

201028002B

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 20～22 年度 総合研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

目 次

研究班構成員名簿

I. 総合研究報告書

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. 研究成果の刊行に関する一覧表 …………… 29

III. 研究成果の刊行物・別刷り …………… 35

研究班構成員名簿

平成20～22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
	芝尾 京子	医療法人しばおクリニック	副 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	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	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
	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 酉紀	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
共同研究者	菅原 宏治	聖マリア病院腎臓内科	医 師
	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 将衛	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. 総合研究報告書

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15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ていない。

【ワクチン免疫原性・小児】

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）。

【ワクチン免疫原性・成人】

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 妊婦150人（平均30.5歳）では、1回目接種による抗体応答は良好であり（抗体陽転率91%、抗体保有率89%、GMT上昇倍数17.1）、2回目接種による抗体価のさらなる上昇は認めなかった（抗体陽転率90%、抗体保有率90%）（大阪）。

【ワクチン免疫原性・高齢者】

⑨ 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）。

- ⑩ 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)。
- ⑪ 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)。

【ワクチン免疫原性・基礎疾患を有する者】

- ⑫ 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)。
- ⑬ 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カ月の抗がん剤投与・リツキサン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)。
- ⑭ 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)。
- ⑮ 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)。
- ⑯ 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)。

【インフルエンザ感染者の抗体価持続】

- ① 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)。

【高齢者の既存抗体】

- ① 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)。

【ワクチン有効性】

- 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)。

【ワクチン安全性】

- ① 中高生101人では、1回目接種後48時間以内の全身反応・局所反応を22%・33%に認めたが、医療機関受診はなかった(大阪、兵庫、福井)。
- ② 医療従事者393人(平均39.6歳)では、1回目接種後に全身反応・局所反応を報告した者は22%・53%、2回目接種後では15%・42%であった(大阪、佐賀、福岡)。
- ③ 妊婦150人(平均30.5歳)の全身反応・局所反応の発現頻度は、健常成人とほぼ同様であった(大阪)。
- ④ 施設入所高齢者100人(平均85.4歳)では、接種後の局所発赤を1%に認めた(佐賀)。
- ⑤ 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)。
- ⑥ 慢性肝炎・肝硬変患者80人(平均64.5歳)では、1回目接種後に全身反応・局所反応を報告した者は40%・44%であった。IFN治療中、薬アレルギー、けいれん既往、肝がんを有する者で全身反応の報告が多かった。疾患重症度と全身反応との関連は認めていない(大阪)。
- ⑦ 重症心身障害児・者104人(平均40.2歳)の副反応発現頻度は、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)。
- ⑧ 筋ジストロフィー患者69人(平均33.3歳)では、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群を1人認めた。48時間以内の全身反応・局所反応の発現頻度は、健常対照に比べて少なかった(全身反応9% vs. 29%、局所反応30% vs. 51%)(大阪)。
- ⑨ 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)。
- ⑩ 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)。
- ⑪ 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)。

【新型インフルエンザの臨床疫学特性】

- 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重症例の症例報告(2例、愛知)では、いずれも肺炎球菌性肺炎を合併していた。
- ④ 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)。

【パンデミック時の被害想定】

- ① 「アジアかぜ(1957 - 1958)」と「香港かぜ(1968 - 1969)」の健康被害を詳細に調査し、流行拡大に影響したと考えられる因子(生活密集度など)を抽出した。なお、「香港かぜ」の罹患・死亡頻度は、通常の季節性インフルエンザ流行期と同程度であった。
- ② 「アジアかぜ」の観察データを数理モデルに当てはめたところ、累積罹患割合の推定値48%は、実測値(抗

体調査で51%、調査票調査で50%)に近い値であった。

③ 「スペインかぜ」の観察データを数理モデルに当てはめたところ、累積罹患割合の推定値は40%前後であり、後に流行した「アジアかぜ」と同規模であったと推定された。

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 病院職員175人(平均34.7歳)では、抗体保有率はH1:67%→93%、H3:70%→87%、B:36%→58%に上昇し、抗体応答率(HI価4倍以上上昇)は、それぞれH1:31%、H3:11%、B:7%であった。前シーズンの接種が接種後の抗体保有率を上昇させるという所見は認めなかった(福岡、2007/08シーズン、前向きcohort study)。

④ 病院職員152人(平均38.3歳)では、接種後の抗体保有率はH1:57%、H3:51%、B:63%であった(福岡、2008/09シーズン、前向きcohort study)。

⑤ 老人保健施設入所高齢者203人(平均86.8歳)では、抗体応答正常(接種後HI価が1株でも4倍以上上昇)に対する身体・栄養因子のORは、日常生活自立度B・C(vs. A)で0.25(0.07-0.69)、%AC80未満で0.45(0.21-0.97)、血清総蛋白6.5g/dl未満で0.52(0.29-0.95)、などであった(東京、2007/08シーズン、前向きcohort study)。

⑥ 重症心身障害者100人では、ワクチンにより防御レベルのHI価($\geq 1:40$)を十分達成できるが、保健医療従事者158人に比べるとその割合は有意に低い(接種後の抗体保有率:69-95% vs. 82-97%)(北海道、2007/08シーズン、前向きcohort study)。

⑦ 重症心身障害者99人(平均38.7歳)では、抗体保有率はH1:89%→95%、H3:19%→61%、B:28%→81%に上昇したが、施設職員173人(平均40.7歳)と比べるとH3およびBに対する接種後の抗体保有率が低かった(北海道、2008/09シーズン、前向きcohort study)。

⑧ 維持透析患者175人(平均63.3歳)では、1回接種後の抗体保有率はH1:65%、H3:51%、B:42%、抗体応答率はH1:15%、H3:36%、B:23%であった(久留米、2008/09シーズン、前向きcohort study)。

⑨ 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)。

⑩ 血液悪性腫瘍患者48人(平均61.4歳)では、1回接種後の抗体保有率はH1:19%、H3:21%、B:21%、抗体応答率はH1:17%、H3:25%、B:8%であった(久留米、2008/09シーズン、前向きcohort study)。

⑪ 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】

① 小学生(46校、17,588人)を対象としたシーズン後の後向き調査では、ILIに対するワクチン接種のORは0.81(0.76-0.87)、中学生(17校、8,486人)では0.78(0.68-0.90)であった(久留米、2006/07シーズン、後向きcohort study)。

② 小学生(4校、2,594人)では、インフルエンザの発病率はA型10.6%、B型0.4%であり、A型インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは、0.32(0.21-0.47)であった(土浦、2007/08シーズン、前向きcohort study)。

③ 小学生(4校:2,551人)では、インフルエンザの発病率はA型9.1%、B型15.6%であり、A型インフルエンザに対するワクチン接種の調整ORは、0.60(0.39-0.92)、B型に対しては1.38(0.95-1.99)であった(土浦、2008/09シ

ズン、前向き cohort study)。

④ 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)。

⑤ 65歳以上の地域高齢者1,787人(平均73.9歳)を対象としたシーズン後の後向き調査では、ILIに対するワクチン接種のORは1.23(0.70-2.17)であり、有効性を検出できなかった(北海道、2007/08シーズン、後向き cohort study)。

⑥ 65歳以上の地域高齢者1,644人を対象としたシーズン後の後向き調査では、インフルエンザ罹患に対するワクチン非接種群のORは9.76(1.23-77.6)であった(北海道、2008/09シーズン、後向き 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)。

⑧ 維持透析患者175人(平均63.3歳)では、迅速診断陽性インフルエンザに対するワクチン接種のORは0.42(0.09-2.05)であった(久留米、2008/09シーズン、前向き cohort study)。

⑨ 維持透析患者183人(平均62.0歳)では、ILI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)。

⑩ 神経筋疾患患者630人では、ワクチン接種の調整ORは、ILIに対して0.41(0.14-1.17)、医療機関診断インフルエンザに対して0.34(0.06-1.93)であった(大阪、2008/09シーズン、前向き cohort study)。

【啓発】

① 米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)勧告2008年度版、2009年度版、2010年版を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した。

【動向】

① 小中学生933人では、前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)。

② 住民基本台帳から無作為抽出した435世帯1,330人中600人(回答率：45%)を対象に、保健信念モデル(Health Belief Model)によりワクチン接種動向に及ぼす因子を検討した(京都、2007/08シーズン)。接種率を向上させるためには、インフルエンザの疾病特性とワクチン有効性に関する情報を、対象者が日常的に接する情報源(医療機関や町役場)から強く発信することが重要である。

③ 65歳以上の地域高齢者1,644人では、女性、非喫煙者、高齢、活動性が高い、健康志向が強い、健康に対する不安が強い者で、ワクチン接種率が高かった(北海道、2008/09シーズン)。

④ 65歳以上の地域高齢者1,660人では、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)。

⑤ 65歳以上の地域高齢者640人では、女性、後期高齢者、主観的健康状態が悪い、慢性疾患を有する、インフルエンザに罹る可能性が高いと思う、インフルエンザに罹った時のつらい経験を有する、ワクチンを有効と思う者で、ワクチン接種率が高かった(福岡、2007/08~2009/10シーズン)。

【実態】

① 高齢者入所施設(回答469施設)のうち、入所者がILIに罹患した施設は15%、施設内流行を認めた施設は2.6%であった。入所者のワクチン接種率90%以上を達成している施設は83%であった。看護・介護職員のワクチン接種率90%以上であった施設は85%であった。53%の施設が、職員に対する接種費用を全額補助していた(愛知、2008年4月)。

② 訪問看護ステーションの管理者を対象とした調査では(回答231人)、利用者にワクチン接種を勧めている者

は93%、介護者や同居家族に勧めた者はそれぞれ87%、67%であった。94%の施設が看護職員のワクチン接種率70%以上であった(九州、2009年2月)。

③ 高齢者入所施設(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(三重、2010年4月)。

④ 高齢者入所施設(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(北陸、2010年4月～5月)。

⑤ 精神科病院の勤務職員750人を対象とした調査では、2008/09シーズンのワクチン接種を希望する者は82%、2007/08シーズンに接種していた者は78%であった(福岡、2008年11月)。

⑥ 透析施設(回答197施設)のうち、透析患者がILIに罹患した施設は65%、検査確定インフルエンザに罹患した施設は47%、施設内流行を認めた施設は2%であった。97%の施設が職員にワクチン接種を勧めており、職員の接種率90%以上を達成しているのは70%であった。47%の施設が、職員に対する接種費用を全額負担していた。(九州、2009年3月末～4月)。

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 小学校での集団発生事例における症例対照研究では、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0.47(0.18-1.22)であった(秋田、2008～2009)。

③ 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3回以上(vs.未接種)のORは、百日咳の定義「確定例・可能性例・疑い例を含む」に対して0.36(0.11-1.20)、「確定例・可能性例のみ」に対して0.19(0.04-0.83)であった(高知、2007)。

④ 大学での集団発生事例における症例対照研究では、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0.81(0.10-6.76)であった(北海道、2008)。

⑤ 大学での集団発生事例における後向き研究では、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)。

⑥ 成人164人(大学生、医療従事者、平均27.3歳)に対して現行DTaPワクチン0.2mlを接種したところ、接種前のPT抗体価<10mIU/mlで接種後抗体価 \geq 10mIU/mlを達成した者の割合は97%、接種前抗体価 \geq 10mIU/mlの者のうち接種後に2倍以上上昇を示した者は89%であった。FHA抗体価も良好な抗体応答を示した。副反応は頻度・程度とも軽微であった。成人へのDTaPワクチン追加接種は、年長児・成人の百日咳対策として有用と考えられる。

⑦ 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 高齢者施設入所者73人では、肺炎発症者6人は非発症者67人と比べて、肺炎球菌ワクチンの接種率が低く(17% vs. 58%, $P=0.05$)、インフルエンザ様疾患に罹患していた者が多かった(83% vs.12%, $P<0.01$) (福岡、20007/08シーズン)。

④ 高齢者入所施設(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(愛知、2010年7月)。

⑤ 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。

⑥ 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

① 肺炎球菌ワクチン接種の公費助成経験を有する63自治体の延べ実施年は160年であった。2001～2007年度の公費助成額および自己負担額の平均はそれぞれ3,244円と3,834円であった。実施開始後1年目から6年目の平均接種率はそれぞれ17%、6%、3%、3%、5%、0.6%であり、1年目の接種率はその後の実施年に比べて高い。

② 肺炎球菌ワクチン接種の公費助成経験を有する63自治体を対象とした調査により、費用効果分析を行ったところ、1救命年あたりの増分費用は、プログラム対象年齢を65歳以上、自己負担額を0円としたプログラムが最も効率的であった。

③ 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 新型インフルエンザウイルスの抗原性は、流行期間中に変化を認めなかった。オセルタミビル耐性ウイルス(H275Yの変異)は、ザナミビルには感受性を示した。新型インフルエンザウイルスの検出方法として、ウイルス分離をgold standardとした時のリアルタイムRT-PCR法の感度・特異度は、凍結保存検体に対して100%・72%、冷蔵保存検体に対して100%・94%であった。

② 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。

③ 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。

④ 呼吸器感染症の病原ウイルスの検出効果と診断精度を向上させるため、組織培養法によるインフルエンザウイルス、アデノウイルス等の分離・同定試験に加え、RNA核酸増幅法(RT-PCR)を用いた遺伝子検出法について検討した。これによりライノウイルス、RSウイルス等が検出可能となり、インフルエンザウイルス等については分離成績よりも早く結果を得られ、泳動パターンからの血清型推定も可能であった。

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。

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、発生动向確認：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. 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、副反応、有効性を調査

① ハイリスク者を含む15集団(計1,500人)につき、同一のプロトコルにより、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)。免疫原性に関しては、新型ワクチンの接種前、1回目接種3週後、および2回目接種4週後(2回接種者のみ)の血清を採取し、HI抗体価の測定を行った。シーズン後の抗体価持続性を検討する場合には、これらに加えて、シーズン終了後の採血も実施した。ワクチン安全性の評価としては、研究班にて作成した共通の自記式質問票を用いて、接種24時間以内の眼呼吸器症候群症状、接種48時間以内の全身反応・局所反応、医療機関受診の有無を調査した。ワクチン有効性に関する評価を行う研究では、シーズン中の発熱、呼吸器症状、医療機関受診、インフルエンザ診断、入院について、ハガキ調査(毎週)などの手法により情報収集を行った。

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)を対象として、新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性を検討した(2009/10シーズン、前向きcohort study)。対象者には、2009年11月、保存剤の添加されていない新型インフルエンザワクチン0.5ml(ロット番号：NM001A、北里研究所)を3週間あけて2回皮下接種した。シーズン中の発病調査として、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。

免疫原性に関しては、1回目接種による抗体応答は良好であり(抗体陽転率91%、抗体保有率89%)、2回目接種による抗体価のさらなる上昇は認めなかった(抗体陽転率90%、抗体保有率90%)。これらの結果は、妊娠時期、年齢、BMIに拘わらず同様であった。一方、新型ワクチン接種までに季節性ワクチンの接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)では、

接種後の抗体応答が低い傾向があった。安全性に関しては、ワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。接種後48時間以内の全身反応・局所反応の発現頻度は、当研究班で調査した健常成人の発現頻度とほぼ同様であった。

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週間までの間に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。安全性に

関しては、新型ワクチンの接種後に重篤な副反応を呈したものはなかった。全身反応のうち高頻度に報告されたものは、発熱16%、全身倦怠感29%、頭痛19%であった。健常成人に比べると全身反応の発現頻度が若干高い傾向にあったが、一部はIFN治療による影響が考えられる。一方、局所反応の発現頻度は、健常成人の結果とほぼ同程度であった。肝疾患患者のうち、薬アレルギーを有する者(OR=3.21)、けいれん既往を有する者(OR=2.76)、肝がんを有する者(OR=4.63)では、全身反応の発現が高い傾向を示したが、いずれも統計学的な有意差は認めていない。また、疾患の重症度を示す各種血液検査値と全身反応との関連は認めなかった。

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には女性が多く、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 大藤・入江・原らは、大阪市内の3施設、福岡の1施設、および佐賀の2施設の医療従事者393人(男141、女252、平均年齢39.6歳)を対象に、新型インフルエンザワクチンの安全性を検討した(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(あるいは2回接種)を行い、

接種前・1回目接種3週後・2回目接種4週後の血清を採取した。393人のうち、2回目接種も行った者は60人であった。1回目・2回目ともワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。1回目接種後に全身反応・局所反応を報告した者は22%・53%、2回目接種後では15%・42%であった。1回目接種後の副反応と関連する因子について検討したところ、全身反応・局所反応とも発現頻度にはある程度の施設差を認めた。このほか、女性では男性と比し全身反応・局所反応に対するORの上昇を示した(全身反応OR=1.54, 局所反応OR=2.87)。また、年齢が高いほど全身反応・局所反応に対するORがそれぞれ低下する傾向があった。

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、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を検討した。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、新型ワクチンに対する抗体応答が低い傾向を示した(接種後の抗体保有率63%、GMT上昇倍数5.4)。

⑥ 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。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)、リツキサン投与歴(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、接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。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。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、接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。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。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。

⑦ 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。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。高齢者施設入所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。

⑧ 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。

⑨ 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回接種後の抗体保有率は58%、抗体陽転率は49%、GMT上昇倍数は5.6であり、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