に関連する項目(発熱、咳嗽、喀痰、胸部X線所見、白血球数、CRP)。
- ・病原診断に関する検査結果(インフルエンザ迅速診断、肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰グラム染色、喀痰・血液培養での肺炎球菌の検出)。

(2) 患者記入用調査票

- ・記入日、年齢。
- ・入所、入院、在宅の状況、6歳未満の同居家族の有無。
- ・ADL(「一日中ベッド上で過ごす」から「身のまわりのことは、ほぼひとりでできる」まで8段階)。
- ・基礎疾患の保有状況(高血圧、脂質異常症、心臓病、