

表5. ワクチン接種後48時間以内の副反応

副反応	1回接種後(N=108)		2回接種後(N=103)	
	n	( % )	n	( % )
<b>全身反応</b>				
いずれか一つ以上	18	( 17 )	7	( 7 )
発熱	0	( 0 )	0	( 0 )
全身倦怠感	11	( 10 )	2	( 2 )
筋肉痛・関節痛	1	( 1 )	4	( 4 )
頭痛	9	( 8 )	3	( 3 )
発疹	1	( 1 )	0	( 0 )
<b>局所反応</b>				
いずれか一つ以上	39	( 36 )	35	( 34 )
発咳	15	( 14 )	11	( 11 )
腫脹	19	( 18 )	10	( 10 )
硬結	9	( 8 )	8	( 8 )
掻痒	14	( 13 )	13	( 13 )
疼痛	20	( 19 )	15	( 15 )
<b>医療機関受診</b>	0	( 0 )	0	( 0 )

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）  
分担研究報告書

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)

研究協力者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究協力者：杉浦 至郎（豊橋市民病院小児科）

研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）

研究協力者：七種 朋子（久留米大学医療センター小児科）

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医療センター小児科）

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学）

共同研究者：大部 敬三（聖マリア病院小児科）

共同研究者：圀府寺 美（中野こども病院）

### 研究要旨

本邦における、パンデミックインフルエンザ感染による小児入院症例の臨床特性を記述することを目的とした。対象は、2009年8月1日から2010年3月31日の間に、検査確定インフルエンザA感染にて5つの調査医療機関小児科に入院した16歳未満の小児である。調査施設を、少なくとも1例に対して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、各グループの入院症例を提示した。

総計515例(Group A 197例、Group B 318例)が解析対象となった。年齢の中央値は6.3歳(範囲0-15歳)であった。対象者の38%(Group A)または44%(Group B)が基礎疾患を有していた。死亡症例はなく、16例(Group Aの8%)がICU管理を要した。対象者の96%または92%がノイラミニダーゼ阻害薬を服用しており、そのうち92%または95%が発症から48時間以内に服用を開始していた。また対象者のうち、およそ80%が発症から48時間以内に入院していた。ノイラミニダーゼ阻害薬の服用頻度が高いこと、服用開始が早いこと、入院のタイミングが早いことを含めた、日本における医療へのアクセスの良さが、パンデミックインフルエンザによる死亡者数が少なかったことやICU管理を要する重篤な疾患の頻度が低かったことに貢献した可能性が示唆された。

### A. 研究目的

昨シーズン、2009 A(H1N1)パンデミックインフルエンザが流行し、世界的に大きな疾病負担をもたらした。これまでに諸外国から報告された入院症例レビューによると、2009 A(H1N1)パンデミックインフルエンザによる死亡率や重篤な疾患の頻度は、季節性インフルエンザによるものと比べ、大きく異なるものではなかった<sup>1,2)</sup>。しかし、本邦において2009/10インフルエンザシーズンに厚生労働省に報告されたインフルエンザによる死亡症例数は202例と少なかった(2009年8月25日、厚生労働省)。従って、本邦におけるパンデミックインフルエンザによる入院症例の特性は、諸外国におけるものとは異なる可

能性が示唆される。また、入院患者のうち、小児が占めた割合が高かったことが指摘されている<sup>3)</sup>。本邦におけるパンデミックインフルエンザ感染による小児入院症例の臨床特性を記述することを目的に本研究を実施した。

### B. 研究方法

大阪府(1施設)・福岡県(3施設)・愛知県(1施設)の病院小児科5施設に、検査確定インフルエンザA感染(迅速診断キットまたはPCRによる検査)にて入院した、16歳未満の小児を対象とした。2009年8月1日から2010年3月31日に入院した症例の、背景特性・基礎疾患・入院の主因・臨床診断・入院期間・発症か

ら入院までの経過時間・臨床診断・治療内容・発症から抗ウイルス療法開始までの経過時間・転帰について、医師記入調査票を用いて調査した。

調査施設を少なくとも1例に対して集中治療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、結果を提示した。

(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。後方視的調査であり、施設間での個人情報の伝達は行わないこととし、対象者からのインフォームドコンセントは取得はしていない。

## C. 研究結果

### 1. 対象者の特性(図1, 図2, 表1)

総計515例(Group A 197例、Group B 318例)を解析対象とした。2009年10月と11月に入院数のピークを認めた(図1)。年齢の中央値は6.3歳(範囲0~15)であり、4歳から6歳が対象者のおよそ3分の1を占めた(図2)。表1に対象者の背景と臨床特性を示す。およそ3分の2が男性であった。1つ以上の基礎疾患を有していた者は、Group Aで38%、Group Bで44%であった。喘息が基礎疾患として最多であり(それぞれ19%、20%)、次にけいれん及びてんかんが多かった(それぞれ12%、20%)。

入院の主因として最多であったのは呼吸器系合併症であり(それぞれ58%、43%)、神経系合併症を主因とした者はGroup Aの21%、Group Bの32%であった。その両者を主因としていた者はそれぞれ11%、1%であった。最も頻度の高かった呼吸器系合併症は肺炎、次いで喘息であり、6例に気胸または縦隔気腫、1例にARDSを認めた。最も頻度の高かった神経系合併症はけいれんであり、異常行動はそれに近い頻度であった。脳症を4例に認めた(表1)。

Group Aの57%、Group Bの61%の対象者が発症から24時間以内に入院しており、80%または79%が48時間以内に入院していた(表1)。

### 2. 治療内容(表2, 表3)

96%または92%の対象者がノイラミニダーゼ阻害薬を服用していた。その多くはオセルタミビルであった。4人が麻黄湯を服用していた(表2)。ノイラミニダーゼ阻害薬を服用していた者のうち、75%または81%が発症から24時間以内に服用を開始し、92%

または95%が48時間以内に服用を開始していた(表3)。

抗菌薬、全身性ステロイド、酸素吸入を受けた対象者の割合がGroup AとBで大きく異なりったことと、ICU管理や呼吸管理を要した割合への影響を考慮し、Group別に結果を提示した。

入院期間の中央値はGroup Aで5日(1-77日)、Group Bで6日(1-19日)であった。Group Aの16例(8%)がICU管理、5例(3%)が人工呼吸管理を受けていた(表2)。死亡症例はなく、後遺症を1例に認めた。基礎疾患のない6歳女児で、対麻痺・膀胱直腸障害を含めた後遺症であった。疾病増悪による転院はなかった。

### 3. ICU管理のリスクファクター(表4)

Group Aの入院患者を対象として、ロジスティック回帰モデルを用いて、ICU管理に対する患者特性のオッズ比を算出した(表4)。けいれん及びてんかんを含む、神経筋疾患を基礎疾患として有する者では調整前オッズ比4.34(95%CI:1.44-13.12)、調整後オッズ比4.64(1.41-15.29)と統計学的に有意なオッズ比の上昇を認めた。基礎疾患としての喘息、発症後48時間以内のノイラミニダーゼ阻害薬服用開始はICU管理との有意な関連を認めなかった。

## D. 考察

国立感染症研究所からのデータによれば、本研究の実施期間中に本邦で検出されたA型インフルエンザウイルスのほとんどが2009 A(H1N1)パンデミック株であった。よって本研究における入院患者特性の記述は、2009 A(H1N1)パンデミックインフルエンザによる疾病負担を反映しているものと考えられる。

本研究結果には、諸外国からのパンデミックインフルエンザによる小児入院患者調査と多くの類似点が認められた(多くの入院が呼吸器または神経系合併症によるものであったこと、年齢分布、基礎疾患を有する者の割合、脳症患者は少なかったこと、など)。しかし、本研究結果は以下に記述する、いくつかの特徴的な結果を含んでいる。

まず、我々の調査では、先行研究と比べて対象者数は少ないものではなかったが、死亡症例を認めなかった。加えて、ICU管理や人工呼吸管理を要した者の割合が小さかった。

また、ノイラミニダーゼ阻害薬を服用していた者の割合が非常に高く、服用開始が早かったこと、さらに入院のタイミングが早かったことも特徴的であった。

加えて、けいれん及びてんかんを含む神経筋疾患がICU管理を要するリスクファクターと考えられたこと、さらに異常行動の診断を受けた患者の割合が高かったことも特徴的な結果として挙げられる。

本研究では、発症早期からのノイラミニダーゼ阻害薬服用は、ICU管理に対して有意な予防効果を示さなかった。しかし、①対象者のうち、かなり大きな割合が早期からの治療を受けていた。②重症な患者では、よりノイラミニダーゼ阻害剤を処方され易い、などの影響が考えられる。これまでに多くの研究が、ノイラミニダーゼ阻害薬の服用により、パンデミックインフルエンザまたは季節性インフルエンザによるリスクを減じることができることを示している。本研究において示された、ノイラミニダーゼ阻害薬の服用頻度が高かったこと、服用開始が早かったこと、入院のタイミングが早かったことを含めた、日本における医療へのアクセスの良さが、パンデミックインフルエンザによる死亡者数が少なかったことやICU管理を要する重篤な疾患の頻度が低かったことに貢献した可能性が示唆される。

本研究の限界点としては、population based studyではなく、調査施設の選択によるバイアスが生じている可能性が挙げられる。特にICU管理・人工呼吸管理を要した者の割合に影響している可能性を否定できないため、結果を2つの病院群別に提示した。また、結果から日本における小児の入院率を推定することはできず、他国からの報告と比較する場合に、入院やICU管理実施を判断する際の基準が異なる可能性があることを考慮しなければならない。

## E. 結論

ノイラミニダーゼ阻害薬の服用頻度が高かったこと、服用開始が早かったこと、入院のタイミングが早かったことを含めた、日本における医療へのアクセスの良さが、パンデミックインフルエンザによる死亡者数が少なかったことやICU管理を要する重篤な疾患の頻度が低かったことに貢献した可能性が示唆された。

## 参考文献

- 1) Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45-55.
- 2) Bettinger JA, SauvéLJ, Scheifele DW, et al. Pandemic influenza in Canadian children: a summary of hospitalized

pediatric cases. *Vaccine* 2010;28:3180-84.

- 3) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・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



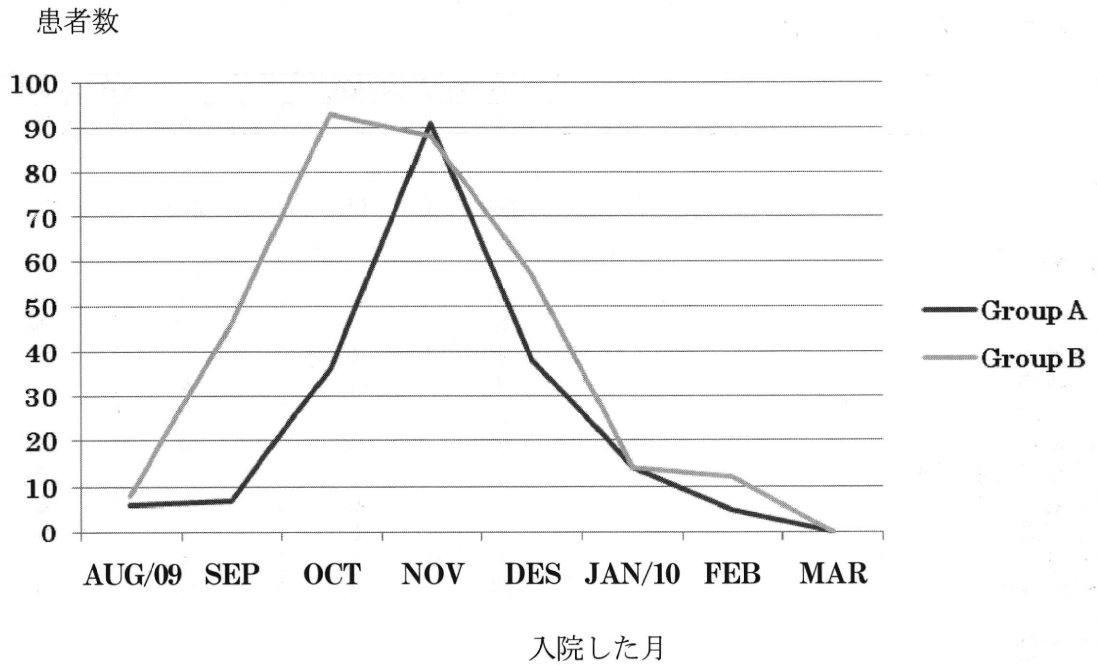


図1. Group ごとの月別入院患者数

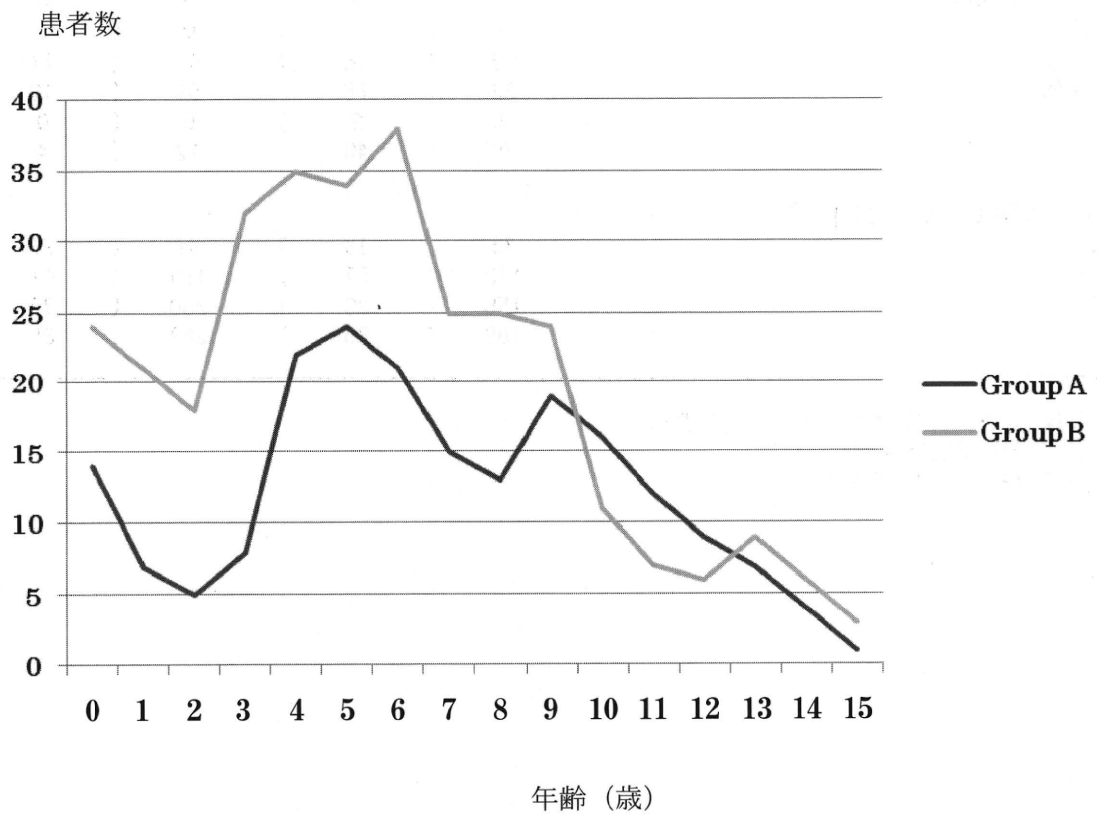


図2. Group ごとの患者年齢分布

表1. 対象者の背景・臨床特性

	Group A (N=197)		Group B (N=318)	
	n	( % )	n	( % )
<b>性別</b>				
男性	129	( 65 )	202	( 64 )
<b>基礎疾患</b>				
あり	75	( 38 )	141	( 44 )
喘息	38	( 19 )	63	( 20 )
慢性肺疾患	1	( 1 )	0	( 0 )
慢性心疾患	7	( 4 )	4	( 1 )
慢性腎臓病	5	( 3 )	5	( 2 )
けいれん及びてんかん	24	( 12 )	65	( 20 )
その他の神経筋疾患	6	( 3 )	5	( 2 )
血液疾患	0	( 0 )	1	( 0 )
代謝性疾患	0	( 0 )	1	( 0 )
悪性疾患	1	( 1 )	0	( 0 )
その他の疾患	12	( 6 )	13	( 4 )
<b>入院の主因</b>				
呼吸器系合併症	114	( 58 )	137	( 43 )
神経系合併症	42	( 21 )	102	( 32 )
上記両合併症	21	( 11 )	3	( 1 )
その他*	20	( 10 )	76	( 24 )
<b>診断</b>				
肺炎	109	( 55 )	117	( 37 )
喘息発作	56	( 28 )	42	( 13 )
気胸または縦隔気腫	6	( 3 )	0	( 0 )
ARDS**	1	( 1 )	0	( 0 )
けいれん	32	( 16 )	67	( 21 )
異常行動	32	( 16 )	51	( 16 )
脳症	4	( 2 )	0	( 0 )
脱水	78	( 40 )	12	( 4 )
<b>発症から入院までの経過時間***</b>				
<12hrs	35	( 18 )	87	( 27 )
<24hrs	113	( 57 )	195	( 61 )
<48hrs	158	( 80 )	250	( 79 )
<72hrs	169	( 86 )	269	( 85 )

\* 高体温、脱水、保護者の不安などを含む

\*\* 急性呼吸窮迫症候群

\*\*\* 累積数と累積割合を提示

表2. 治療内容と転帰

	Group A (N=197)		Group B (N=318)	
	n	( % )	n	( % )
抗ウイルス療法				
オセルタミビル	130	( 66 )	244	( 77 )
ザナミビル	44	( 22 )	36	( 11 )
上記両者	15	( 8 )	12	( 4 )
麻黄湯	0	( 0 )	4	( 1 )
なし	8	( 4 )	22	( 7 )
抗菌薬	136	( 69 )	68	( 21 )
全身ステロイド療法	94	( 48 )	33	( 11 )
酸素投与	121	( 61 )	62	( 20 )
ICU管理	16	( 8 )	0	( 0 )
人工呼吸管理	5	( 3 )	0	( 0 )
転帰				
軽快	191	( 97 )	310	( 97 )
転院*	5	( 3 )	8	( 3 )
後遺症あり	1	( 1 )	0	( 0 )
死亡	0	( 0 )	0	( 0 )

\* 疾病増悪による転院なし

表3. 発症からノイラミニダーゼ阻害剤服用開始までの経過時間

	Group A (N=189)		Group B (N=291*)	
	n	( % )	n	( % )
<24hrs	141	( 75 )	237	( 81 )
<48hrs	173	( 92 )	277	( 95 )

累積数と累積割合を提示

\* 1例からは時間に関する情報を得られず

表4. ICU管理に対するリスクファクター

	ICU患者(N=16)		非ICU患者(N=181)		単変量		多変量	
	n	(%)	n	(%)	オッズ比	(95% CI)	オッズ比	(95% CI)
性別								
男性	12	(75)	117	(65)	1.00		1.00	
女性	4	(25)	64	(35)	0.61	(0.19-1.97)	0.67	(0.20-2.29)
年齢(歳)								
<3	4	(25)	22	(12)	1.00		1.00	
3-5	4	(25)	65	(36)	0.44	(0.10-1.92)	0.37	(0.08-1.79)
6-11	5	(31)	106	(59)	0.30	(0.08-1.22)	0.25	(0.06-1.15)
12-	3	(19)	22	(12)	0.92	(0.18-4.64)	0.79	(0.14-4.59)
基礎疾患								
あり	8	(50)	67	(37)	1.70	(0.61-4.74)	0.310	(0.04-2.90)
喘息	1	(6)	37	(20)	0.26	(0.03-2.03)	0.198	(0.04-15.29)
神経筋疾患*	6	(38)	22	(12)	4.34	(1.44-13.12)	0.009	(0.14-11.33)
その他の疾患	1	(6)	11	(6)	1.03	(0.12-8.53)	0.978	(0.04-15.29)
48時間以内のノイラミニダーゼ阻害剤服用開始	14	(88)	159	(88)	0.97	(0.21-4.55)	0.967	(0.20-6.20)

\* けいれん及びびてかんを含む

## 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

共同研究者：出口 晃史（介護老人保健施設幸成園施設長）

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）

研究協力者：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）

### 研究要旨

近年、インフルエンザワクチン接種の重要性が広く認知され、また自治体によって接種費用の助成が受けられることなどから、高齢者をはじめとしてワクチンの接種率が上昇している。特に、高齢者施設においては、閉鎖的で密接な集団生活が行われており、インフルエンザウイルスの集団感染の危険性が極めて高く、ワクチン接種は予防の要である。しかし、高齢者は若年健康成人に比べ、ワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。そこで、2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズンにわたり、大阪市内の高齢者施設の入所者と同職員を対象にインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するための前向きコホート研究を計画した。

2009/10シーズンは、入所者73名、職員46名に新型インフルエンザワクチンの接種を行い、接種前と接種後3週間、およびシーズン終了後の採取血液のHI抗体価を測定した。結果、同シーズンにおいて、入所者のインフルエンザ感染は認められなかった。接種前後の幾何平均抗体価は、入所者、職員とも有意な上昇を認めた。しかし、シーズン後の抗体価は、入所者、職員とも有意な低下を示した。

### A. 研究目的

施設入所高齢者は、インフルエンザワクチンの接種勧告の対象<sup>1)</sup>であるが、若年健康成人に比べワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。そこで、施設入所高齢者におけるインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討することを主な目的とした。

### B. 研究方法

調査は前向きコホート研究とし、大阪市内の介護老人保健施設の入所者78名と同職員46名を対象とした。対象者には10月下旬から11月にかけて、季節性インフルエンザワクチンHA（デンカ生研Lot.388-B）と新型インフルエンザワクチン（阪大微研Lot.HPO1A）の接種を行い、接種前と接種4週後（新型は接種3週後）、およびシーズン終了後に採血を行う。また、副反応調査として、研究班で作成した共通の副反応調査票を用いて、接種後24時間の眼呼吸器症候群（結膜充血、顔面腫脹、咳嗽、喘鳴、胸部拘扼感、呼吸困難、嚔

下困難、嘔声、咽頭痛）、接種後48時間の全身反応（37.0度以上の発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹）と局所反応（接種部位の発赤、腫脹、硬結、搔痒感、疼痛）を調査した。さらに、発病調査として、診療録からシーズン中の日々の最高体温と呼吸器症状、肺炎や入院、死亡について情報収集を行う。また、シーズン中に38.0度以上を呈したのものには、インフルエンザ迅速診断とウイルス分離のための検体採取を行う。これらを2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズン行う予定である。

（倫理面への配慮）

本研究の実施について、大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得た。調査協力者に研究に関する説明書を提示、説明し、同意を得た上で実施した。

### C. 研究結果

2009/10シーズンは、同意が得られた入所者73名（男性19%、平均年齢80.0歳、平均介護度3.7）、職員46名（男性24%、平均年齢38.4歳）に新型インフルエン

ザワクチンの接種を行った。そして、接種前と接種後3週間、およびシーズン終了後の血液採取を行い、HI抗体価を測定した。

2009/10シーズンのインフルエンザ感染者は、入所者0名(迅速診断、咽頭swbPCRとも陰性)、職員4名(S2/S1 $\geq$ 4、内1名は迅速診断も陽性)であった。接種前後の幾何平均抗体価は、入所者、職員とも有意な上昇を認め、増加率も2.5倍を超えていた(表1)。また、入所者、職員とも接種後の抗体陽転率は40%を超え、保有率も70%を超えていた(表2)。これらは、インフルエンザの有効性を評価する国際基準(EMEA、FDA)を満たしていた。しかし、接種後からシーズン後(接種4ヶ月後)の幾何平均抗体価については、入所者、職員とも有意な低下を認め(表1)、保有率も低下していた(表2)。

#### D. 考察

インフルエンザウイルスの集団感染の危険性が高い高齢者施設では、ワクチン接種は高率に行われるようになってきた。しかし、高齢者は若年健康成人に比べ、ワクチンに対する免疫応答が低下し、免疫の持続時間が短い可能性がある。インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するため、この前向きコホート研究を計画した。

今回、新型インフルエンザワクチン接種による免疫応答で良好な結果を得たことは、ワクチン接種が有効であることがあらためて確認されたこととなった。しかし、免疫の持続が短時間であるという結果が出たことは、新型インフルエンザの出現などで、流行期間が長期化する傾向を示す中、接種回数の見直しや、免疫効果を持続させるようなadjuvantの添加などを検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

施設入所高齢者のインフルエンザワクチンの有効性、免疫原性と安全性を検討するため、2009/10から2011/12シーズンまでの3シーズンにかけて、前向きコホート研究を計画、進行中である。

2009/10シーズンの入所者のインフルエンザ感染は認められなかった。同シーズンにおいて、新型インフルエンザワクチン接種による抗体応答は良好であり、インフルエンザの有効性を評価する国際基準(EMEA、FDA)を満たしていた。しかし、新型ワクチン抗体価は、シーズン後(接種4ヶ月後)の時点で、入所者、職員とも有意な低下を示した。

#### 文献

- 1) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP),2009,CDC

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

表1. 幾何平均抗体価および上昇倍数(S2/S1 $\geq$ 4を除く)

	幾何平均抗体価				上昇倍数*			
	接種前	接種後	シーズン後	S1/S0	S2/S0	S2/S1	S2/S0	S2/S1
入所者	12	63	38	5.4 (P<0.001)	3.5 (P<0.001)	0.6 (P<0.001)	3.5 (P<0.001)	0.6 (P<0.001)
従業員	9	60	31	6.5 (P=0.289)	3.2 (P=0.885)	0.5 (P=0.088)	3.2 (P<0.001)	0.5 (P<0.001)
P value*	(P=0.095)	(P=0.540)	(P=0.243)	(P=0.289)	(P=0.885)	(P=0.088)	(P=0.885)	(P=0.088)

接種後 (S1): 入所者 72、従業員 46

シーズン後 (S2): 入所者 68、従業員 41 (S2/S1 $\geq$ 4を除く)

\*Wilcoxon signed rank test for intra-category, Wilcoxon rank sum test for inter-category

表2. 抗体保有率および陽転率(S2/S1 $\geq$ 4を除く)

	保有率		接種後		シーズン後		陽転率	
	接種前	接種後	接種後	シーズン後	接種後	シーズン後	接種後	シーズン後
	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )	n/N ( % : 95%CI )
入所者	13/73 ( 18 : 9-27 )	54/72 ( 75 : 65-85 )	41/68 ( 60 : 49-72 )	41/68 ( 60 : 49-72 )	45/73 ( 62 : 50-73 )	45/73 ( 62 : 50-73 )	45/73 ( 62 : 50-73 )	45/73 ( 62 : 50-73 )
従業員	6/46 ( 13 : 3-23 )	35/46 ( 76 : 64-88 )	19/41 ( 46 : 31-62 )	19/41 ( 46 : 31-62 )	30/46 ( 65 : 51-79 )	30/46 ( 65 : 51-79 )	30/46 ( 65 : 51-79 )	30/46 ( 65 : 51-79 )
P value*	(P=0.490)	(P=0.894)	(P=0.894)	(P=0.156)	(P=0.694)	(P=0.694)	(P=0.694)	(P=0.694)

\*  $\chi^2$  test

\*\* McNemer test (接種後 vs シーズン後)

## 2009年新型インフルエンザAH1N1pdm感染者の血清学的追跡

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：菅野 恒治（菅野小児科医院（盛岡市））  
研究協力者：森川佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）  
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）  
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

2009年9月末、新型インフルエンザウイルスAH1N1pdmの感染が認められた児童養護施設（盛岡市）の入所者を対象に、約1年間にわたり血清学的に追跡した。採血を実施した時期は、I：流行前2009年1月（2008/09シーズン季節性ワクチン接種後）、II：施設内流行約1カ月後 2009年10月、III：同約3カ月後 2010年1月、IV：同約1年後 2010年8月の4回である。1) 児童養護施設入所者、幼、小、中、高校生約30名強を観察した結果、臨床的に発熱を主症とする発症者は80%強であった。2) 発症者は感染約1カ月後に新型インフルエンザウイルスAH1N1pdm A/California/7/2009株に対し血清学的に有意な抗体上昇を示した。そのHI抗体の幾何平均価（GMT）は1：110であった。3) 発症者での約3カ月後のGMTは 1：164に達し、約1年後の2009/2010シーズン直前にも、この高い値は維持されていた。4) 高校生を中心とする無症状者でも血清学的に大多数が有意な抗体上昇を示し、不顕性感染があったと推察される。5) 2010年8月（IV）には施設職員（23～74才）14名についても採血を実施し、同株に対する抗体を測定した。発症歴はないが抗体をもつものが多数おり、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る。6) 新型インフルエンザウイルスAH1N1pdm 型の罹患者は比較的低年齢層に集中し、加齢とともに低下していたと報告されている。<sup>1,2)</sup> この要因の一端を探るため、児童施設入所者と同職員や医療関係者の2010年8月（IV）採血血清について、過去のインフルエンザAH1N1型に対する抗体を同時測定し、交差免疫応答を比較した。職員や医療関係者では過去のインフルエンザAH1N1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。

### A. 研究目的

2009年4月メキシコに始まった新型インフルエンザAH1N1pdm罹患は、短時間に世界中に感染拡大した。様々な過去のインフルエンザ研究経過から、このウイルスによる初感染者の免疫応答を追跡することは、今後、ワクチン獲得免疫に及ぼす影響等の基礎資料になると考えられる。

今まで、当研究班の一連として、児童養護施設の入所者を対象に季節性ワクチンの免疫応答を検討してきた。本年度も季節性ワクチンの接種スケジュー

ルを計画していたが、接種直前の2009年9月末に新型インフルエンザウイルスAH1N1pdmの罹患者が発生した。そこで、当施設において新型ウイルス感染を中心に約1年にわたり血清学的追跡を行うことを目的とした。得られた結果は感染により獲得した抗体が、今後のワクチン接種による免疫応答に及ぼす影響などを検討する資料とする。

### B. 研究方法

1. 抗体測定材料：盛岡市の「S」児童養護施設にお



いて、2008/09、2009/10シーズン、当研究班によるインフルエンザワクチン接種試験により採取された保存血清、新型コロナウイルス感染後約1年の免疫状態を追跡するため、2010年8月に採取した血清を測定用検体に供した。

2. HI抗体測定法：1) RDE(デンカ生研)処理によるインヒビター除去、および血球吸収処理を行い、以下の反応に供した。2) HA、HI 反応：測定用に用いたHA抗原は新型ワクチン株として採用されたA/California/7/2009(H1N1pdm)株 試験研究用試薬(デンカ生研)である。その他、一部AH1N1型A/USSR/92/77、A/FM/1/47株を測定抗原に用いた。反応にはヒトO型赤血球を使用し、測定は定法に従った。<sup>3)</sup>

(倫理的配慮)

本研究は大阪市立大学大学院医学研究科・倫理委員会の承諾のもと、研究班により採取された被検血清についての測定である。

### C. 結果

1. 対象集団の構成：2009年10月における当該児童養護施設に入所する児童と職員の構成、および今回の発症者数を表1に示す。児童では、80%強に発症(主に発熱)が認められた。特に、高校生に比べて、小、中学生に感染拡大したことが示唆された。

2. 施設内発症者の発生状況を図1に示す。9月27日に初発が認められ、以後、1週間で施設内に感染拡大を認めた。

3. 各採血時期における発症者のHI抗体の幾何平均価を図2に示す。対象は発症した幼児2名、小学生10名、中学生11名、高校生4名である。その価は2009年1月採取検体では、大多数が1:<10であった。小学生では感染1カ月後で1:122(40-360)、3カ月後では1:181(40-640)、約1年後1:221(80-360)の価となり、中学生では感染1カ月後で1:99(<10-360)、3カ月後では1:164(40-360)、約1年後1:200(80-360)、高校生では感染後1カ月で1:110(40-160)3カ月後では1:148(80-160)、約1年後1:90(90)の価を示した。

4. 症状を示さなかった幼児1名、小学生1名、高校生4名について、各採血時期における抗体価の変動を図3

に示す。その結果、高校生1名を除き、施設内流行中もしくは2009/10シーズン中に何らかの曝露を受けたが、不顕性感染に終始したことが示唆された。

5. 施設流行後約1年経過した2010年8月、入所者と同時に採取した施設職員14名の血清について抗体を測定し、その結果を図4に示す。ワクチン接種者は2名のみであった。大多数に抗体保有が認められた。特に20代の職員は職種も保育士、児童指導員など、児童との接触の多い職種であるが、発症者は1名のみであった。従って、多くの職員が何らかの曝露を受けたが、不顕性感染に終始したことが推察された。

6. 発症者の臨床症状(最高体温)と投薬について調査を行った。結果は示さないが、発熱の最高体温は平均39.2℃であり、年齢による差は認められなかった。抗ウイルス薬 タミフル、リレンザ投与別の最高体温にも差は認められなかった。

### D. 考察

児童養護施設の入所者は、病原体特にインフルエンザウイルスの曝露について、その日常生活は地域学校流行と家庭内感染の両者が重なるような条件下にあると推察される。その結果、施設入所者30名強の人数ではあるが、小、中学生を中心に80%を上回るような感染拡大となったと考える。

高校生では、発症者が小学生、中学生に比べ少なかった。しかし、非発症者においても、抗体の変動でみると、大多数が抗体上昇を示しており、不顕性感染があったことが推察される。

同じく、施設職員についても、昨シーズンの流行期後2010年8月採血時点で、抗体を有する者が多く、学童からの曝露はあったが、不顕性感染が起きていたことが示唆される。これは、2009年の感染症情報センターの発生動向調査において、新型罹患者の発生が比較的低年齢層に多く、年齢が上がるに従って低下していたことと一致する観察結果である。<sup>1)</sup>

この要因の一端を探るため、2010年8月採血の検体について、インフルエンザA/USSR/92/77(H1N1)、A/FM/1/47(H1N1)株を同時に測定した結果を図5-1、5-2に示す。幼児から高校生では、新型A/California/7/2009(H1N1pdm)株にのみ応答している。しかし、図5-2に示すように、施設職員、医療関

係者などの年齢の高い層では、古いAH1N1株にも応答した。従って、年齢の高い層では、新型ウイルスの曝露によるブースター効果で交差反応性のある古いAH1N1株との免疫応答が生じたことが、結果的に発症防止または軽症化に役割を果たした可能性があると考えられる。Original Antigenic Sinの関与も提唱<sup>4)</sup>されており、新型の抗原性が旧来のAH1N1型の拘束性を離れたウイルスであるか？を検討することが、今後の新型ウイルスの流行動態を予測する上での一課題と考える。

#### 文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター「パンデミック(H1N1)2009発生から1年を経て」 病原微生物情報 2010; 31(9); 251
- 2) CDC. Novel influenza A(H1N1) virus infection-worldwide MMWR 2009; 58; 453
- 3) 根路銘国昭、杉浦 昭、植田昌弘：オルソミクソウイルス、ウイルス学実験学各論、改訂二版、国立予防衛生研究所学会、p287、丸善、東京、1982
- 4) Amesh A, Adalja and D.A.Henderson Original Antigenic Sin and Pandemic(H1N1)2009 Emerging Infec Dis 2010; 16(6); 1028

#### E. 結論

2009年新型インフルエンザウイルスAH1N1pdm感染により発症した幼児、小学生、中学生、高校生において、感染により獲得された抗体は、約1年後の今シーズン流行前にも高値に維持されていた。なお、高校生や施設職員など年齢層の高い層でも抗体の変動や保有状況から同ウイルスの曝露を受けたことが推察され、不顕性感染ないしは軽症が多かったことが示唆される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

表 1 施設構成人数(2010/8 現在) および発症者数

	男	女	発症者
幼児	2	1	2
小学生	7	4	10
中学生	4	7	11
高校生	2	6	4
計	15	18	27(82%)
施設職員	10	17	1(2010/2)

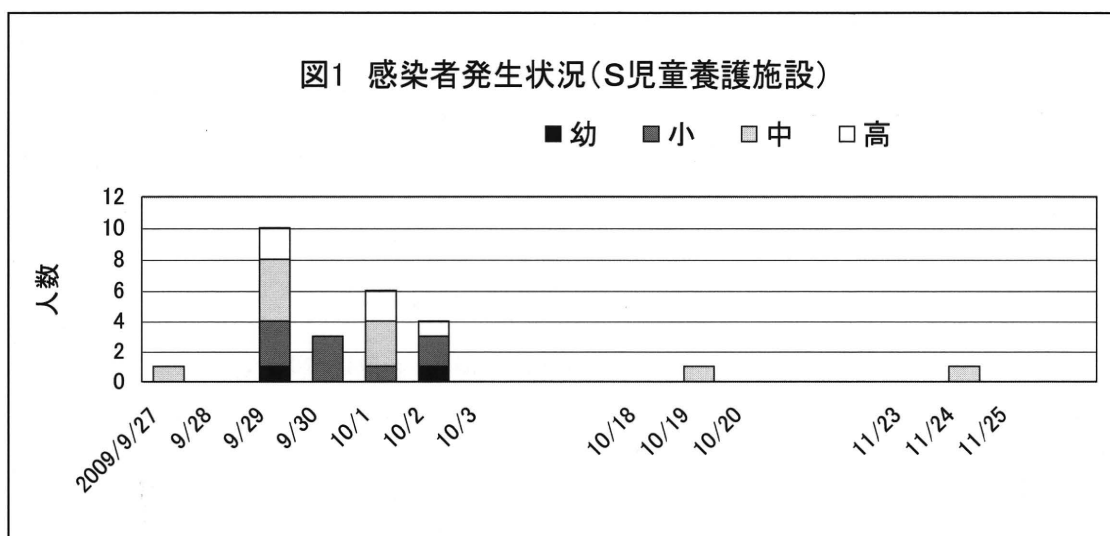


図2 発症者の血清学的追跡(GMT)

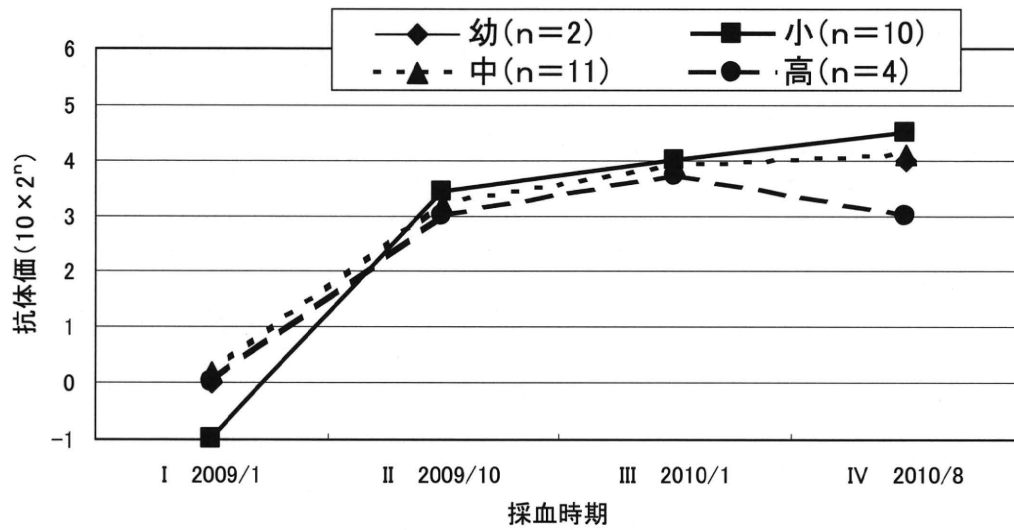
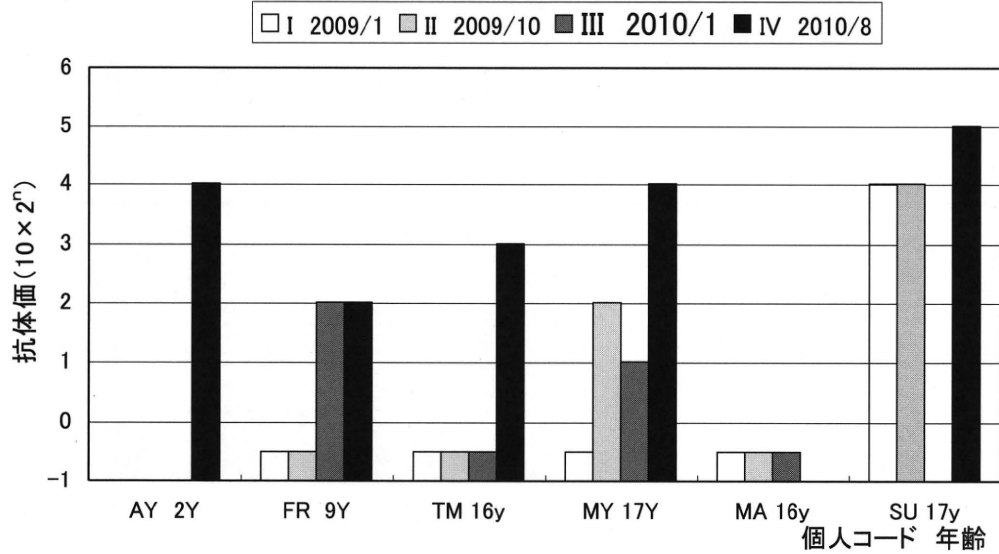
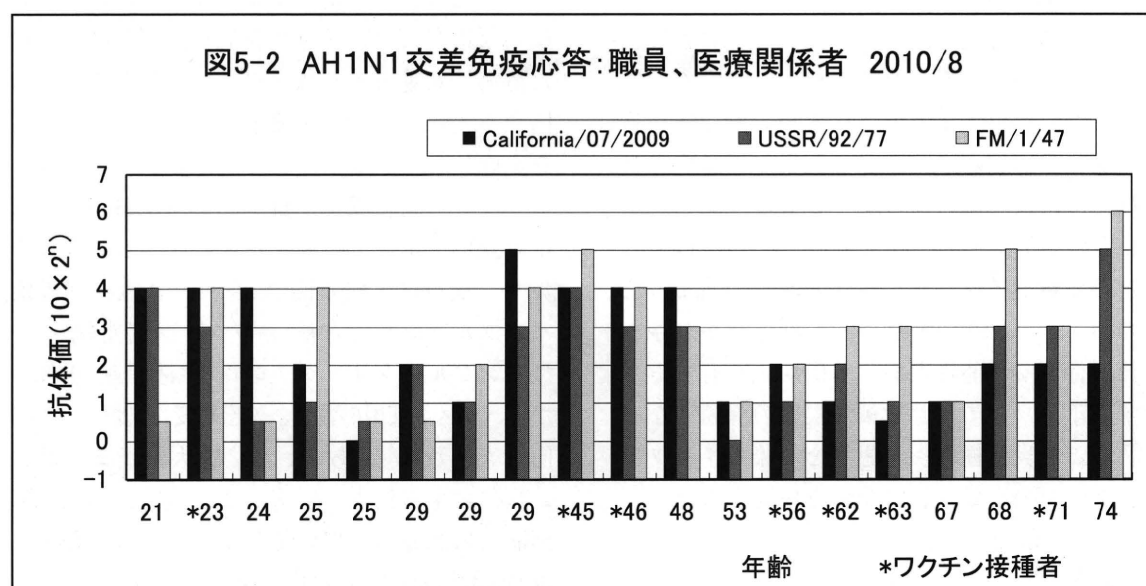
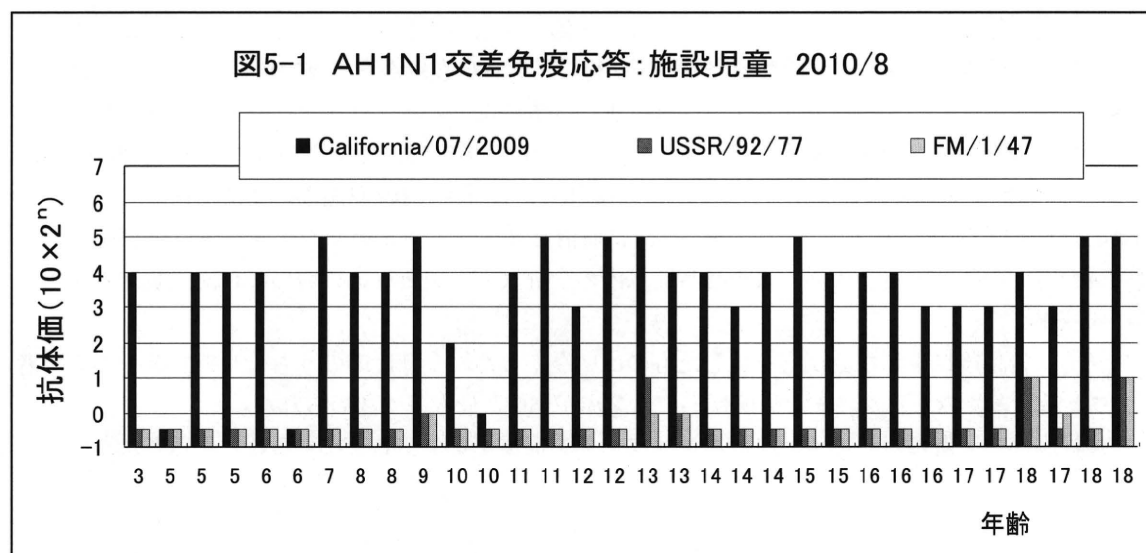
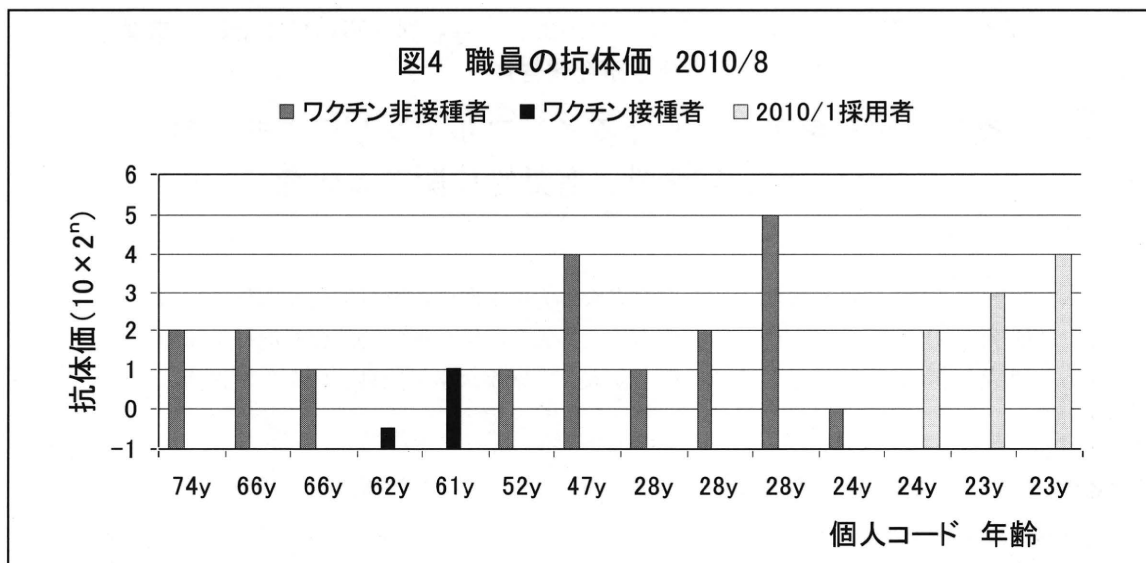


図3 非発症者の血清学的追跡





## 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

研究協力者：山上 博一（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）

研究協力者：渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学講師）

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講師）

### 研究要旨

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性、安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施している。（2010/2011シーズン、前向き cohort study）対象は大阪市立大学附属病院消化器内科を受診した炎症性腸疾患患者である。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潰瘍性大腸炎またはクローン病に対する治療、罹病期間、検査値等の情報を得た。さらに登録から平成23年4月17日までの期間、毎週のはがき調査により、インフルエンザ様疾患、医療機関でのインフルエンザ診断、入院などについて発病調査を行っている。本研究に同意を得られた91人（男性53人、女性38人。平均年齢は44.4歳）について3価インフルエンザワクチン0.5mlを1回接種し、接種前と接種3週後の血清を採取した。平成23年4月以降（インフルエンザシーズン終了後）に血清を採取する予定とした。また副反応調査として接種後24時間の眼呼吸器症候群、接種48時間以内の全身反応、局所反応について自記式質問票を用いて情報収集した。

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。全身反応のうち全身倦怠感を訴えた者が24%と最も多くみられた。また局所反応では発赤が55%と最も多く認められた。

炎症性腸疾患患者に対してインフルエンザワクチン接種が安全におこなえることが示された。

### A. 研究目的

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎およびクローン病は厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、これらの慢性疾患を基礎疾患に有する者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いる。また炎症性腸疾患患者は免疫抑制治療を施行されることも多くインフルエンザ感染のハイリスクグループと考えられる。

平成21年に新型インフルエンザの流行が始まったが過去のパンデミックの経験から一度流行がおさまっても再流行する可能性があり基礎疾患を有するものに対するインフルエンザ対策が喫緊の課題となっている。そこで炎症性腸疾患患者を対象にインフルエンザワクチンの有効性、安全性を検討するため、前向きコホート研究を行う。

### B. 研究方法

平成22年9月1日から平成22年10月15日までの期間に大阪市立大学医学部附属病院消化器内科を受診した潰瘍性大腸炎またはクローン病患者のうち研究に同意をえられた者を対象として前向きコホート研究を実施した。

登録時の情報収集は自記式質問票および医師記入用調査票を用いて実施した。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・新型インフルエンザワクチン）、生活関連（手洗い、うがい、マスク使用の習慣、外出頻度、喫煙、住居環境、同居家族数）等である。潰瘍性大腸炎またはクローン病に対する治療、罹病期間、検査値等の情報は医師記入用調査票を用いて収集した。また登録から平成23年4月17日までの期間、毎週のはがき調査により、

インフルエンザ様疾患、医療機関でのインフルエンザ診断、入院などについて発病調査を実施する。

3価インフルエンザワクチン0.5mlを1回接種し、接種前と接種3週後の血清を採取した。平成23年4月以降(インフルエンザシーズン終了後)に血清を採取する予定とした。また副反応調査として接種後24時間の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、咳嗽、喘鳴、胸部拘扼感、呼吸困難、嚥下困難、嘔声、咽頭痛)、接種48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛、頭痛、発疹)、局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛)について自記式質問票を用いて情報収集した。

本研究計画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て施行した。

### C. 研究結果

本研究計画に同意を得られた91人を対象とした。

潰瘍性大腸炎患者は48人(うち緩解期にあるものが42人)、クローン病患者は43人(うち緩解期にあるものが35人)であり男性53人、女性38人で平均年齢は44.4歳であった。平均罹病年数は11.9年で免疫抑制治療を受けていたものが58人(72%)であった。アザチオプリンまたは6-メルカプトプリンの投与を受けたものが31人(34%)、抗TNF- $\alpha$ 抗体が33人(36%)、副腎皮質ステロイドが8人(8.8%)、タクロリムスが1人(1.1%)であった。

昨シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種をうけていたものが27人(30%)、昨シーズンに新型インフルエンザワクチン接種をうけていたものが26人(29%)、そのうち季節性および新型インフルエンザワクチンをともに接種をうけていたものが15人(16%)であった。薬剤アレルギーの既往を有する者は17人(19%)であった(表1)。

#### (副反応の発現頻度)

全身反応では全身倦怠感を訴えた者が24%と最も多く、ついで関節痛(13%)、頭痛(9.2%)、発熱(6.9%)であった。

局所反応では発赤が55%と最も多く認め、ついで腫脹(49%)、硬結(38%)、掻痒(36%)、疼痛(30%)であった。

免疫抑制性治療を施行されている患者においてやや副作用発現が低い傾向にあった(表2)。

眼呼吸器症候群は12人(13.8%)に認められた。内訳では呼吸器症状(咳嗽、喘鳴、胸部拘扼感、呼吸

困難、嘔声、咽頭痛のいずれか)を訴えたものが11人(13%)と最も多くみられた。

インフルエンザ抗体価についてはシーズン終了後の血清を採取したのちに一括して測定する予定である。

### D. 考察

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎およびクローン病患者は基礎疾患を有するものとして毎年のワクチン接種が勧告されている。しかしこれら患者におけるインフルエンザワクチンの有効性、安全性についてのデータは未だ乏しいのが現状である。

炎症性腸疾患の原因については未だ不明であるが、何らかの免疫異常が発病に関与すると考えられており、その治療において免疫を抑制する治療をうけているものが多数みられる。炎症性腸疾患患者に対してワクチン接種を勧めるためにはこれらの患者におけるワクチンの有効性および安全性を明らかにする必要がある。

本研究ではワクチン接種により重篤な副反応を報告したものはなく、炎症性腸疾患患者に対してワクチン接種が安全に行えることが確認できた。

### E. 結論

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、有効性を検討するため前向きコホート研究を実施している。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。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

表1 対象者特性

項目	n=91
男性：女性	53:38
平均年齢	44.4歳
潰瘍性大腸炎：クローン病	48：43
平均罹病年数	11.9年
昨シーズンの季節性ワクチン接種	27 (30%)
昨シーズンの新型ワクチン接種	26 (29%)
昨シーズンの季節性、新型ワクチン接種	15 (16%)
薬アレルギー	17 (19%)
免疫抑制治療あり	<b>58 (72%)</b>
アザチオプリン、6-メルカプトプリン	31 (34%)
抗 TNF- $\alpha$ 抗体	33 (36%)
副腎皮質ステロイド	8 (8.8%)
タクロリムス	1 (1.1%)
クローン病    緩解期：活動期	35:8
潰瘍性大腸炎    緩解期：活動期	42:6

表2 ワクチン副反応 (%)

	全体(n=87)	免疫抑制治療あり(n=56)
発疹	2.3	1.8
頭痛	9.2	5.4
筋肉痛 関節痛	12.6	10.7
全身倦怠感	24.1	23.2
発熱	6.9	5.4
疼痛	29.9	32.1
掻痒	35.6	33.9
硬結	37.9	37.5
腫脹	49.4	44.6
発赤	55.2	50.0