

B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成23年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート(調査票A)は平成24年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、平成23年10月から12月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。平成24年1月から3月のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート(調査票B)を保護者に記入してもらい回収した。この調査票Bでは、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル、リレンザ、イナビル処方の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が1回のみ児童はワクチン接種群に入れて検討した。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザであるため、A香港あるいはAソ連の分類は行わなかった。得られた結果はSTATA version 9を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

C. 研究結果

1. 対象

土浦市の4小学校(第二小・大岩田小・土浦小・都和小)の平成23年度1年生から6年生までの児童に基礎調査用アンケートAを配布し回収した。対象(平成23年10月1日時点)は合計で2506人、回答は2406名からあり、回収率は全体で96.0%、学校別回収率はそれぞれ94.1%、99.3%、94.4%、96.8%であった。各校の学年別人数構成を表1に示す。

2. ワクチン接種

平成23年10月1日から12月31日までに1回以上インフルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体で1408名、4校全体での接種率は59.3%(22年度は61.4%、20年度は57.9%、19年度は55.6%、18年度は44.8%)であった。各校毎のワクチン接種回数の分布を表2に示す。1回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・

土浦小・都和小の順に、62.7%、54.7%、60.6%、59.2%であった。ワクチン接種1回の児童は、接種群に入れて解析した。

各校の学年毎ワクチン接種回数の分布を表3に示す。接種率は学年が上がるにつれて低下する傾向があり、トレンド解析で有意であった($P=0.000$)。4校全体で低学年(1-3年生)と高学年(4-6年生)の間の接種率の差について比較したところ、低学年は64.2%、高学年は54.8%と有意差を認めた($\text{Chi-square } 22.0, P=0.000$)。

3. インフルエンザ罹患

各校に報告されたインフルエンザによる出席停止の総数(A及びB型の計)は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ、137名・119名・156名・125名であった。質問票Bの回収数はそれぞれ、164枚(119.7%)・129枚(108.4%)・178枚(114.1%)・119枚(95.2%)であった。各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表4に示す。4校全体でA型に罹患したのは354名(罹患率14.8%)、B型罹患者は224名(罹患率9.3%)であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは31名であった。発熱時に医療機関を受診しインフルエンザと診断されたが迅速検査を行わなかったため型が不明の者(臨床診断Flu)は4校全体で10名であった。以後の解析はこの10名を除いて行った。

4校全体での低学年と高学年の型別インフルエンザ罹患率を表5に示す。A型・B型とも、低学年のほうが有意に高い罹患率を認めた(A型: $\text{chi-square } 20.4, P=0.000$ 、B型: $\text{chi-square } 76.4, P=0.000$)。

4. 流行曲線

各校のA型及びB型インフルエンザ流行曲線を図1・図2に示す。A型インフルエンザは各校とも第4~5週に流行のピークを認めた。大岩田小だけは第8週に二番目のやや小さなピークを認めた。B型インフルエンザは各校のピークは時間的な広がりを見せ、第6~10週に分布し、全体的になだらかなピークとなった。本調査は第12週の3学期終業式をもって終了とした。

5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表6に示す。接種群は有意に年齢(学年)が低く、兄弟数が少なく、また昨年度ワクチン接種歴が高かった。また、昨年度B型罹患者は、接種群に有意に多かった。

6. ワクチン有効率

4校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別罹患率を表7に示す。A型・B型とも、接種回数と罹患率の間に有意な関連は認められなかった。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表8)。

多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は1.01、B型に対しては1.07で、統計学的有意に達しなかった。ワクチン有効率はそれぞれ-1%(95%CI: -45~30%)、-7%(95%CI: -70~32%)と計算された。

7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表9に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型発症のリスクは0.69倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。例年では昨年度ワクチン接種が今年度のA型発症に有意な陽性相関を認めていたが、今回の調査ではそのような相関は認められなかった。前年度のB型罹患と今年度B型発症には弱い陰性の相関(OR 0.66)が認められたが、統計学的有意ではなかった。

8. 抗インフルエンザ薬

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表10に示す。A型・B型とも、イナビルの処方が40%台で、最も高頻度に処方されていた。抗インフルエンザ薬を投与されない事例は全体の5%程度であった。

9. 発熱期間

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方による平均発熱時間の比較を表11に示す。タミフル群、リレンザ群、イナビル群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で、A型は有意($P=0.0152$)、B型は有意ではなかった($P=0.0796$)。Post Hocテスト(Scheffe法)では、A型において、タミフル投与群と処方なし群の間で発熱時間の有意差($P=0.045$)を認めた。

10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による発熱時間を表12に示す。A型・B型ともワクチン接種群の方が有意に発熱時間が短かった(A型: $P=0.0235$ 、B型: $P=0.0467$)。

D. 考察

国立感染症情報センターによると、2011/12シーズンは流行開始が例年に比べて遅れていたが、患者発生数から見た流行規模は昨年を上回り、過去10シーズンで2番目に大きい規模となった¹⁾。本研究に於いても、インフルエンザ罹患率はA型で14.8%、B型で9.3%と、特にA型の大きな流行が認められた。対象校におけるワクチンの接種率は60%前後と例年並みに高かったのに、今シーズンの罹患率が高かったのは何故であろうか。同センターによると、今シーズンに流行したインフルエンザウイルスは主にA(H3N3)型で、次がB型(Victoria系統2に対して山形系統1の割合)で、A(H1N1pdm09)ウイルスはほとんど流行しなかったと報告されている²⁾。今シーズンのA(H3N2)ウイルスは、同センターの抗原解析によると、ワクチン類似株は全体の12.2%にすぎず、わずかに抗原性の変化した株が42.2%、変異株が45.6%であったとされ³⁾、2010/11シーズンの3~8月期に変異株が18.8%に過ぎなかったことに比べると、変異株の占める比率が非常に大きくなってきている。そのためワクチン有効率が低くなった可能性が考えられ、実際本研究においても、今シーズンのA型に対するワクチン有効率はほぼゼロであった(表8)。ここまで低い有効率であったのは、過去4年間で初めてのことである。また、A(H3N2)ウイルスは過去5年間の間に、2008/09シーズンと2010/11シーズンに小規模の流行を認めたのみで、他は大きな流行を認めておらず⁴⁾、小学生たちが自然感染により抗体獲得をする機会が少なかったことも、高い罹患率に寄与したものと思われる。一方、同センターによるB型ウイルスの抗原性解析では、Victoria系統は100%ワクチン類似株、山形系統は90.9%がワクチン類似株であったと報告されており¹⁾、B型についてはワクチンの抗原性乖離は問題とはならなかった筈であるが、本研究では、例年のごとく今シーズンもB型のワクチン有効率はゼロに等しい結果であった。なぜ毎年B型ウイルスに対してワクチンがほとんど効かないのかは、分子疫学的に詳細な検討が必要である。

今シーズンの本調査でも、例年と同様に、低学年ほどワクチン接種率が高く、それにも関わらずインフルエンザ罹患率は低学年ほど高く、ワクチン接種群と非接種群の特性比較では接種群の方が若く兄弟数が少ないという結果であった。このように安定して同じ結果が得られているということは、保護者が

質問票の記載法をよく理解していることの表れであり、本研究の手法の信頼性を示唆するものと考えられる。一方で、本研究の問題点としてよく指摘されるCase findingの感度すなわち、インフルエンザに罹患した児童が質問票Bをちゃんと提出しているかどうかについてであるが、学校当局に提出された欠席報告書の数よりも質問票Bの数の方が4校中3校で多かった(119.7%、108.4%、114.1%、95.2%)ことから、冬休み期間中や週末にインフルエンザに罹患して欠席報告書を出さなかった児童も質問票Bを提出していることが伺われた。毎年同じ調査を行っているため、保護者も子どもがインフルエンザにかかったら質問票Bを出すということをよく理解しているものと思われる。また、迅速検査を行わなかったか結果を忘れたケースがわずかに10例(1.8%)に留まっていたということも、Case findingの感度が悪くないことを示唆している。

昨年度から抗インフルエンザ薬としてイナビルが処方されるようになったが、今シーズンは処方全体の44~47%をイナビルが占め(表10)、A型・B型ともにイナビルが治療の中心となっていることが伺われた。しかし、実際の効果については、A型の発熱時間においてはタミフルだけが有意な短縮(51.9時間vs78.9時間、 $P=0.045$)を認めたのみで、イナビル投与群と処方なし群との比較は統計学的有意には達しなかった。B型についても、イナビル投与群と処方なし群の平均発熱時間はほとんど同じ(69.9時間vs70.4時間)であった。感染症情報センターによると、今シーズンの分離株に抗インフルエンザ薬耐性ウイルスは検出されていない⁵⁾とのことであるが、本研究では臨床的には異なる結果となった。

今シーズンの結果からは、ワクチンの発症予防効果は有意ではなかったが、発熱時間短縮効果は統計学的に有意なものであった。すなわち、A型で平均発熱時間7時間、B型で9時間の短縮が認められた(表12)。このように、インフルエンザワクチンは罹患時の軽症化に寄与するため、今後もワクチンの普及に努めることが重要である。

本研究は、現在の4つの小学校を対象にするようになってから、今回で6年目となった。同じフィールドで継続して同じ調査を繰り返すことは、年ごとの流行動態やワクチン有効率を比較する上で重要であり、また本研究は低コストで実施できるため、継続していく上での財政的障害は無視できるものである。こ

の研究を行うための教育機関や保護者による協力体制も確立されており、ひとつのモデルとなりつつある。今後もこのような貴重なフィールドを大切にして、データの蓄積を図っていきたいと考えている。

E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

引用文献

- 1) <http://idsc.nih.gov/iasr/rapid/pr3862.html>
- 2) <http://idsc.nih.gov/iasr/prompt/graph/sinin4.gif>
- 3) <http://idsc.nih.gov/iasr/rapid/graph/pf38621.gif>
- 4) <https://nesid3g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data4j.pdf>
- 5) <http://idsc.nih.gov/iasr/graph/taisei11-12.gif>

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(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 各校学年別人数構成

| 学校名 | 学年 | | | | | | 合計 |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 第二小 | 130 | 95 | 99 | 86 | 96 | 121 | 627 |
| 大岩田小 | 84 | 103 | 101 | 99 | 128 | 81 | 596 |
| 土浦小 | 103 | 117 | 96 | 131 | 125 | 103 | 675 |
| 都和小 | 76 | 81 | 83 | 83 | 89 | 96 | 508 |
| 合計 | 393 | 396 | 379 | 399 | 438 | 401 | 2,406 |

表2 各校毎ワクチン接種回数*

| 学校名 | 接種回数 | | | 合計 |
|------|------|-----|-------|-------|
| | 0 | 1 | 2 | |
| 第二小 | 227 | 56 | 326 | 609 |
| % | 37.3 | 9.2 | 53.5 | 100.0 |
| 大岩田小 | 270 | 34 | 292 | 596 |
| % | 45.3 | 5.7 | 49.0 | 100.0 |
| 土浦小 | 261 | 52 | 348 | 661 |
| % | 39.5 | 7.9 | 52.7 | 100.0 |
| 都和小 | 207 | 41 | 259 | 507 |
| % | 40.8 | 8.1 | 51.1 | 100.0 |
| 合計 | 965 | 183 | 1,225 | 2,373 |
| % | 40.7 | 7.7 | 51.6 | 100.0 |

*ワクチン接種歴不明の33名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

| 接種回数 | 学年 | | | | | | 合計 |
|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | |
| 0 | 137 | 150 | 123 | 161 | 205 | 189 | 965 |
| % | 35.1 | 38.9 | 33.2 | 41.0 | 46.9 | 47.6 | 40.7 |
| 1 | 33 | 21 | 33 | 28 | 32 | 36 | 183 |
| % | 8.5 | 5.4 | 8.9 | 7.1 | 7.3 | 9.1 | 7.7 |
| 2 | 220 | 215 | 214 | 204 | 200 | 172 | 1,225 |
| % | 56.4 | 55.7 | 57.8 | 51.9 | 45.8 | 43.3 | 51.6 |
| 合計 | 390 | 386 | 370 | 393 | 437 | 397 | 2,373 |
| % | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |

ワクチン接種歴不明の33名を除く

表4 各校別インフルエンザ罹患状況

| | 第二小 | 大岩田小 | 土浦小 | 都和小 | 合計 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| A型1回 | 81(13.0) | 89(15.0) | 116(17.2) | 36(7.1) | 322(13.4) |
| B型1回 | 53(8.5) | 27(4.6) | 37(5.5) | 76(15.0) | 193(8.1) |
| A型2回 | 0(0.0) | 0(0.0) | 1(0.1) | 0(0.0) | 1(0.0) |
| A型・B型各1回 | 12(1.9) | 5(0.8) | 11(1.6) | 3(0.6) | 31(1.3) |
| 非感染 | 476(76.5) | 472(79.6) | 509(75.5) | 392(77.3) | 1,849(77.2) |
| 合計 | 622(100) | 593(100) | 674(100) | 507(100) | 2,396(100) |

()内は列パーセント 迅速検査を受けなかったか、結果を忘れた10名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

| 罹患率 | 低学年 (n=1,163) | 高学年 (n=1,233) |
|-----|------------------|------------------|
| A型 | 18.1% | 11.6% |
| B型 | 14.7% | 4.3% |

表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

| | 非接種群 (n=962) | 接種群# (n=1,403) | P-value |
|------------------|-----------------|-------------------|-------------|
| 学年 | | | |
| | 1-2 | 286(29.7) | 488(34.8) |
| | 3-4 | 282(29.3) | 477(34.0) |
| | 5-6 | 394(41.0) | 438(31.2) |
| 性別 | 男子 | 478(49.7) | 677(48.2) |
| 兄弟数\$ (mean, SD) | | 2.34(0.98) | 2.19(0.80) |
| 基礎疾患! | | 107(11.3) | 164(11.8) |
| 昨年度ワクチン接種 + | | 237(24.7) | 1,315(94.1) |
| 昨年度A型罹患¥ | | 114(12.7) | 178(13.6) |
| 昨年度B型罹患¥ | | 68(7.6) | 134(10.3) |

以下の不明者を除く

ワクチン接種歴不明 31名

\$ 兄弟数不明 4名

! 基礎疾患不明 32名

+ 昨年度ワクチン接種歴不明 8名

¥ 昨年度罹患歴不明 157名

()内は列パーセントを示す

兄弟数の比較はMann-Whitney U test、他はPearsonカイ2乗検定による

表7 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ罹患率

| | ワクチン接種回数 | | | 合計 (n=2,365) |
|------|--------------|--------------|----------------|-----------------|
| | 0 (n=962) | 1 (n=181) | 2 (n=1,222) | |
| A型罹患 | 136 (14.1) | 21 (11.6) | 182 (14.9) | 339 (14.3) |
| B型罹患 | 81 (8.4) | 15 (8.3) | 118 (9.7) | 214 (9.1) |

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明31名と臨床診断Flu 10名を除く

表8 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

| | 単変量解析 | | | 多変量解析 | | |
|-------|-------|-----------|---------|-------|-----------|---------|
| | OR | 95%CI | P-value | OR | 95%CI | P-value |
| A型Flu | 1.03 | 0.81-1.30 | 0.821 | 1.01 | 0.70-1.45 | 0.951 |
| B型Flu | 1.14 | 0.85-1.52 | 0.378 | 1.07 | 0.68-1.70 | 0.766 |

表9 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

| リスク因子 | A型Flu | | | B型Flu | | |
|-------------|-------|-----------|---------|-------|-----------|---------|
| | OR | 95%CI | P-value | OR | 95%CI | P-value |
| 学年 | 0.87 | 0.81-0.94 | <0.001 | 0.69 | 0.62-0.76 | <0.001 |
| 性別 (ref=女子) | 0.97 | 0.76-1.24 | 0.822 | 0.73 | 0.54-0.99 | 0.04 |
| 兄弟数 | 0.92 | 0.80-1.07 | 0.277 | 1.04 | 0.88-1.23 | 0.655 |
| 基礎疾患 | 0.74 | 0.52-1.04 | 0.084 | 1.31 | 0.81-2.11 | 0.276 |
| 昨年度ワクチン接種 | 0.92 | 0.63-1.34 | 0.662 | 1.05 | 0.65-1.70 | 0.849 |
| 昨年度A型罹患 | 0.94 | 0.66-1.34 | 0.724 | | | |
| 昨年度B型罹患 | | | | 0.66 | 0.37-1.19 | 0.168 |
| 本年度ワクチン接種 | 1.01 | 0.70-1.45 | 0.951 | 1.07 | 0.68-1.70 | 0.766 |

表10 型別抗インフルエンザ薬処方状況

| | A型 | | B型 | |
|------|-----|-------|-----|-------|
| | n | % | n | % |
| タミフル | 85 | 23.9 | 62 | 28.3 |
| リレンザ | 85 | 23.9 | 49 | 22.4 |
| イナビル | 168 | 47.3 | 97 | 44.3 |
| なし | 17 | 4.8 | 11 | 5.0 |
| 合計 | 355 | 100.0 | 219 | 100.0 |

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

| | A型発熱期間 | | | B型発熱期間 | | |
|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | n | 平均 | 標準偏差 | n | 平均 | 標準偏差 |
| タミフル | 85 | 51.9 | 25.2 | 62 | 83.3 | 43.2 |
| リレンザ | 85 | 62.2 | 30.3 | 49 | 83.2 | 37.0 |
| イナビル | 168 | 55.1 | 39.3 | 97 | 69.9 | 31.9 |
| なし | 17 | 78.9 | 26.5 | 11 | 70.4 | 43.3 |

A: タミフルとなしに有意差あり P=0.045
他、有意差なし

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

| | A型 | | | B型 | | |
|----------|-----|------|------|-----|------|------|
| | n | 平均 | 標準偏差 | n | 平均 | 標準偏差 |
| ワクチン接種群 | 203 | 52.3 | 29.2 | 134 | 73.8 | 34.1 |
| ワクチン非接種群 | 136 | 59.2 | 32.1 | 81 | 82.9 | 43.5 |

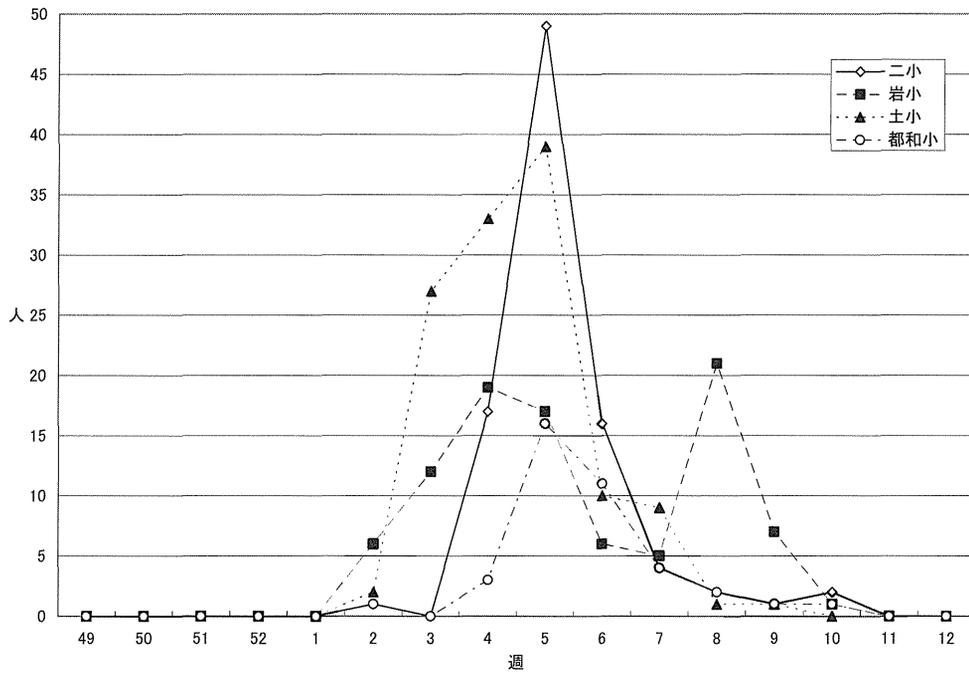


図1 学校別インフルエンザ A 流行曲線

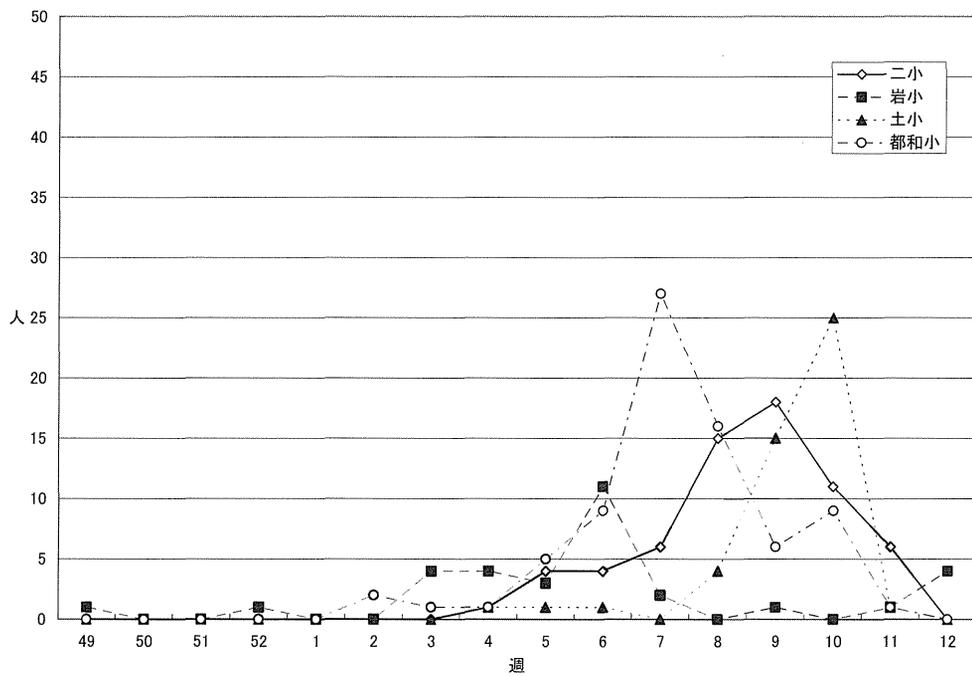


図2 学校別インフルエンザ B 流行曲線

「HIV感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況」に関する研究

研究分担者：小島原典子（東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二准教授）
共同研究者：清原 康介（東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二助教）
共同研究者：古島 大資（東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二助教）
共同研究者：平井 由児（東京女子医科大学医学部感染症科准講師）
共同研究者：相野田祐介（東京女子医科大学医学部感染症科助教）
共同研究者：戸塚 恭一（東京女子医科大学医学部感染症科教授）
共同研究者：山口 直人（東京女子医科大学医学部衛生学公衆衛生学第二主任教授）

研究要旨

米国疾病対策センター(CDC)は、6か月以上のすべての人に対してインフルエンザワクチン^{1,2)}を、また65歳以上の高齢者やハイリスクグループに対して肺炎球菌ワクチン^{3,4)}を接種するよう推奨している。HIV感染者は免疫抑制状態となるため感染予防が重要なハイリスクグループとして、インフルエンザワクチン⁵⁾は1988年以来、肺炎球菌ワクチン⁶⁾も1987年以来年齢にかかわらず接種勧奨されている。一方、わが国では明確な指針がなく、HIV感染者に対するワクチン接種状況も明らかでない。本研究では、主治医への郵送調査により、HIV感染者に対する呼吸器感染症ワクチンの接種状況を明らかにし、HIV感染者に対する包括的予防医療に関する課題を検討することを目的とする。

2012年1月、全国の380のHIV拠点病院においてHIV感染者の診療に従事している医師に調査票を送付した。質問項目は、年齢別HIV外来患者数、インフルエンザワクチンの接種歴、肺炎球菌ワクチンの接種歴、主治医の呼吸器感染症ワクチンに対する意識、接種費用である。2013年6月までに得られた186施設(回答率50.0%)からの回答を集計すると、病院ごとの接種率を統合したインフルエンザワクチン接種率は30.5%、肺炎球菌ワクチンの接種率は3.6%であり、我が国の全体の接種率と比較して低かった。

実際、約55%のHIV診療担当医が「HIV感染者に対してインフルエンザワクチンを積極的に接種すべき」と考えているが、患者からの希望がない、自院で保険外診療を行えないなどの理由でワクチン接種を行っていない医療機関が多かった。HIV感染者の管理には感染予防のためのワクチン接種が重要であることから、HIV診療におけるワクチン接種の指針を明確にするとともに、「mass mediaなどを利用した患者本人への啓発」、「ワクチンなど保険外診療を含めた包括的HIV診療のネットワークの確立」などの対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

わが国のHIV感染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接種状況を医療機関への調査から明らかにする。また、担当医のワクチンに対する意識、接種費用などの因子による影響を解析し、HIV患者に対する包括的予防医療に関する課題を検討することを目的とする。

B. 研究方法

平成23年12月に、厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業拠点病院診療案内(<http://hiv-hospital.jp/>)「HIV感染症の医療体制の整備に関する研究」主任研究者国立病院機構九州医療センターAIDS/HIV総合治療センター山本政弘⁷⁾に掲載されている380のHIV拠点病院に調査票を送付した。質問項目は、年齢別HIV感染者外来数(人種とHAARTの有無を問わない)、

インフルエンザワクチンの接種歴、肺炎球菌ワクチンの接種歴、主治医の呼吸器感染症ワクチンに対する意識、接種費用である。

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会にて承認された(承認番号2398)。

C. 研究結果

2011年12月、全国の380のHIV拠点病院においてHIV感染者の診療に従事している医師に調査票を送付し、186施設(50.0%)から回答を得た。我が国のHIV拠点病院は、14ブロック拠点病院、52中核拠点病院を含めて2011年12月現在380施設であるが、12ブロック拠点病院(回答率85.7%)、26中核拠点病院(50.0%)、併せて全国154のHIV拠点病院(50.5%)から回答が得られ、回収率に地域差は認めなかった(表1)。表2に、ブロック別の対象病院におけるHIV感染者外来患者数と厚生労働省委託事業(公財)エイズ予防財団平成23年エイズ発生動向年報によるHIV感染者及びAIDS患者の都道府県別累積報告状況⁸⁾の比較を示す。関東甲信越、東海では今回の回答患者数は大きく下回っているが、その他の地域では概ね70%の我が国のHIV感染者のワクチン接種状況に関する回答が得られたと考えられた。

表3に示すように、「年齢層別HIV感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況」については、185施設について得られ、本研究で得られたHIV拠点病院におけるHIV外来患者数は19歳以下94人、20-49歳4964人、50歳以上1884人、総数6,942人であった。インフルエンザワクチン総接種率は30.5%で、19歳以下13.8%、20-49歳28.9%、50歳以上35.5%と年齢が上がるほどの接種率は上昇した。一方、肺炎球菌ワクチンの総接種率は、3.6%と低く、19歳以下は2.1%、20-49歳2.1%、50歳以上では7.8%であった。

「地域別HIV感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況調査」を表4に示す。インフルエンザワクチンの接種率は、最も接種率が低い九州・沖縄地区の11%から、最も高い東海地区の73%と地域差を認め、年齢不詳を含めた総数8,342名の平均接種率は29.7%であった。同様に、肺炎球菌ワクチンの平均接種率は3.0%、最も低い近畿地区0.6%から、北陸地区30%まで地域差は大きかった。インフルエンザワクチンの接種率と肺炎球菌ワクチンの接種率の関連は認めなかった。また、インフルエンザワクチンの接種費用は1,050～5,250円、肺炎球菌ワクチンの接種費用は

2,000～12,600円であったが、いずれのワクチンとも接種率と接種費用との関連は認めなかった。

D. 考察

表1に示すように、本調査によるHIV外来患者総数は8370人で、各地域の感染症動向調査によるHIV感染者累積報告数は13,913人の約60%で、関東甲信越、東海では今回の回答患者数は大きく下回っているが、その他の地域では概ね回答が得られたと考えられた。表5に示すように、全国に14あるブロック拠点病院は年間HIV外来患者数100名以上の医療機関が多いが、10から500人以上まで幅広くインフルエンザワクチン接種率は、自院では不可(0%)から90%であった。ブロック拠点病院における肺炎球菌ワクチン接種率は、有効回答のあった10施設のうち8施設が0であり、通常のHIV診療ではワクチンなどの包括的予防医療が行いにくい実情がうかがわれた。

しかしながら「HIV感染者に対してインフルエンザワクチンを積極的に接種すべき」と考えている主治医は102/183(55%)、同様に肺炎球菌ワクチンに対しては、95/183(52%)であり、主治医のワクチン接種に対する意識は高いことが明らかとなった。表6に示すように、HIV感染者に対して公費負担などの施策を充実させてもワクチンの接種率を上げるべきと考えている主治医は少数で、多くは現状の65歳以上の公費負担の枠内で患者本人の自己負担で積極的に接種を促すべきと考える主治医が多いことが分かった。一般にHIV患者は、ワクチンなどの予防意識が低い傾向があり、「本人から受診時にワクチン接種を希望することはほとんどない」という自由記載があった。

また、HIV拠点病院の中には、大学附属病院などで自院では全患者に対してワクチン接種を行っていない施設も多く、「HIV感染者を他院にワクチン接種目的で個々に紹介することは困難」という記載もあり、「mass mediaなどを利用した患者本人への啓発」、「ワクチンなど保険外診療を含めた包括的HIV診療のネットワークの確立」が期待される。米国ではHIV感染者に対して、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンとも接種が推奨されているが、我が国では他のワクチンも含めてハイリスクグループであるHIV感染者に対する公的推奨の明確な基準がないことが問題である。さらに、HIV感染者では、感染予防のため不活化ワクチンの接種は積極的に行う必要

があるが、BCGなどの生ワクチンは、リスクとベネフィットを勘案する必要があるが、原則として接種を行わない。また、インフルエンザ予防接種予診票の6.「今までに特別な病気(心臓血管系・腎臓・肝臓・血液疾患、免疫不全症、その他の病気)にかかり医師の診察を受けていますか。」の項目は、HIV感染者は答えにくく接種の妨げになっている可能性もあるとの指摘もあった(表6)。この項目にチェックがあるとワクチン接種を行わないプライマリケア医もいるとされ、HIV感染者の予防医療を正しく理解している医師、患者は少ない⁹⁾。CD4のレベル、AIDSを発症しているかなどによっても接種基準が異なるため、拠点病院からワクチン接種のために紹介されたプライマリケア医が参照できるような指針の整備が必要である。

自由記載の中には、HIV感染者に対するワクチンの有効性に対して疑問との声もあった。Yamanakaらは¹⁰⁾、CD4>200 counts/ μ Lでは、1回のインフルエンザワクチン接種によってHI価は十分に上昇したと報告している。2つのmeta-analysis^{11,12)}で、それぞれpooled risk reduction rates (RRR) 66%、influenza-like illnessに対するodds ratio [OR]0.23 (95% confidence interval [CI]=0.16-0.34; p<0.001)、laboratory confirmed influenzaに対するOR 0.15; 95% CI=0.03-0.63; p=0.01)と有効性を認める。これらのエビデンスをもとに、HIV感染者に対するわかりやすいインフルエンザワクチン接種の指針を作成し広く公開することが期待される。

一方、invasive pneumococcal disease (IPD)を合併するHIV感染者は173人(人口10万対、CDC 2012)で健常者の約20倍と言われ、HIV感染者に対する肺炎球菌ワクチン23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23)は1989年から推奨されている¹³⁾。2012年のMMWR⁶⁾では、免疫不全患者に対しては、PPSV23に加えて13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)が推奨されるようになった^{14,15)}。わが国では、小児に対して7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7)が緊急ワクチン接種事業として投与されている。PCV13は2013年現在認可されていないが、費用対効果も含めたHIV感染者に対する肺炎球菌ワクチンの接種基準も明確にするべきであろう。

HIV感染者など免疫不全者では感染症が重篤化しやすいため、インフルエンザ、肺炎球菌などの不活化ワクチンは積極的、計画的に接種する必要がある。

HIV-RNA存在下ではワクチンに対する抗体産生が低い傾向があり、HIVウイルス量、CD4カウント数をモニターしつつ包括的、予防医療ネットワークの確立が重要である。

E. 結論

HIV感染者に対しては、感染予防のためインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種が有効であり、欧米ではハイリスクグループとして明確に推奨されている。わが国では、HIV感染者自身の無関心もありインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンとも接種率は健常者よりさらに低い現状である。本研究により、HIV拠点病院の診療担当医はワクチン接種の重要性を認識しているが、大規模病院ではワクチンを自院で接種できない制度となっていることが多く、ワクチンの接種基準もあいまいで、患者の意識も低いため地域のネットワークを十分に活用できていないために、HIV感染者に対するワクチン接種率が向上しないことがわかった。専門医、プライマリケア医、患者が共有できるワクチンの接種指針を策定し、mass mediaなどを利用した患者本人への啓発が接種率向上のために必要と考えられた。HIV感染者のマネージメントには、ワクチンなど保険外診療を含めた予防医療の包括的なHIV診療のネットワークの確立が重要である。

参考文献

- 1) CDC. Prevention and control of influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59(No. RR-8).
- 2) CDC. Update: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding use of CSL seasonal influenza vaccine (Afluria) in the United States during 2010-11. MMWR 2010;59:989-92.
- 3) CDC. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR 46(RR-8): 1-24, 1997.
- 4) CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR 2010; 59: 1102-1106.

- 5) Immunization Practices Advisory Committee Recommendations of the immunization practices advisory committee prevention and control of influenza. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1988;37:361-364.
- 6) Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR 2012 /61(40);816-819.
- 7) 山本政弘 HIV感染症の医療体制の整備に関する研究 平成22年度総括報告書 2010;2-5.
- 8) 感染症法に基づくHIV感染者・エイズ患者情報 HIV感染者及びエイズ患者の都道府県別累積報告状況http://api-net.jfap.or.jp/status/2012/1205/20120524_hyo_03.pdf
- 9) 村中清春、北蘭英隆、細川直登 HIV感染者とワクチン治療 93 : 2241-2245, 2011.
- 10) Yamanaka H, Teruya K, Tanaka M, et.al: Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 39: 167-173, 2005.
- 11) Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. HIV Med. 2008 Jan;9(1):57-61.
- 12) Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G., et.al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. PLoS One. 2011;6(12):e29249.
- 13) CDC. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. 1989 MMWR 38(5);64-68,73-76
- 14) Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for Pneumococcal Vaccines for Immunocompromised Adults <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/GRADE/pneumo-immuno-adults.html>
- 15) Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schünemann HJ; ACIP Evidence Based Recommendations Work Group (EBRWG). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine 2011;29:9171-6.

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(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 各ブロックにおける HIV 拠点病院別回答率

| ブロック | ブロック拠点病院 | | 中核拠点病院 | | HIV 拠点病院 | | 合計 | |
|-------|----------|---------|---------|--------|----------|--------|---------|--------|
| | 回答数/拠点数 | (%) | 回答数/拠点数 | (%) | 回答数/拠点数 | (%) | 回答数/拠点数 | (%) |
| 北海道 | 2/3 | (66.7) | 0/1 | (0.0) | 9/15 | (60.0) | 11/19 | (57.9) |
| 東北 | 1/1 | (100.0) | 1/5 | (20.0) | 21/36 | (58.3) | 23/42 | (54.8) |
| 関東甲信越 | 3/3 | (100.0) | 6/13 | (46.2) | 43/106 | (40.6) | 52/122 | (42.6) |
| 北陸 | 1/1 | (100.0) | 1/2 | (50.0) | 6/11 | (54.5) | 8/14 | (57.1) |
| 東海 | 1/1 | (100.0) | 3/6 | (50.0) | 20/41 | (46.3) | 24/48 | (47.9) |
| 近畿 | 1/1 | (100.0) | 3/8 | (37.5) | 16/36 | (47.2) | 20/45 | (44.4) |
| 中国・四国 | 2/3 | (66.7) | 6/9 | (66.7) | 25/47 | (53.2) | 33/59 | (55.9) |
| 九州・沖縄 | 1/1 | (100.0) | 6/8 | (75.0) | 15/22 | (68.2) | 22/31 | (71.0) |
| 合計 | 12/14 | (85.7) | 26/52 | (50.0) | 155/314 | (49.4) | 193/380 | (50.8) |

表2 ブロック別と HIV 感染者数と厚労省 HIV 感染者累積報告状況⁸⁾

| ブロック | 対象病院 HIV 外来患者数 | 厚労省 HIV 感染者累積報告状況 |
|-------|----------------|-------------------|
| 北海道 | 231 | 178 |
| 東北 | 217 | 254 |
| 関東甲信越 | 2,886 | 8,530 |
| 北陸 | 126 | 125 |
| 東海 | 1,364 | 1,361 |
| 近畿 | 2,852 | 2,340 |
| 中国・四国 | 455 | 463 |
| 九州・沖縄 | 1,304 | 662 |
| 合計 | 9,435 | 13,913 |

表 3 年齢層別 HIV 感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況 (2011 年)

| HIV 感染者外来患者数 | 2011/12 シーズンインフルエンザ ワクチン接種者数 (%) | | 肺炎球菌ワクチン接種者数 (過去の接種者含む) (%) | |
|------------------|-------------------------------------|-------|--------------------------------|------|
| | 0～19 歳 n = 94 | 13 | 13.8% | 2 |
| 20～49 歳 n = 4964 | 1436 | 28.9% | 104 | 2.1% |
| 50 歳以上 n = 1884 | 669 | 35.5% | 147 | 7.8% |
| 合計 6942 | 2118 | 30.5% | 253 | 3.6% |

表 4 地域別 HIV 感染者における呼吸器感染症ワクチンの接種状況

| 地域 | H I V 外来 患者総数 | 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 | |
|-------|------------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| | | 接種率 (%) | 接種費用 (円) | 接種率 (%) | 接種費用 (円) |
| 北海道 | 231 | 17.7 | 2,410～3,200 | 1.3 | 4,961～8,179 |
| 東北 | 204 | 25.0 | 2,000～5,040 | 2.5 | 2,000～9,135 |
| 関東甲信越 | 2,886 | 31.5 | 2,000～5,000 | 3.0 | 4,700～10,500 |
| 北陸 | 126 | 46.0 | 2,500～5,000 | 31.7 | 4,500～8,170 |
| 東海 | 284 | 73.2 | 1,050～5,250 | 28.5 | 5,100～8,270 |
| 近畿 | 2,852 | 33.9 | 2,000～4,600 | 0.6 | 5,090～8,800 |
| 中国・四国 | 455 | 21.3 | 3,400～5,250 | 2.0 | 5,000～11,267 |
| 九州・沖縄 | 1,304 | 11.4 | 2,000～4,410 | 0.8 | 4,384～12,600 |
| 合計 | 8,342 | 29.7 | 1,050～5,250 | 3.0 | 2,000～12,600 |

表 5 HIV 外来患者数別の回答拠点病院数

| HIV 外来患者数 | なし | ～20 | ～100 | ～500 | 501～ | 合計 |
|-------------------------------|----|-----|------|------|------|-----|
| (1) ブロック拠点病院 n = 14 | 0 | 4 | 2 | 3 | 3 | 12 |
| (2) 中核病院 n = 52 | 0 | 5 | 15 | 5 | 1 | 26 |
| (3) 上記以外の HIV 拠点病院 n = 314 | 56 | 74 | 23 | 2 | 0 | 155 |
| 合計 | 56 | 83 | 40 | 10 | 4 | 193 |

表6 自由意見のまとめ

(1) HIV感染者のワクチン接種率向上のための施策が必要。

- ・ HIV感染者に限らず、公費負担などをさらに充実すべき。(国立大医学部附属病院)
- ・ HIV以外にも同種移植など免疫不全の患者は多く、保険適用によるのが良い。(公立大医学部附属病院)
- ・ ワクチンは免疫能力、年齢、既往歴を考えて、公費負担するべきである。(公立病院)

(2) HIV感染者のワクチン接種率は向上させた方がよいが今以上の施策が必要とは思わない。

- ・ 自己負担で、インフルエンザワクチンの接種を促すべき。(22件、3私立大医学部附属病院、2国立病院、4国立大医学部附属病院、2私立病院、10公立病院、公立大医学部附属病院)
- ・ 血液製剤で感染された方々は、公費負担、保証制度を充実する必要があると思うが、一般の感染者は他の患者と同様に自己負担すべき。(国立病院)

(3) HIV感染者のワクチン接種勧めていない、してない。

- ・ 現在、易感染状態のコントロール不良患者がいないため、積極的にワクチン接種を勧めていない。(国立大医学部附属病院)
- ・ 御本人が希望された場合は行う方針だが、希望は少ない。(国立病院、公立病院)
- ・ 全患者において他施設での接種の方針で、HIV患者を積極的に他施設へ紹介するのも困難。(3件、公立病院、私立病院、国立大医学部附属病院)

(4) HIV感染者に対するワクチン接種の問題点

- ・ ワクチンは保険外診療であるため、本来拠点病院で行うべきではない。打ってくれない所があったり、問診票に「免疫不全」の項目があったりして、一般診療機関でワクチンが受けにくいことが問題である。(国立病院、公立病院、国立大医学部附属病院)
- ・ 費用対効果の検証が必要。(国立病院)
- ・ HIV陽性者だからという問題より、国民全体の中で考えればよい問題と考える。(国立大医学部附属病院、国立病院)
- ・ HIVというだけで罹患率、死亡率は上昇するのか。AIDS発症者には勧めているが、一律ではない。(公立病院) HIV感染症患者へのワクチン投与後の抗体価がどこまで上がるか、エビデンスはあるのだろうか。(国立病院)
- ・ HIV感染者に対するワクチン接種基準を明確にして頂きたい。(私立大医学部附属病院) 肺炎球菌ワクチンについては、年齢、脳卒中などの合併症、誤嚥の有無等で接種を判断すべき。(私立病院)
- ・ キャンペーンや啓蒙活動にてインフルエンザ、肺炎球菌のワクチンの接種率は上げるべき。現実には難しい。(国立大医学部附属病院)

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

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査(研究計画)

研究分担者：浦江 明憲（株式会社メディサイエンスプランニング代表取締役）
研究分担者：出口 昌昭（大阪市立総合医療センター周産期センター部長）
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准教授）
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

「妊婦」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。しかし、本邦の妊婦において、季節性インフルエンザの重症化リスクを検討した報告はない。そこで、本邦の妊婦における季節性インフルエンザの健康影響を検討するため、self-control methodsによる研究計画を作成した。

平成25年10～12月に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦（妊娠週数は問わない）を対象とする。登録時に、自記式質問票を用いて、「過去3年間」の罹患・入院に関する情報を収集する。また、インフルエンザの流行が収束した後（翌26年5月頃）、自記式質問票を用いて、「妊娠中」の罹患・入院に関する情報を得る。解析では「①非妊娠・流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院のrelative riskを算出する。また「②妊娠・非流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院のrelative riskを算出する。さらに、同データを用いて、妊婦のワクチン有効性（妊婦および出生児の罹患・入院に対する予防効果）についても検討を行う予定である。

今年度は、「妊婦のインフルエンザ健康影響」に関する過去の調査について系統的レビューを実施し、本調査で検討すべき課題を明確にした。また、研究で使用する書式および実施要領を作成した。今後、大阪府医師会および近畿産科婦人科学会周産期研究部会にも協力依頼を行い、2013/14シーズン調査を円滑に開始できるよう準備をすすめる。

A. 研究目的

「妊婦」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。このため、2012年4月にWHOで開催された予防接種専門家会議(SAGE)では、「妊婦を季節性インフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置付けるよう推奨する」というpositioning paperが出された。しかし、本邦の医療制度、妊婦検診体制などは他国と異なるという側面もある。実際、2009年の新型インフルエンザ流行時においても、本邦における妊婦の入院は74人（参考：年間出生数 約100万）と他国に比べて少なかったことが報告されている。そこで、妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について要否を判断するため、本邦の妊婦を対象に「季節性インフルエ

ンザの健康影響」を至急評価することが必要となった。

B. 研究方法

研究デザイン

研究計画を作成するにあたり、過去に報告された「妊婦のインフルエンザ健康影響に関する調査」につき、Pubmedを用いて文献検索を行った。キーワードは、(pregnancy OR pregnant women OR pregnant) AND influenza AND (burden OR mortality OR hospitalization OR morbidity)とし、English、Humanで制限した。合計727編の論文が該当したが、このうちTitleおよびAbstractの内容から、考慮すべき論文17編を選択した（表1）¹⁻¹⁷。また、この際、米国ACIPに記載されている参考文献は総て含めることとした。

これらの文献内容と、本邦の医療制度や妊婦検診体制を考えあわせた結果、self-control methodによる検討(図)が、最も実行可能性が高いと判断した。

対象者

平成25年10～12月に、大阪府下の産科医療機関に通院している全妊婦(妊娠週数は問わない)を対象とする。対象者は本調査の内容等について文書による説明を受ける。本調査への参加の同意は、調査票への回答をもって同意を得たものとみなす。

本研究仮説「妊娠中は流行期の肺炎入院が多い」を検討する際に必要なサンプルサイズは、以下の手順により算出した。文献¹³⁾から肺炎による入院率(/10,000 women-months)を非妊娠・流行期で1.5、妊娠・流行期で3.0と仮定し、流行期を2ヵ月、対象者を40,000人と仮定とすると、「非妊娠・流行期の肺炎入院率」と比較した「妊娠・流行期の肺炎入院率」の相対危険(95%信頼区間)は2.0(1.00-3.98)となり、統計学的有意差が検出可能となる。従って、少なくとも40,000人の対象者が必要と考えられた。

現在、大阪府下の産科医療機関は約150施設、年間分娩数は約80,000件である。これらすべての産科医療機関に協力を依頼し、約60,000人の妊婦の登録を目標とする。

登録時の情報収集

登録時に、自記式質問票を用いて、以下の項目に関する情報収集を行う。

- 1) 過去3年間のワクチン接種、インフルエンザ罹患、入院歴
- 2) 年齢、連絡先、身長、体重、妊娠週数、出産予定日、基礎疾患、飲酒、喫煙

この際、過去3年間の入院歴で「あり」と回答した者については、入院先の病院への問い合わせに関して、文書による同意を得る。

入院先の病院に対する問い合わせ事項は、入・退院日、入院時病名、入院時検査所見、治療状況などである。

流行後の調査

インフルエンザの流行が収束した後(翌26年5月頃)、自記式質問票を用いて、以下の項目に関する情報収集を行う。

- 1) 妊娠中のワクチン接種、インフルエンザ罹患、入

院歴

- 2) (出産した人のみ) 出産日、出生児体重・身長・基礎疾患、通園、栄養、お子さまのインフルエンザ罹患、入院歴

この際、妊娠中の入院歴で「あり」と回答した者、お子さまの入院歴で「あり」と回答した者については、入院先の病院への問い合わせに関して、文書による同意を得る。

また、医師記入用調査票を用いて、妊娠状況(単胎・多胎、妊娠中の併存症、転帰、等)、出産状況(出産日、在胎週数、分娩状況、アプガースコア、先天異常)、過去の分娩歴、についての情報を収集する。

解析

Risk periodを「妊娠・流行期」、control periodを「①非妊娠・流行期」、「②妊娠・非流行期」とする。各時期における入院率をそれぞれ推計し、「①非妊娠・流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院のrelative riskを算出する。また、「②妊娠・非流行期」と比較した「妊娠・流行期」の罹患・入院のrelative riskを算出する。

また、収集情報を用いて、妊婦に対するインフルエンザワクチンの有効性(妊婦の罹患・入院に対する予防効果、出生児の罹患・入院に対する予防効果)についても検討を行う予定である。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得る。また、各医療機関においても、必要に応じて倫理審査委員会の承認を得る。

C. 研究結果

本研究計画を作成するにあたり、これまでに実施された「妊婦のインフルエンザ健康影響に関する調査」および「妊婦のインフルエンザワクチン有効性調査」につき、系統的レビューを実施した。

1. 妊婦のインフルエンザ健康影響に関する調査(表1)

該当した17文献のうち、8文献(47%)は2009年の新型インフルエンザ流行時に実施された研究である。オーストラリアで実施された症例対照研究では、「検査確定インフルエンザによる入院」に対して、妊婦のORが約22倍に上昇していた(OR=22.4, 95%CI:9.2-54.5)⁵⁾。また、同地域で、既存のデータベースを用いて実施

した研究では、非妊娠女性と比較して妊婦では「入院率」が5.2倍(95%CI:4.6-5.8)、「ICU入院率」が6.5倍(4.8-8.8)高かったことを報告している⁹⁾。検査確定インフルエンザの患者を対象とした研究では、「ICU入院」に対するリスク因子として妊婦(20週未満:OR=2.4, 1.3-4.6; 20週以降:OR=13.2, 9.6-18.3)および出産後の女性(OR=6.4, 2.6-15.7)⁸⁾、「ICU入院あるいは死亡」に対するリスク因子として妊娠(OR=3.3, 2.7-4.0)を挙げている⁶⁾。

季節性インフルエンザ時に実施した9研究は、総て既存のデータベース情報を利用した研究デザインである。また、複数シーズンに渡って蓄積したデータをまとめて解析している研究がほとんどである。インフルエンザ健康影響に関する結果指標としては、医療機関受診、入院のみならず、妊娠転帰に関する検討も実施されている。米国の保険加入者を対象とした研究では、「急性呼吸器疾患による医療機関受診率」が、非妊娠女性と比べて妊婦で高いことが示された^{12,14)}。シーズン中の入院に関しては、カナダでは妊婦の「入院率」が非妊娠女性と比べて高いこと(記述疫学)¹¹⁾、米国でも妊婦の「呼吸器疾患による入院率」が高いこと(self-control methods)¹³⁾、「心肺疾患による入院率」が高いこと(症例対照研究¹⁵⁾、横断研究¹⁶⁾)が示されている。妊娠転帰に関しては、シーズン中に呼吸器疾患によって入院した妊婦は、呼吸器疾患以外で入院した妊婦と比べて、早産・帝王切開・胎児仮死・子宮内胎児死亡に対するリスクが高いことを2研究が示しているが^{2,17)}、関連を認めなかったとする報告もある¹⁶⁾。

2. 妊婦のインフルエンザワクチン有効性に関する調査(表2)

妊婦自身のインフルエンザ罹患に対するワクチンの予防効果を示した報告は6文献である^{4,19-20,22-24)}。うち、5文献では統計学的に有意なワクチン有効性を示している^{4,19-20,22,24)}。また、ワクチン接種を受けた妊婦では、非接種の妊婦に比べて、早産・低出生体重・死産が少ないことを示した研究もある^{18,19)}。

生後6ヵ月未満児のインフルエンザ罹患に対する妊婦へのワクチン接種の予防効果を検討した報告は5文献である^{19,21-24)}。うち、3文献では統計学的に有意なワクチン有効性を示している^{19,21-22)}。

ワクチン有効性に関しては、ほとんどの研究がcohort studyによる手法で検討しており、症例対照研

究あるいは横断研究による手法はわずかであった。

D. 考察

他国によるこれまでの研究結果をみると、妊婦は非妊娠女性と比べて、新型インフルエンザの罹患リスクが高く、新型インフルエンザに罹患した場合のICU入院・死亡リスクが高かったことが判る。また、季節性インフルエンザにおいても、急性呼吸器疾患による医療機関受診や入院の頻度が、非妊娠女性と比較して高いことが示されている。シーズン中に呼吸器疾患によって入院した妊婦では、呼吸器疾患以外で入院した妊婦よりも、早産・帝王切開・胎児仮死・子宮内胎児死亡のリスクが高くなることを示した報告もある。

しかし、これまでのところ、本邦において「妊婦のインフルエンザ健康影響」を検討した報告は、2009年の新型インフルエンザ流行時に実施された北海道での実態調査のみであり⁴⁾、分析疫学手法に則り「妊婦のインフルエンザ健康影響」を明らかにした報告はない。本邦の医療制度、妊婦検診体制などは他国と異なるということもあり、妊婦へのインフルエンザワクチン接種の制度化について可否を判断するためには、本邦の妊婦を対象に「季節性インフルエンザの健康影響」を調査することが不可欠である。

「妊婦における季節性インフルエンザの健康影響」の結果指標としては、急性呼吸器疾患による医療機関受診、入院、死亡、妊娠転帰が考えられる。しかし、医療機関受診は、対象者の健康意識の程度に影響を受ける指標であるため、入院、死亡、妊娠転帰といった客観的指標が望ましいであろう。また、死亡の頻度がそれほど高くないことを考えると、入院や妊娠転帰を調査することが現実的である。

「入院」を主要な結果指標とする場合、これまでの研究では、データベースを使用した記述疫学やhistorical cohort study、self-control method、検査確定インフルエンザ患者についての国の報告システムを利用したcomparison study、case-control studyが散見される。本邦の医療制度を考えると、入院サーベイランスデータにより基幹医療機関への入院率(年齢・性別、ICU入院率)は算出可能である。しかし、現在のところ、「妊婦」のシーズン中の入院率を算出できるデータベースはないため、妊婦の入院率について記述疫学的な評価を行う場合にも新たに情報収集を行う必要がある。

「妊婦」のインフルエンザ関連入院は、それほど多くはないことが予測される。従って、まず症例対照研究による研究計画を考慮した(症例：インフルエンザで入院した者、対照：症例が生じた病院に入院している他疾患患者あるいは地域住民、exposure：妊娠)。しかし、本邦では妊婦と非妊娠女性の通院する病院(診療科)がそもそも異なるため、「症例」における「妊娠」の頻度は「症例」をどこの病院(診療科)から選定するかにより影響を受ける。また、「対照」を症例が生じた病院の入院患者から選定する場合も同様のことが生じる。例えば、産婦人科病院から「症例」を得た場合に「対照」も産婦人科病院から選出し、内科で「症例」を得た場合に「対照」も内科から得たとすると、「症例」と「対照」で「妊娠」の割合が似通ってしまい「妊娠」の入院に対する影響はもはや検討不可能となる。これらを考慮すると、本研究仮説を症例対照研究デザインで検討するのは非常に難しいと考える。

Self-control methodは、同一人を対象として、妊娠期間中(risk period)の入院を、非妊娠期間中(control period)の入院と比較するというデザインである。対象は、妊婦であるため、study baseとする対象科は産婦人科のみとシンプルである。risk periodおよびcontrol periodにおける入院の情報は、対象者からの自己申告に基づくが、入院医療機関への問い合わせを行うことで情報の精度を確保する。また、デザイン上、同一対象者内での比較であるので、時間経過に依存しない交絡因子の影響は考慮しなくてもよい。ただし、self-control methodは、デザインの特長性のために応用可能な研究が限られている。一般的には以下のような条件が挙げられているが、本研究仮説はこれらの条件に合致しており、本邦の医療制度を勘案しても、最も実行可能性が高い手法と考えられる：曝露状況が個人の中で時間とともに変化する事、曝露の結果引き起こされる疾病は突然発症するものである事。しかし、本研究デザインでは、以下のlimitationが生じる可能性がある。全妊婦のrisk periodが単一シーズン(2013/14シーズン)となるため、risk period(2013/14シーズン)の流行規模に影響を受ける可能性がある。例えば、2013/14シーズンの流行規模が比較シーズンに比べて大きかった場合、「risk periodで入院が多い」という結果が得られたとしても、「妊娠」のために入院が多くなったのか、単に

2013/14シーズンの流行規模が大きかったために入院が多かっただけなのか、の判別は難しい。そこで、この危険性を最小限とするため、control periodは単一シーズンでなく「過去3年間(すなわち2010/11～2012/13シーズン)」の情報を収集することとした。このうち、2010/11シーズンの流行規模は中程度と考えられるが、2011/12シーズンは過去10年間でも第2番目の流行規模である。これら流行規模が異なる過去3シーズンのそれぞれと比較することにより、「妊娠・流行期」の入院リスクを示すことができると考えている。

また、理想的には同一シーズンの一般女性との比較が望ましいと考えられるため、記述疫学による検討を加えることを考えている。記述疫学による検討では、外部データ(入院サーベイランスデータ)を用いて、同地域・同年代の一般女性における基幹病院入院率を算出し、対象妊婦における基幹病院入院率との比較検討を行う予定である。

「妊婦のワクチン有効性」に関しては、系統的レビューの結果、本邦からの該当文献は2件のみであった。1件は出産時に実施された後ろ向き調査、1件はantibody efficacyによる検討であり、ワクチン接種者・非接種者をシーズン中にわたり追跡するというprospective cohort studyはない。そこで、本研究では、登録時に当該シーズンのワクチン接種の情報を収集し、流行後に妊娠中の罹患・入院に関する情報を収集して、prospective cohort studyの手法により妊婦のワクチン有効性についても検討を行う予定である。また、シーズン中に産出した妊婦については、出生児の罹患・入院についても情報収集を行うこととし、妊娠中のワクチン接種で出生児の罹患・入院を予防しうるかどうかも検討を行う。さらに、ワクチン接種で、早産・帝王切開・胎児仮死・子宮内胎児死亡が減少するかどうか検討できればと考えている。

E. 結論

「妊婦のインフルエンザ健康影響」を検討するため、過去に実施された調査について系統的レビューを実施し、本調査で検討すべき課題を明確にした。本邦の医療制度等も勘案した結果、Self-control methodによる検討が、最も実行可能性が高いと判断した。これに基づき、研究計画を作成し、調査書式および実施要領を作成した。今後、大阪市立大学における倫理審査の承認を得て、大阪府医師会および近畿産科

婦人科学会周産期研究部会にも協力依頼を行い、2013/14シーズン調査を円滑に開始できるよう準備をすすめる。

参考文献

- 1) Thompson M, Williams J, Naleway A, et al. The pregnancy and influenza project: design of an observational case-cohort study to evaluate influenza burden and vaccine effectiveness among pregnant women and their infants. *AJOG* 2011; S69-76.
- 2) Martin A, Cox S, Jamieson DJ, et al. Respiratory illness hospitalizations among pregnant women during influenza season, 1998-2008. *Matern Child Health J* 2012;
- 3) Lenzi L, Pontarolo R. Evaluation of pregnancy as a risk factor in the outcomes of influenza A(H1N1)/2009 in women of childbearing age. *Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro* 2012; 28(2): 395-9.
- 4) Yamada T, Yamada T, Morikawa M, et al. Pandemic (H1N1) 2009 in pregnant Japanese women in Hokkaido. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 130-6.
- 5) Ward KA, Spokes PJ, McAnulty JM. Case-control study of risk factors for hospitalization caused by pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2011; 17: 1409-16.
- 6) Yu H, Feng Z, Uyeki TM, et al. Risk factors for severe illness with 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus infection in China. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 457-65.
- 7) Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010; 303: 1517-25.
- 8) The ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1279.
- 9) Kelly H, Mercer GN, Cheng AC. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and indigenous people in Australia in 2009. *Euro Surveill* 2009; 14: 19441.
- 10) Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, Honein MA for the California Pandemic (H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2010; 362: 27-35.
- 11) Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 622-9.
- 12) Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Reports* 1986; 101: 205-11.
- 13) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007; 176: 463-8.
- 14) Lindsay L, Jackson LA, Savitz DA, et al. Community influenza activity and risk of acute influenza-illness episodes among healthy unvaccinated pregnant and postpartum women. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 838-48.
- 15) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094-102.
- 16) Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1705-12.
- 17) Cox S, Posner SF, McPheeters M, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1315-22.
- 18) Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am J Public Health* 2012; 102: e33-40.
- 19) Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2012; 184: 645-53.
- 20) Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, et al. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: A prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine*. 2012; 30: 7630-6.
- 21) Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 1355-61.
- 22) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1555-64.
- 23) Black SB, Shinefield HR, France EK, et al; Vaccine

Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am J Perinatol. 2004; 21: 333-9.

- 24) Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. Pediatr Infect Dis J 1987; 6: 398-403.
- 25) Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. J Infect Dis 1993; 168: 647-56.
- 26) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis 1979; 140: 141-6.

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(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし