

表1. 妊婦のインフルエンザ健康影響に関する調査

文献番号	調査年	場所	研究デザイン	対象	情報収集	結果指標	主要結果
1	2010/11	US	Prospective cohort study	5,000人の妊婦(Kaiser Permanente health planの会員)	インフルエンザ様症状、検査診断インフルエンザ、出産後1か月、6か月の出生児の追跡調査	インフルエンザ様症状、検査確定インフルエンザ妊娠転帰	米国で実施中の研究に関する紹介。 研究目的は、①妊婦のInfluenza disease burdenの評価、②インフルエンザ罹患後の妊娠転帰・出生児への影響調査、③妊婦のワクチン接種行動に関連する因子の検討、④妊婦のワクチン有効性評価、⑤6か月未満児のインフルエンザに対する妊婦のワクチン接種の効果
2	1998-2008	US	historical cohort study	Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatients Databaseの退院データから、妊娠入院を抜粋(呼吸器疾患入院56,337人 vs. 呼吸器疾患以外の入院17,491,685人)	入院時病名、基礎疾患、入院期間、入院費用、妊娠転帰	入院期間、入院費用、妊娠転帰	呼吸器疾患による入院は、呼吸器疾患以外の入院に比べて、入院期間が長く、入院費用が高くなる。 また、早産に対するOR=3.82(3.53-4.14)、帝王切開に対するOR=3.47(3.22-3.74)、胎児仮死に対するOR=2.33(2.15-2.52)、子宮内胎児死亡に対するOR=2.50(1.97-3.18)
3	2009/10	Brazil	historical cohort study	National information system on Diseases of notificationによるデータベースから、インフルエンザに罹患した10-49歳の女性1,861人を抜粋(うち妊婦は352人)	年齢、基礎疾患、抗インフルエンザ薬の使用、入院、死亡	インフルエンザ関連死亡	妊婦のcase fatality rateは4.5%で、非妊娠女性では6.4%。死亡に対するORは妊婦(vs nonpregnant): 0.70(0.41-1.21)であった。 死亡に対するその他の関連因子は以下のとおり; タミフル使用: 0.02(0.01-0.06)、 基礎疾患: 2.20(1.43-3.28)、 入院: 28.4(12.4-65.0)、 心疾患: 5.18(2.39-11.2)、 免疫不全: 2.98(1.12-7.89)、 糖尿病: 7.19(3.21-16.1)、 肥満: 8.90(3.48-22.8)、 教育年数8年未満(vs 12年以上): 3.72(1.23-11.3)、 治療までの日数: 1.42(1.30-1.55)
4	2009/10	Japan	cross-sectional study	北海道の121産婦人科医療機関で、2009年12月1日から2010年5月31日までに出産した女性7,535人	妊娠中のインフルエンザ罹患、抗インフルエンザ薬の使用、入院	インフルエンザ罹患	インフルエンザに罹患したものは268人(3.5%)、うち229人(85.4%)は抗インフルエンザ薬を内服。新型インフルエンザワクチンの接種率は67.2%、ワクチン接種者では罹患者が少なかった(0.2% vs 2%)。353人(4.7%)は抗インフルエンザ薬の予防投与を受けたが、うち140人(39.7%)が発症。
5	2009/10	Australia	case-control study	17歳以上の者(症例: 2009年7~8月にシドニーメトロポリタン病院に入院した検査確定インフルエンザ患者302人、対照: シドニーメトロポリタンに居住している17歳以上の者をrandom digit dialingにより選択603人)	インフルエンザ症状、妊娠、過去28日以内の出産、身長、体重、喫煙、内服薬、過去の入院歴、基礎疾患	検査確定インフルエンザによる入院	検査確定インフルエンザ入院に対する関連因子; 妊娠: OR=22.4(9.2-54.5)、 免疫抑制剤: OR=5.5(2.8-10.9)、 呼吸器疾患: OR=6.6(3.8-11.6)、 喘息: OR=4.3(2.7-6.8)、 心疾患: OR=2.3(1.2-4.1)、 糖尿病: OR=3.8(2.2-6.5)、 現在喫煙: OR=2.0(1.3-3.2)、 過去喫煙: OR=2.0(1.3-3.0)

文献番号	調査年	場所	研究デザイン	対象	情報収集	結果指標	主要結果
6	2009/10	China	comparison study	2009年9月～2010年2月にChina CDCに報告された検査確定インフルエンザ患者9,966人(ICU入院3,014人、死亡783人 vs. non-severe cases 6,169人)	性別、年齢、基礎疾患、妊娠、肥満、ワクチン接種	検査確定インフルエンザによるICU入院+死亡	15～49歳の女性における、ICU+死亡の関連因子は、 妊娠: OR=3.30(2.72-4.00)、 基礎疾患: OR=3.62(2.65-4.94)、 妊娠+基礎疾患: OR=3.69(2.15-6.31)
7	2009/10	US	comparison study	2009年4～12月にCDCに報告された検査確定インフルエンザの妊婦788人(入院509人、うちICU入院115人、うち死亡30人)	妊娠週数、基礎疾患、治療、入院、妊娠転帰、ICU、人工呼吸器の使用、入院日数、	検査確定インフルエンザによるICU入院	発症後4日以降に治療を始めた者では、2日以内に治療を始めた者に比べて、ICU入院が多い(RR=6.0, 3.5-10.6)。
8	2009/10	Australia and New Zealand	comparison study	Australian and New Zealand Intensive Care Influenza Investigators registryにより、2009年6月～8月にICUに検査確定インフルエンザで入院した妊娠・出産後女性を同定	妊娠・出産歴、身長、体重、基礎疾患、妊娠転帰、ワクチン接種歴	検査確定インフルエンザによるICU入院	非妊娠女性(15-44歳)のICU入院率は1/35300、 妊娠20週未満の女性では1/14600、 妊娠20週以降の女性では1/2700、 出産後の女性では1/5500。 ICU入院に対するRR(ref. 非妊娠女性)は、 妊娠20週未満の女性で2.4(1.3-4.6)、 妊娠20週以降の女性で13.2(9.6-18.3)、 出産後の女性で6.4(2.6-15.7)。
9	2009/10	Australia	descriptive epidemiology	Australian Bureau of Statisticsのデータベースから2009年の性・年齢層別人口データを抜粋、Ausrtalian Department of Health and Ageingのデータベースから妊婦の入院、ICU入院、死亡のデータを収集	Australian Bureau of Statisticsのデータベースから2009年の性・年齢層別人口データを収集、Ausrtalian Department of Health and Ageingのデータベースから妊婦の入院、ICU入院、死亡のデータを収集	入院、ICU入院、死亡	妊婦の入院率は100,000あたり117.2、ICU入院は19.8、死亡は1.3。 非妊娠女性と比較した妊婦のRRIは、 入院に対して5.2(4.6-5.8)、 ICU入院に対して6.5(4.8-8.8)、 死亡に対して1.4(0.4-4.5)。
10	2009/10	US	descriptive epidemiology & comparison study	2009年4月～8月にカリフォルニア保健局に報告された検査確定インフルエンザの入院患者のうち15-44歳の女性239人(妊婦94人、産後女性8人、非妊娠女性137人)	基礎疾患、症状、検査所見、ICU入院、人工呼吸器の使用、抗ウイルス薬治療、入院期間、死亡	検査確定インフルエンザによるICU入院+死亡	妊婦の死亡率は100,000live birthsあたり4.3(1.8-8.4)。発症後48時間以内に抗ウイルス薬治療を始めた者に比べて、それ以降に投与された者ではICU入院あるいは死亡のリスクが高かった(RR=4.3, 1.4-13.7)。
11	1994-2000	Canada	descriptive epidemiology	カナダの入院データベース	入院時病名、基礎疾患、妊娠	入院	妊婦の入院率は100,000人当たり150(140-170)であり、健康な妊婦よりも基礎疾患を有する妊婦で入院率がより高い。 非妊娠女性と比べた妊婦の入院に対するRRIは、 20-34歳の女性では9、 健康女性で18、 喘息を有する女性で4、 他の呼吸器疾患を持つ女性で10、 代謝疾患・腎疾患・心疾患を持つ女性で8、 他の基礎疾患を持つ女性で10、 といずれの категорияでも妊婦は非妊娠女性に比べて入院率が高かった。

文献番号	調査年	場所	研究デザイン	対象	情報収集	結果指標	主要結果
12	1975-1979	US	descriptive epidemiology	Kaiser Permanente Health Planに登録していた4,666人の妊婦	妊娠転帰、急性呼吸器疾患による医療機関受診	急性呼吸器疾患による医療機関受診	いずれのシーズンも非妊娠女性に比べて、妊娠女性は急性呼吸器疾患による医療機関受診が多い(excess rateは0.8~80.1 per 1000 women per 60 days)。特にA/Russianの亜型が出現した1978年のexcess rateが高かった。
13	1990-2002	US	self-control method	Nova Scotia Atlee Perinatal Databaseに登録されていた134,188人の妊婦	基礎疾患、呼吸器疾患による入院、入院時期、呼吸器疾患による医療機関受診	呼吸器疾患による入院	非妊娠・流行期に比べて、妊娠中・流行期では呼吸器疾患による入院率が高い。基礎疾患のない妊婦では、非妊娠・流行期の入院率と比較した妊娠・流行期の入院率のRRは、first trimesterで1.7(1.0-2.8)、second trimesterで2.1(1.3-3.3)、third trimesterで5.1(3.6-7.3)。基礎疾患のある妊婦では、first trimesterのRRは2.9(1.5-5.4)、second trimesterで3.4(1.9-6.0)、third trimesterで7.9(5.0-12.5)。
14	1991-1997	US	self-control method	Puget Sound region of Group Health Cooperative (Kaiser Permanenteと提携している機関)の会員のうち、1992-1997年に出産した妊婦(在胎週数20週以降)	インフルエンザ流行、妊娠週数、インフルエンザ様疾患による医療機関受診・入院	インフルエンザ様疾患による医療機関受診	インフルエンザ流行がないときに比べて、流行期では、妊娠週数が増えるにしたがってインフルエンザ様疾患による受診が増える。非妊娠時と比較したFirst trimesterでのORは1.12(0.79-1.59)、Second trimesterでは1.30(0.97-1.73)、Third trimesterでは1.84(1.31-2.59)、Postpartumでは2.28(1.42-3.68)
15	1974-1993	US	case-control study	Tennessee Medicaid programに登録されている15-44歳の女性(症例:心肺疾患による入院、対照:無作為抽出)	妊娠週数、基礎疾患、インフルエンザワクチン、年齢、人種、居住地	心肺疾患による入院	出産後の女性に比べて、妊娠21週以降では心肺疾患による入院のORが有意に高い。ORは以下の通り: 21-26週: 2.52(1.74-3.65) 27-31週: 2.62(1.82-3.76) 32-36週: 3.21(2.32-4.44) 37-42週: 4.67(3.42-6.39)
16	1985-1993	US	matched cohort study	Tennessee Medicaid programに登録されている15-44歳の妊婦58,640人(心肺疾患による入院:294人 vs. 年齢・人種・妊娠週数・基礎疾患の有無でマッチングした非入院:590人)	出生児体重、早産、帝王切開、死産	心肺疾患による入院、妊娠転帰	Cross-sectional analysesでは、妊娠中の心肺疾患による入院に対する関連因子として、maternal age35歳以上(OR=2.05, 1.16-3.63)、喘息(OR=10.6, 8.2-13.8)、過去6か月以内の入院(OR=59.6, 43.6-81.5)、妊娠週数(ref. first, Second: OR=1.5, 1.0-2.2; Thrid: OR=2.8, 2.0-4.0)。Cohort studyによる検討では、妊娠中に心肺疾患による入院をした者が、非入院に比べて、早産、低出生体重児、帝王切開、死産が多いといった所見はなかった。
17	1998-2002	US	historical cohort study	Healthcare Cost and Utilization Project Nationwide Inpatients Databaseの退院データから、15-44歳女性の妊娠入院を抜粋(呼吸器疾患入院21,447人 vs. 呼吸器疾患以外の入院6,256,061人)	年齢、基礎疾患、保険、居住地、	心肺疾患による入院、妊娠転帰	シーズン中の妊婦入院1,000件あたり3.4(3.3-3.6)は呼吸器疾患による入院であった。妊娠中の心肺疾患による入院に対する関連因子として、maternal age35歳以上、基礎疾患が挙げられた。入院期間は、呼吸器疾患による入院で有意に長かった。呼吸器疾患による入院をした者は、呼吸器疾患以外での入院と比べて、早産が多く(OR=4.08, 3.57-4.67)、死産が多く(OR=2.48, 1.84-3.35)、帝王切開が多かった(OR=3.91, 3.48-4.39)。

表2. 妊婦のインフルエンザワクチン有効性

文献番号	調査年	場所	研究デザイン	対象	情報収集	結果指標	主要結果
1	2010/11	US	Prospective cohort study	5,000人の妊婦(Kaiser Permanente health planの会員)	インフルエンザ様症状、検査診断インフルエンザ、出産後1か月、6か月の出生児の追跡調査	妊婦および児のインフルエンザ様症状、検査診断インフルエンザ	米国で実施中の研究に関する紹介。 研究目的は、①妊婦のInfluenza disease burdenの評価、②インフルエンザ罹患後の妊娠転帰・出生児への影響調査、③妊婦のワクチン接種行動に関連する因子の検討、④妊婦のワクチン有効性評価、⑤6か月未満児のインフルエンザに対する妊婦のワクチン接種の効果
18	2009/10	Canada	historical cohort study	2009年11月1日から2010年4月30日までに出生した妊婦55,570人(新型ワクチン接種:23,340人、非接種:32,230人):BORN Ontario's birth record databaseより選出	早産、出生児体重、アプガースコア、死産	早産、低出生体重、死産	新型ワクチン接種者のRR(95%CI)は、早産(32週未満)に対して0.73(0.58-0.91)、低出生体重(10%未満)に対して0.90(0.85-0.96)、死産に対して0.66(0.47-0.91)。
19	2004/05	Bangladesh	RCT	340 mothers in third trimester (172 mothers with influenza vaccine vs. 168 mothers with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine)	インフルエンザ疾患、早産、出生児体重、アプガースコア、死産	妊婦および児の有熱性呼吸器疾患	非流行期では、母親と子供の有熱性呼吸器疾患の発生率および出生児体重は両群で差を認めない。 流行期では、インフルエンザワクチン接種群で母親と子供の有熱性呼吸器疾患の発生率が有意に低く(RR=0.51, 0.4-0.8)、低出生体重(10%未満)の割合も有意に低かった(RR=0.44, 0.19-0.99)。
4	2009/10	Japan	cross-sectional study	2009年12月1日から2010年5月31日までに出生した妊婦7,328人(新型ワクチン接種:4,921人、非接種者:2,407人)	妊娠中のインフルエンザ罹患	妊婦のインフルエンザ罹患	ワクチン接種者では、インフルエンザに罹患した者が有意に少なかった(0.2% vs 2%, P=0.011)。
20	2009/10	Japan	Prospective cohort study	ワクチン接種を受けた妊婦135人	接種後抗体価、妊娠週数	妊婦の呼吸器疾患による外来受診	妊娠初期・中期の女性では、呼吸器疾患による外来受診に対するOR(95%CI)は、接種後抗体価 \geq 1.40を獲得した者(ref. 接種後抗体価 $<$ 1.40)で0.09(0.004-0.93)。
21	2000-2009	US	test-negative case control design	症例:アメリカ北東部の拠点病院に検査確定インフルエンザで入院した12か月未満児113人 対照:検査陰性で入院した児192人(誕生日、入院日でマッチング)	当該シーズンのワクチン接種	児の検査確定インフルエンザ	6か月未満児では、母親のワクチン接種による検査確定インフルエンザの予防効果は91.5%(61.7-98.1%)。6か月以上児では、明らかな予防効果を認めなかった。
22	2004/05	Bangladesh	RCT	340 mothers in third trimester (172 mothers with influenza vaccine vs. 168 mothers with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine)	laboratory confirmed influenza	妊婦および児の検査確定インフルエンザ、発熱性疾患、有熱性呼吸器疾患	ワクチン有効性は、児の検査確定インフルエンザに対して67%(5-85%)、妊婦の発熱性疾患に対して36%(4-57%)、6か月未満児の有熱性呼吸器疾患に対して29%(7-46%)。
23	1997-2002	US	historical cohort study	pregnant women in Kaiser Permanente Northern California	インフルエンザ入院、肺炎入院、ILI外来受診、出生児のILI外来受診、早産	妊婦および児のILI外来受診、肺炎・インフルエンザ入院、妊娠転帰	妊婦のワクチン接種率は5シーズン平均で7.5%(4.7%~11.9%)。 ワクチン接種のHR(95%CI)は、妊婦のILI外来受診に対して1.15(0.98-1.35)、児の肺炎・インフルエンザ入院に対して0.63(0.30-1.29)、児のILI受診に対して0.96(0.89-1.03)、児の耳鼻科受診に対して0.94(0.78-1.13)。 ワクチン接種者は帝王切開が有意に多い(21% vs. 19%) 早産は有意差なし(7.4% vs. 6.7%)。

文献番号	調査年	場所	研究デザイン	対象	情報収集	結果指標	主要結果
24	1978/79	US	prospective cohort study	39 mothers and infants pairs (21 unvaccinated vs 18 vaccinated)	influenza illness in mothers and infants	妊婦および児のインフルエンザ血清学的感染(抗体価4倍以上上昇)、ウイルス分離、上気道疾患	妊婦のインフルエンザ血清学的感染は、非接種者10人(48%)、接種者0人(0%) (P<0.001)。ウイルス分離or血清学的感染インフルエンザは、非接種者10人(48%)、接種者0人(0%) (P<0.001)。追跡期間中の上気道疾患は、非接種者15人(71%)、接種者7人(47%) (P=0.09)。母親の抗体価と出生児の抗体価は相関(r=0.81)。児のインフルエンザ血清学的感染は、非接種者3人、接種者0人(P=0.15)。児のウイルス分離or血清学的感染インフルエンザは、非接種者5人(24%)、接種者4人(22%) (P=0.29)。ワクチン接種者では、児のインフルエンザ発症日が非接種者と比べて有意に遅い(27日 vs 8日、P=0.025)。
25	1988/89	US	prospective cohort study	妊娠後期(32-36週)の女性30人(TIV13人、TT17人)	接種前、分娩時、臍帯血、生後2か月児	臍帯血中抗体	TIV、TTとも免疫原性は良好。TIV接種者13人全員が、1つ以上の抗原に対して4倍以上の抗体価上昇を示した。インフルエンザIgG抗体を臍帯血中、児の血清中に確認。細胞性免疫およびIgM抗体は、母親の血清中には確認されたが、臍帯血および出生児のリンパ球内には確認されず。
26	1976/77	US	prospective cohort study	56 pregnant women in second or third trimester who received inactivated influenza vaccine	reactogenicity, immunogenicity	臍帯血中抗体	接種後の即時型反応・胎児の合併症などは認めず。接種4週後のGMTは、24歳未満で38、24歳以上で50であり、統計学的有意差は認めない。出産時の抗体価 $\geq 1:20$ は58%(GMT36)。臍帯血中の抗体価 $\geq 1:20$ は42%(GMT24)で、接種時期による違いはない(GMT:中期接種26、後期接種21)。生後3か月児の抗体価 $\geq 1:20$ は12%(GMT7.2)6か月児の抗体価 $\geq 1:20$ は3%

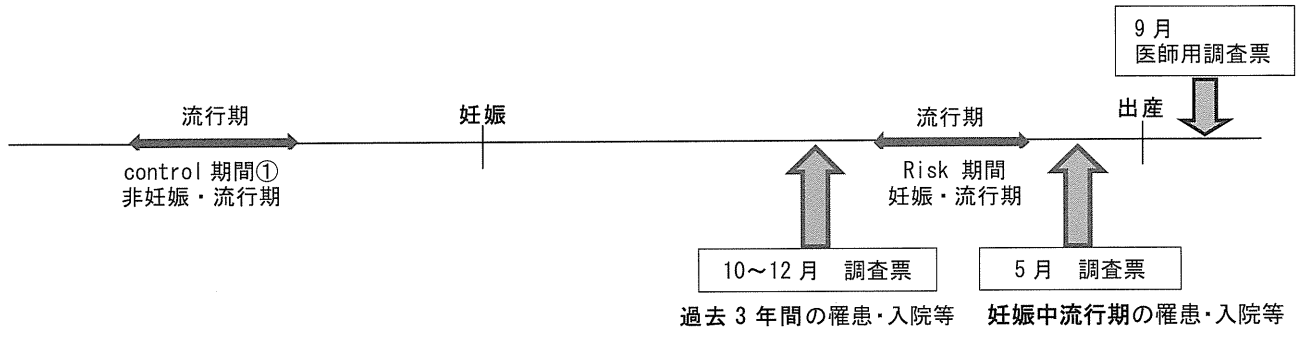


図. Self-control method による調査

妊婦におけるA(H1N1)pdm09ワクチンの副反応

研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所感染症対策課課長）
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）
研究協力者：川端 和女（川端産婦人科院長）
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員）
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

厚生労働省研究班「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、研究代表者：廣田良夫）では、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時、妊婦を対象にA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、有効性、安全性を評価する疫学研究を実施した。今回、当該研究データを使用し、A(H1N1)pdm09ワクチン接種後の副反応発現の関連因子について、特に妊娠三半期に着目した検討を行ったので報告する。

大阪市内の2医療機関を受診した妊婦150人（平均年齢31歳）を対象に、A(H1N1)pdm09ワクチンの副反応を検討した（2009/10シーズン、前向きcohort study）。2009年11月～12月、対象者にA(H1N1)pdm09ワクチン0.5ml（ロット番号：NM001A、北里研究所）を2回接種した。接種後48時間以内に発現した副反応について、自記式質問票により情報を収集した（局所反応：発赤、腫脹、硬結、搔痒、疼痛；全身反応：発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹）。「各副反応の発現」を目的変数とした多重ロジスティック回帰モデルを使用し、特に妊娠三半期に着目して関連因子を検討した。

副反応発現を「総ての程度」についてみると、局所反応で23～53%、全身反応で0～19%であった。健常女性133人（参考集団）と比較すると、妊婦では、1回目接種後の疼痛、2回目接種後の搔痒と疼痛の頻度が有意に高かった。副反応発現を「中等度以上」に限ると、局所反応で1～23%、全身反応で0～13%であった。健常女性と比較すると、妊婦では、2回目接種後の搔痒の頻度が有意に高く、2回目接種後の倦怠感の頻度が有意に低かった。妊婦において、妊娠三半期と1回目接種後の副反応発現（総ての程度）に有意な関連を認めなかった。妊娠三半期以外の因子についてみると、2009/10シーズンの季節性ワクチン非接種者と比較して、接種者で発赤と腫脹の頻度が低かった。

A. 研究目的

妊婦はインフルエンザ関連合併症のハイリスクである¹⁾。米国では、2010年にuniversal vaccination（月齢6ヵ月以上のすべての人に対して、毎年、インフルエンザワクチンを接種）を勧告したところであるが、universal vaccinationをごく当たり前のこととして実施できるまでの移行期、あるいはワクチン供給が十分でない場合は、優先接種対象に妊婦が含まれている¹⁾。また、WHOの予防接種方針書（Vaccine

Position Papers、インフルエンザについては2012年11月改訂）によると、季節性インフルエンザワクチンの接種プログラムを今後開始・拡大する国は妊婦を最優先の接種対象とし、当該プログラムをすでに実施している国は妊婦を接種対象に含めるべき、としている²⁾。

米国における妊婦のワクチン接種率をみると、2006/07～2008/09シーズンは11%～24%にとどまっていたが¹⁾、2009年の新型インフルエンザ流行以降

の2シーズンは約50%にまで増加している³⁾。しかし、依然として、ワクチン接種を受けない理由の上位に、胎児や自身に対する安全性についての懸念が挙げられている³⁾。

一方、我が国の状況をみると、2008/09シーズンまでは妊婦に対するインフルエンザワクチン接種は「接種しないことを原則」とする事が添付文書に記述されていた。2009年の新型インフルエンザ流行時、当該記述は削除され、妊婦は優先接種の対象となったものの、妊婦におけるインフルエンザワクチンの安全性に関するデータはわが国において十分でないといえる。

厚生労働省研究班「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、研究代表者：廣田良夫)では、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時、妊婦を対象にA(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性、有効性、安全性を検討する疫学研究を実施した。今回、当該研究データを使用し、A(H1N1)pdm09ワクチン接種後の副反応発現の関連因子について、特に妊娠三半期に着目した検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

デザインは前向きコホート研究である。2009年11月に大阪市内の2医療機関(大阪市立十三市民病院、川端産婦人科)を受診した妊婦のうち、A(H1N1)pdm09ワクチン接種を希望した150人(平均年齢31歳、年齢範囲：17～41歳、十三市民病院100人、川畑産婦人科50人)を登録した。

使用したワクチンは、充てん済みシリンジ製剤のA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mLである(ロット番号NM001A、北里研究所製)。1接種あたり15 μ gの抗原が含まれており、アジュバントや保存剤は添加されていない。1回目接種は2009年11月7日～27日、2回目接種は2009年12月3日～18日に実施し、いずれも上腕に皮下注射した。

登録時の情報は、自記式質問票および医師記入用調査票を用いて収集した。自記式質問票で収集した情報は、年齢、身長、妊娠前の体重、基礎疾患、食餌・薬剤アレルギーの有無、2009/10シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種歴、過去の妊娠回数、就学年数、などである。医師記入用調査票により、妊娠週数、妊娠合併症などの情報を得た。

接種後48時間以内に発現した副反応(局所反応・

全身反応)に関する情報は、自記式質問票により収集した。主治医が対象者に質問票を手渡し、郵送で返送を依頼した。局所反応として発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛の5項目、全身反応として発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹の5項目について、発現の有無および程度(軽度、中等度、重度)に関する情報を得た(表1)。

2009年の新型インフルエンザ流行時、わが国では優先接種対象に妊婦が含まれていたことから、プラシボ対照を設定することは倫理上できなかった。そこで、参考となる比較対象として、同時期に国内でA(H1N1)pdm09ワクチン0.5mLを接種した、健常女性(平均年齢33歳、範囲：22～41歳)133人の副反応に関するデータを使用した。この比較対象は、2009年の新型インフルエンザ流行時、「呼吸器感染症の分析疫学研究班」の助成を受けて大阪府・福岡県・佐賀県内で登録した健常成人ボランティア393人から抽出したものである。なお、比較対象で使用されたA(H1N1)pdm09ワクチンはバイアル製剤のものである(ロット番号HP01A、阪大微研製；ロット番号SL02B、化血研製)。いずれも1接種あたり15 μ gの抗原が含まれており、アジュバントの添加はないがチメロサル(保存剤)が添加されている。接種時期、接種方法、接種後48時間以内の副反応情報の収集手法は妊婦と同じである。

統計解析では、主要曝露変数として妊娠三半期(第1：<14週、第2：14～27週、第3： \geq 28週)に着目し、発現頻度の差を検討した。また、「各副反応の発現」を目的変数とした多重ロジスティック回帰モデルを使用し、第3三半期を基準に、第2三半期、第1三半期のOR(95%CI)を算出した。モデルに含めた共変量は、単変量解析においていずれかの副反応との関連が $P<0.1$ であった変数(2009/10シーズンの季節性ワクチン接種、妊娠前のBMI、過去の妊娠回数)、単変量解析の結果にかかわらず重要な交絡因子と考えられた変数(年齢、食餌・薬剤アレルギー)である。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたっては、対象者から文書による同意を得た。また、研究計画については、大阪府立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

妊婦、健常女性ともに、2009/10シーズンの季節性インフルエンザワクチンを同時接種した者はいなかった。

表2に、登録時の妊婦の特性を示す。年齢の平均値、中央値はともに31歳であった。基礎疾患を有する者は6%、食餌・薬剤アレルギーを有する者は20%、2009/10シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種を受けた者は23%であった。妊娠三半期別にみると、第3三半期の割合が最も高かった(52%)。妊娠合併症を有する者はほとんどいなかった。

表3に、健常女性と妊婦の副反応発現頻度を示す。A(H1N1)pdm09ワクチンの1回目接種を受けた妊婦150人のうち、2回目も接種した者は146人であった。妊婦における発現頻度を「総ての副反応」でみると、局所反応で23~53%、全身反応で0~19%であった。健常女性と比較して、妊婦における頻度が有意に高かった副反応は、1回目接種後の疼痛(18% vs. 29%)、2回目接種後の掻痒(22% vs. 34%)と疼痛(18% vs. 29%)であった。妊婦における発現頻度を「中等度以上の副反応」に限ると、局所反応で1~23%、全身反応で0~13%であった。健常女性と比較すると、妊婦では、2回目接種後の掻痒の頻度が有意に高く(14% vs. 23%)、2回目接種後の倦怠感の頻度が有意に低かった(14% vs. 6%)。その他の副反応については有意差を認めなかった。

妊婦のうち、A(H1N1)pdm09ワクチンの2回目接種を受けなかった4人について、経過等の詳細を以下に示す。

- ・1人目：2009年11月25日に1回目接種を受け、同日夜に気分不良と下腹部痛を自覚し、11月26日に流産となった(妊娠第13週、子宮内胎児死亡)。病理解剖の結果、胎児死亡は接種の1週間以上前に発生していたものと診断された。
- ・2人目：1回目接種後、発熱・下痢・嘔吐を認め、3日間の経過観察入院となった。2回目接種は、主治医判断で中止となった。
- ・3人目：理由不明。自記式質問票では、1回目接種後の局所反応として腫脹(軽度)、疼痛(中等度)を報告。
- ・4人目：理由不明。自記式質問票では、1回目接種後の副反応すべてなし。

上記4人について、主治医はいずれも「ワクチン接種と関連が考えられる重篤な有害事象はなかった」と判断した。しかし、副反応発現の関連因子の検討において、2回目接種を受けなかった4人を除外するとバイアスを導く恐れがあると考え、以後の解析対象には、1回目接種を受けた150人総てを含めた。

表4に、妊婦における1回目接種後の副反応発現頻

度(総ての程度)を妊娠三半期別に示す。局所反応についてみると、妊娠第1三半期の妊婦では、発赤、疼痛の頻度が高く、腫脹、硬結、掻痒の頻度は低かったが、有意差は認めなかった。全身反応についてみると、妊娠第1三半期の妊婦で発熱、倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛の頻度が高かったが、有意差を認めなかった。発疹については発現の報告がなかった。

表5に、妊婦における妊娠三半期と1回目接種後の副反応発現(総ての程度)の関連を示す。多変量解析の結果、第3三半期を基準とすると、第1三半期のORは頭痛発現に対して上昇したが、統計学的に有意ではなかった(調整OR: 4.9, 95%CI: 0.8-29, *P* for trend: 0.11)。なお、単変量解析では、有意ではないものの、筋肉・関節痛に対して第1三半期のORが上昇した(crude OR: 6.0, 95%CI: 0.9-38, *P* for trend: 0.07)。この関連については、「食餌・薬剤アレルギーあり」の者において1回目接種後の筋肉・関節痛を認めなかったため、多変量解析に付すことができなかった。その他の副反応について、いずれも妊娠三半期との有意な関連を認めなかった。

表5の多変量解析モデルで共変量として含めた変数について、1回目接種後の副反応発現(総ての程度)との関連を検討した(表6:局所反応、表7:全身反応)。妊娠前のbody mass index $\geq 20.1\text{kg/m}^2$ の者、過去の妊娠歴がある者では、それぞれ、発赤および倦怠感に対するcrude ORが境界域の有意性を伴い上昇したが(1.8および2.4)、調整後は関連が消失した。2009/10シーズンの季節性ワクチン接種についてみると、非接種者と比較して、接種者で発赤と腫脹に対する調整ORが有意に低下した(発赤に対する調整OR: 0.4, 95%CI: 0.2-0.9; 腫脹に対する調整OR: 0.3, 95%CI: 0.1-0.8)。季節性ワクチン接種日~A(H1N1)pdm09ワクチン接種日の間隔について検討した結果、接種間隔が短いほど副反応発現が低い傾向が認められた。季節性ワクチン非接種を基準とした場合、接種間隔が20日以上、20日未満の調整OR(95%CI)は、発赤に対して0.3(0.1-1.1)、0.5(0.2-1.3)であり(*P* for trend: 0.07)、腫脹に対して0.1(0.02-1.0)、0.2(0.1-0.9)であった(*P* for trend: 0.01)。

D. 考察

2009/10シーズンに、A(H1N1)pdm09ワクチン接種を受けた妊婦150人を対象に前向き観察研究を実施し、ワクチン接種後の副反応発現について頻度および関

連因子を検討した。

ワクチン接種後の副反応発現を「総ての程度」についてみると、局所反応で23～53%、全身反応で0～19%であり、健常女性133人(参考集団)と比較すると、妊婦では、1回目接種後の疼痛、2回目接種後の搔痒と疼痛の頻度が有意に高かった。副反応を「中等度以上」に限ると、妊婦における発現頻度は局所反応で1～23%、全身反応で0～13%であり、2回目接種後の搔痒を除き、健常女性と比較して有意差を認めなかった。過去の類似報告としては、本研究と同シーズンに、日本人妊婦128人(平均年齢35歳)におけるA(H1N1)pdm09ワクチン接種の免疫原性・安全性を検討した研究がある⁴⁾。使用ワクチンは、本研究と同じく北里研究所製充てん済みシリンジ製剤である。当該研究結果によると、局所反応の発現頻度は発赤27%、硬結11%、疼痛1%、全身反応の発現頻度は発熱2%、倦怠感11%、頭痛9%であった。本研究の対象集団における発現頻度は、「総ての程度」でみると、それぞれ、53%、27%、29%、3%、19%、5%であり、「中等度以上」でみると、それぞれ1%、1%、11%、2%、13%、5%であった。なお、先行研究の論文中に、副反応発現に関する情報収集の方法が全く記載されていなかったことから、手法の違いが影響していることは否定できず、厳密な比較は困難である。

本研究の結果、2009/10シーズンの季節性ワクチンが非接種の者と比較して、接種者で発赤・腫脹の発現頻度が低かった。先行研究の結果に倣い⁵⁾、季節性ワクチン接種日～A(H1N1)pdm09ワクチン接種日の間隔について検討した結果、接種間隔が短いほど副反応発現が低い傾向を認めた。季節性インフルエンザワクチンとA(H1N1)pdm09ワクチンのinterferenceを検討した過去の報告では、免疫原性に対して影響を認めるという結果が散見される⁵⁻⁷⁾。一方、副反応発現に対する影響については報告がない。インフルエンザワクチン以外では、DTap-IPVワクチン接種群と、DTap-IPVワクチンにHibワクチンを直前に混合して接種した群を比較した無作為化比較試験がある⁸⁾。後者の群では、免疫応答の低下、副反応のうち発赤・腫脹の発現頻度の低下を認めたが、副反応の結果については特に考察されていなかった。一般に、季節性インフルエンザワクチンとA(H1N1)pdm09ワクチンの副反応に対するinterferenceを免疫学的機序から説明することは難しいと考えられ、本研究結果は偶然により生じた可能性がある。

本研究の長所は、比較集団として参考にした健常女性も含め、副反応発現について統一的な手法で情報収集したことである。また、様々な交絡因子の影響を多変量解析で調整し、副反応発現の関連因子を詳細に検討できた。

本研究では、比較集団が参考程度でしかないこと、対象者数が少ないことが短所である。当時、わが国においてA(H1N1)pdm09ワクチンの優先接種対象に妊婦が含まれたことから、プラシボ対照を設定することは倫理上不可能であった。また、研究計画時にA(H1N1)pdm09ワクチンの流通が非常に限られていたことから、本研究の対象者数を超える人数について必要なワクチンを確保することができなかった。

E. 結論

2009/10シーズンに、A(H1N1)pdm09ワクチン接種を受けた妊婦150人を対象に前向き観察研究を実施し、ワクチン接種後の副反応発現について頻度および関連因子を検討した。副反応発現を「総ての程度」についてみると、局所反応で23～53%、全身反応で0～19%であった。副反応発現を「中等度以上」に限ると、局所反応で1～23%、全身反応で0～13%であった。妊婦における1回目接種後の副反応発現(総ての程度)を妊娠三半期別で検討した結果、頻度に差を認めず、多変量解析の結果も有意な関連を認めなかった。妊娠三半期以外の因子についてみると、2009/10シーズンの季節性ワクチン非接種者と比較して、接種者で発赤と腫脹の発現が低下していた。

わが国において、妊婦におけるインフルエンザワクチン接種の安全性データは非常に少ない。今後、さらなる論拠の蓄積が望まれる。

参考文献

- 1) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62.
- 2) World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper--November 2012. *World Health Organization, Weekly Epidemiological Record.* 2012;87:461-476.

- 3) Centers for Disease Control and Prevention. Influenza vaccination coverage among pregnant women--United States, 2010-11 influenza season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Aug 19; 60(32):1078-82.
- 4) Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, et al. Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. Obstet Gynecol 2011;118:887-94.
- 5) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. J Infect Dis 2011;203:1301-8.
- 6) Wu J, Zhong X, Li CK, Zhou JF, Lu M, Huang KY, Dong M, Liu Y, Luo FJ, Du N, Chui C, Liu LQ, Smith NM, Li B, Shi NM, Song LF, Gao Y, Wang DY, Wang X, Zhu WF, Yan Y, Li Z, Chen JT, McMichael AJ, Yin WD, Xu XN, Shu Y. Optimal vaccination strategies for 2009 pandemic H1N1 and seasonal influenza vaccines in humans. Vaccine. 2011 Jan 29;29(5):1009-16.
- 7) Uno S, Kimachi K, Kei J, Miyazaki K, Oohama A, Nishimura T, Ibaragi K, Odoh K, Kudo Y, Kino Y. Effect of prior vaccination with a seasonal trivalent influenza vaccine on the antibody response to the influenza pandemic H1N1 2009 vaccine: a randomized controlled trial. Microbiol Immunol. 2011 Nov;55(11):783-9
- 8) Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagerd T, Ostergaard E, Cicirello H, Kålstén H. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. Vaccine. 2001 Aug 14;19(31):4396-403.

章子, 廣田良夫. 妊婦における新型インフルエンザワクチンの副反応. 第71回日本公衆衛生学会総会. 2012年10月24～26日, 山口.

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

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

- 1) 福島若葉, 大藤さところ, 吉田英樹, 畑山英明, 前田

表 1. 副反応の情報収集で使用した、重篤度の分類

	軽度	中等度	重度
局所反応			
発赤	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじを超えて広がった
腫脹	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじを超えて広がった
硬結	数センチ以内	ひじ～肩の範囲	ひじを超えて広がった
搔痒	気にならなかった	気になったががまんできた	がまんできなかった
疼痛	気にならなかった	気になったががまんできた	がまんできなかった
全身反応			
発熱	37.5-37.9°C	38.0-38.9°C	39.0°C以上
倦怠感	気にならなかった	気になったががまんできた	がまんできなかった
筋肉・関節痛	気にならなかった	気になったががまんできた	がまんできなかった
頭痛	気にならなかった	気になったががまんできた	がまんできなかった
発疹	体の一部にできた	全身にできた	

表 2. 妊婦の特性（登録時）

	n (%) または 中央値 (範囲)
年齢 (歳)	31 (17-41)
妊娠前の body mass index (kg/m ²)	20.1 (16.9-30.8)
基礎疾患 ^a (あり)	9 (6)
食餌・薬剤アレルギー (あり)	30 (20)
2009/10 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種(あり)	35 (23)
2008/09 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種(あり) — no./total no. (%)	57/148 (39)
過去の妊娠回数	1 (0-8)
就学年数 (年)	14 (9-20)
妊娠三半期	
第 1	22 (15)
第 2	50 (33)
第 3	78 (52)
妊娠関連合併症	
高血圧 (あり) — no./total no. (%)	1/147 (1)
貧血 (あり) — no./total no. (%)	4/147 (3)
糖尿病 (あり) — no./total no. (%)	0/146 (0)

^a 基礎疾患：慢性肺疾患（含：喘息）、心血管疾患（除：高血圧）、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経筋疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病およびアトピー。

表 3. A(H1N1)pdm09 インフルエンザワクチン接種後の副反応発現頻度：健常女性と妊婦の比較

	総ての程度の副反応					中等度以上の副反応				
	健常女性	妊婦	P値 ^{a,b}	妊婦	P値 ^{a,b}	健常女性	妊婦	P値 ^{a,c}	妊婦	P値 ^{a,c}
	1回目接種	1回目接種		2回目接種		1回目接種	1回目接種		2回目接種	
	(N=133)	(N=150)	(N=146)	(N=133)	(N=150)	(N=146)				
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
局所反応										
発赤	69(52)	79(53)	0.89	73(50)	0.75	0(0)	1/149(1)	1.00	2(1)	0.50
腫脹	47(35)	51(34)	0.81	51(35)	0.94	0(0)	1/149(1)	1.00	2(1)	0.50
硬結	33(25)	40(27)	0.72	34(23)	0.77	0(0)	1(1)	1.00	1(1)	1.00
掻痒	29(22)	36(24)	0.66	49(34)	<u>0.03</u>	18(14)	23/147(16)	0.62	33/145(23)	<u>0.04</u>
疼痛	24(18)	43(29)	<u>0.04</u>	42(29)	<u>0.04</u>	12(9)	17(11)	0.52	20/145(14)	0.21
全身反応										
発熱 ^d	1(1)	4(3)	0.38	1(1)	1.00	0(0)	3(2)	0.25	0(0)	—
倦怠感	23(17)	28(19)	0.76	17(12)	0.18	18(14)	20/149(13)	0.98	8/145(6)	<u>0.02</u>
筋肉・関節痛	6(5)	7(5)	0.95	5(3)	0.64	5(4)	6(4)	0.92	2/145(1)	0.26
頭痛	13(10)	8(5)	0.15	9(6)	0.26	11(8)	7(5)	0.22	7/145(5)	0.24
発疹	2(2)	0(0)	0.22	2(1)	1.00	0(0)	0(0)	—	(0)	—

^a χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定。

^b 健常女性の 1 回目接種（総ての程度の副反応）と比較。

^c 健常女性の 1 回目接種（中等度以上の副反応）と比較。

^d 定義は以下の通り。総ての程度：体温 $\geq 37.5^\circ\text{C}$ ；中等度以上：体温 $\geq 38.0^\circ\text{C}$ 。

表 4. 妊娠三半期別、A(H1N1)pdm09 インフルエンザワクチン接種後の副反応発現頻度（総ての程度）： 妊婦、1 回目接種

	第 1 三半期 (n=22)	第 2 三半期 (n=50)	第 3 三半期 (n=78)	P value ^a
局所反応				
発赤	12(55)	26(52)	41(53)	0.98
腫脹	5(23)	19(38)	27(35)	0.45
硬結	4(18)	14(28)	22(28)	0.62
掻痒	4(18)	11(22)	21(27)	0.64
疼痛	8(36)	15(30)	20(26)	0.60
全身反応				
発熱 (≥37.5°C)	1(5)	0(0)	3(4)	0.36
倦怠感	5(23)	6(12)	17(22)	0.33
筋肉・関節痛	3(14)	2(4)	2(3)	0.12
頭痛	3(14)	2(4)	3(4)	0.20
発疹	0(0)	0(0)	0(0)	—

表中の数値は no. (%)。

^a χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率検定。

表 5. 妊娠三半期と A(H1N1)pdm09 インフルエンザワクチン接種後の副反応（総ての程度）の関連：妊婦、1 回目接種

		OR (95%CI)			P for trend
		第 3 三半期 (N=76)	第 2 三半期 (N=49)	第 1 三半期 (N=21)	
局所反応					
発赤	Crude	1.0	1.0 (0.5-2.0)	1.1 (0.4-2.8)	0.91
	Adjusted ^a	1.0	1.0 (0.5-2.1)	0.9 (0.3-2.3)	0.82
腫脹	Crude	1.0	1.2 (0.6-2.4)	0.6 (0.2-1.7)	0.48
	Adjusted ^a	1.0	1.1 (0.5-2.4)	0.4 (0.1-1.4)	0.27
硬結	Crude	1.0	1.0 (0.4-2.2)	0.6 (0.2-1.9)	0.44
	Adjusted ^a	1.0	1.0 (0.4-2.2)	0.5 (0.1-1.6)	0.31
掻痒	Crude	1.0	0.8 (0.3-1.8)	0.6 (0.2-2.0)	0.35
	Adjusted ^a	1.0	0.8 (0.3-1.9)	0.6 (0.2-1.9)	0.35
疼痛	Crude	1.0	1.2 (0.6-2.7)	1.7 (0.6-4.5)	0.32
	Adjusted ^a	1.0	1.3 (0.6-2.9)	1.6 (0.6-4.4)	0.37
全身反応					
発熱	Crude	1.0	NA	1.2 (0.1-12)	0.72
	Adjusted ^a	1.0	NA	NA ^b	NA ^b
倦怠感	Crude	1.0	0.5 (0.2-1.3)	1.1 (0.3-3.3)	0.66
	Adjusted ^a	1.0	0.5 (0.2-1.5)	1.0 (0.3-3.3)	0.71
筋肉・関節痛	Crude	1.0	1.6 (0.2-12)	6.0 (0.9-38)	0.07
	Adjusted ^a	1.0	NA ^c	NA ^c	NA ^c
頭痛	Crude	1.0	1.0 (0.2-6.5)	3.9 (0.7-21)	0.15
	Adjusted ^a	1.0	1.1 (0.2-7.2)	4.9 (0.8-29)	0.11
発疹	Crude	NA	NA	NA	NA
	Adjusted ^a	NA	NA	NA	NA

OR: オッズ比; CI: 信頼区間; NA: 算出できず。

^a 調整変数：年齢（連続変数），食餌・薬剤アレルギー（なし/あり），2009/10 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種（なし/あり），妊娠前の body mass index (<20.1/≥20.1 kg/m²），過去の妊娠歴（なし/あり）。

^b 「食餌・薬剤アレルギーあり」の者、「過去の妊娠歴なし」の者において、1 回目接種後の発熱を認めなかったため。

^c 「食餌・薬剤アレルギーあり」の者において、1 回目接種後の筋肉・関節痛を認めなかったため。

表 6. A(H1N1)pdm09 インフルエンザワクチン接種後の副反応（局所反応、総ての程度）の関連因子：妊婦、1 回目接種

	OR (95%CI)				
	発赤	腫脹	硬結	搔痒	疼痛
年齢（5 歳上昇毎）					
Crude	1.2 (0.9-1.6)	1.1 (0.8-1.5)	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.9-1.8)
Adjusted ^a	1.2 (0.8-1.6)	1.2 (0.8-1.7)	1.1 (0.8-1.6)	0.9 (0.6-1.3)	1.2 (0.8-1.7)
食餌・薬剤アレルギー（あり vs. なし）					
Crude	0.7 (0.3-1.7)	1.4 (0.6-3.2)	1.0 (0.4-2.5)	0.8 (0.3-2.0)	1.1 (0.5-2.6)
Adjusted ^a	0.6 (0.3-1.4)	1.1 (0.4-2.6)	0.9 (0.3-2.2)	0.7 (0.3-2.0)	1.1 (0.5-2.8)
2009/10 シーズンの 季節性インフルエンザワクチン接種（あり vs. なし）					
Crude	<u>0.4</u> (0.2-0.9)	<u>0.3</u> (0.1-0.8)	0.6 (0.2-1.6)	0.6 (0.2-1.6)	0.7 (0.3-1.6)
Adjusted ^a	<u>0.4</u> (0.2-0.9)	<u>0.3</u> (0.1-0.8)	0.6 (0.2-1.5)	0.5 (0.2-1.4)	0.6 (0.2-1.6)
妊娠前の body mass index (≥20.1 vs. <20.1 kg/m ²)					
Crude	1.8 (0.9-3.5)	1.3 (0.7-2.7)	1.7 (0.8-3.6)	1.3 (0.6-2.8)	1.1 (0.5-2.2)
Adjusted ^a	1.7 (0.9-3.3)	1.3 (0.6-2.7)	1.7 (0.8-3.7)	1.3 (0.6-2.8)	0.9 (0.4-1.9)
過去の妊娠歴（あり vs. なし）					
Crude	1.1 (0.6-2.2)	0.9 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-1.9)	1.5 (0.7-3.3)	1.6 (0.8-3.4)
Adjusted ^a	1.1 (0.5-2.3)	0.9 (0.4-1.9)	0.8 (0.3-1.8)	1.7 (0.7-3.9)	1.7 (0.7-3.7)

OR: オッズ比; CI: 信頼区間。

^a モデルに含めた変数：妊娠三半期（第 1/第 2/第 3）および表中に示す総ての変数。

表 7. A(H1N1)pdm09 インフルエンザワクチン接種後の副反応（全身反応、総ての程度）の関連因子：妊婦、1 回目接種

	OR (95%CI)				
	発熱	倦怠感	筋肉・関節痛	頭痛	発疹
年齢（5 歳上昇毎）					
Crude	1.8 (0.6-5.4)	1.2 (0.8-1.8)	1.2 (0.6-2.5)	0.7 (0.4-1.4)	NA
Adjusted ^a	NA ^b	1.1 (0.7-1.7)	NA ^c	0.6 (0.3-1.3)	NA
食餌・薬剤アレルギー（あり vs. なし）					
Crude	NA ^b	0.6 (0.2-1.9)	NA ^c	1.4 (0.3-7.1)	NA
Adjusted ^a	NA ^b	0.8 (0.2-2.6)	NA ^c	1.4 (0.2-8.1)	NA
2009/10 シーズンの 季節性インフルエンザワクチン接種（あり vs. なし）					
Crude	3.4 (0.5-25)	1.1 (0.4-2.9)	1.3 (0.2-7.2)	0.5 (0.1-3.8)	NA
Adjusted ^a	NA ^b	0.9 (0.3-2.5)	NA ^c	0.5 (0.1-4.6)	NA
妊娠前の body mass index (≥ 20.1 vs. < 20.1 kg/m ²)					
Crude	3.1 (0.3-30)	1.4 (0.6-3.3)	1.4 (0.3-6.3)	1.0 (0.2-4.2)	NA
Adjusted ^a	NA ^b	1.3 (0.5-3.0)	NA ^c	1.0 (0.2-4.3)	NA
過去の妊娠歴（あり vs. なし）					
Crude	NA ^b	2.4 (0.9-6.0)	4.3 (0.5-37)	1.2 (0.3-5.0)	NA
Adjusted ^a	NA ^b	2.1 (0.8-5.6)	NA ^c	1.8 (0.4-8.6)	NA

OR: オッズ比; CI: 信頼区間; NA: 算出できず。

^a モデルに含めた変数：妊娠三半期（第 1/第 2/第 3）および表中に示す総ての変数。

^b 「食餌・薬剤アレルギーあり」の者、「過去の妊娠歴なし」の者において、1 回目接種後の発熱を認めなかったため。

^c 「食餌・薬剤アレルギーあり」の者において、1 回目接種後の筋肉・関節痛を認めなかったため。

肝疾患患者におけるinfluenza A(H1N1) pdm09ワクチンの有効性

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）
共同研究者：田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学准教授）
共同研究者：木岡 清英（大阪市立総合医療センター肝臓内科部長）
共同研究者：倉井 修（大阪市立十三市民病院消化器内科部長）

研究要旨

肝疾患患者におけるinfluenza A(H1N1) pdm09ワクチンの有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。また、同データを用いて、流行期間中の入院に関連する要因を検討した。

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408人(ワクチン接種者132人、非接種者276人)を対象とした。登録時から2010年4月18日(第18週)までの期間、毎週のはがき調査を行い、インフルエンザ、入院等に関する情報を得た。入院の報告があった場合は、病院診療録から入院時病名に関する情報を収集した。解析ではlogistic regression modelを用いて、①全入院、②インフルエンザ関連入院、に対するワクチン接種のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。

influenza A(H1N1) pdm09の流行期間中に、28人(7%)が入院し、うち8人(2%)はインフルエンザ関連入院であった。新型ワクチン接種のOR(95%CI)は、「①全入院」に対して0.43(0.16-1.17)、「②インフルエンザ関連入院」に対して0.26(0.03-2.17)であり、「①全入院」に対するOR低下は境界域の有意差を示した。これらの結果から算出したinfluenza A(H1N1) pdm09ワクチンの有効性は、流行期間中の「①全入院」に対して57%(-17～84%)、「②インフルエンザ関連入院」に対して74%(-117～97%)であった。

A. 研究目的

慢性肝疾患患者は、インフルエンザ関連合併症のハイリスク・グループに分類されている^{1,2)}。進行した肝疾患患者では、インフルエンザ罹患が肝不全や入院の引き金となりうる^{3,4)}。従って、慢性肝疾患患者において、入院を要するようなインフルエンザ重症化を予防することは、重要な課題である。

ワクチン接種は、インフルエンザおよび関連合併症を予防するための最良の手段である。そこで、米国では2007年以降、慢性肝疾患患者に対する毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨している⁵⁾。しかし、わが国では、慢性肝疾患患者に対するワクチン接種は、勧奨というよりむしろ本人の希望に基づき実施されている例がほとんどである。その背景には、肝疾患患者に対するインフルエンザワクチンの有効

性に関する論拠の不足がある。これまで、肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性について記載した論文は、わずか1編のみである⁶⁾。その研究では、肝硬変患者に対する季節性インフルエンザワクチン接種により、検査確定インフルエンザや関連症状の発生が減少したことを報告している。しかし、ワクチン接種が流行期の入院を予防しうるかどうかを示した報告はない。

そこで、2009年のinfluenza A(H1N1) pdm09流行時に、C型慢性肝疾患患者を対象に前向きコホート研究を行い、influenza A(H1N1) pdm09ワクチンの入院に対する有効性を検討した。また、同データを用いて、入院に対するワクチン以外の関連要因を検討した。

B. 研究方法

対象者

日本では、2009年10月16日に、influenza A (H1N1) pdm09 ワクチンの流通が開始した。しかし、流通初期はハイリスク者を対象とした段階的使用が適用されていた。段階的使用の対象者および時期は、①医療従事者(10月16日～)、②妊婦(11月～)、③基礎疾患を有する者(11月～)、④小児(1歳～小学3年)(12月～)、⑤1歳未満の小児の保護者(2010年1月～)、を基準とし、各自治体の状況に応じるものとされていた。

そこで、本研究では、C型慢性肝疾患患者に対するワクチン接種が利用可能となった2009年11月1日から2010年1月末日までの期間に、大阪市内の3医療機関に通院していたC型慢性肝疾患患者に、研究への参加を呼び掛けた。除外基準は、ウイルスが陰転化している患者、既にinfluenza A (H1N1) pdm09に感染していた患者、である。その結果、本研究への参加に同意した患者は416人であった。この中には、influenza A (H1N1) pdm09 ワクチンの免疫原性研究⁷⁾に資するため、登録時にinfluenza A (H1N1) pdm09 ワクチン接種を実施した80人が含まれている。

全対象者は、登録時に、主治医から本研究の目的、概要などについてインフォームドコンセントを受け、書面による同意を得た。

情報収集

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た。自記式質問票により収集した項目は、以下のとおりである：influenza A (H1N1) pdm09 ワクチン接種、接種日；性別、年齢、身長、体重；基礎疾患、過去6ヵ月以内のステロイド治療歴；喫煙歴、飲酒歴、家族数、居住スペースなど。

医師記入用調査票では、以下の臨床情報を収集した：IFN治療、肝がん、腹水、肝性脳症、血液検査値(血小板数、アルブミン値、プロトロンビン活性、等)。これらのデータを用いて、定法によりChild-Pugh scoreを計算した⁸⁾。本研究ではChild-Pugh score ≥ 5 を肝硬変とみなした。

また、追跡調査として、登録時から2010年4月18日(第18週)までの期間、毎週のハガキ調査を行い、前週の医師診断インフルエンザ、迅速診断の結果、入院、の情報を得た。登録前2週間以内にワクチン接種を受けていた対象者については、十分な免疫応答を獲得

するのに要する時間を考慮し、接種日の2週間後から追跡調査を開始した⁹⁾。ハガキ調査票は、追跡期間中、毎週、大阪市立大学公衆衛生学に送付するよう依頼した。入院の報告を受けた場合は、参加医療機関の医療記録から入院時病名に関する情報を収集した。

結果指標と流行期

結果指標は、influenza A (H1N1) pdm09の流行期間中に発生した①全入院、②インフルエンザ関連入院、とした。流行期は、大阪府のサーベイランスデータに基づき、定点医療機関から報告されるインフルエンザ患者数が1以上の期間、と定義した¹⁰⁾。流行曲線(Figure)に示すとおり、研究を開始した11月はインフルエンザの流行ピークであり、その流行は2010年の第7週(2月15～21日)まで持続していた。流行期間中に大阪府内で分離されたインフルエンザウイルスは、総てinfluenza A (H1N1) pdm09ウイルスであった。

「②インフルエンザ関連入院」は、以下のように定義した：入院時病名が「インフルエンザ」あるいは「急性感染症疾患」である場合、追跡調査票で直前に「インフルエンザ罹患」を報告していた場合。また、肝硬変患者を対象とした過去の研究に従い、肝性脳症や吐血は、インフルエンザ様症状の有無にかかわらず、「②インフルエンザ関連入院」に含めた⁶⁾。

解析

influenza A (H1N1) pdm09 ワクチン接種者と非接種者の特性比較には、 χ^2 検定、Wilcoxon rank sum testを使用した。また、各変数と結果指標との関連を評価するために、Logistic regression modelを用いて、オッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。

多変量解析の変数選択は、以下の手順により行った。まず、接種者と非接種者の特性比較で差を認めた3変数($P < 0.1$)および医学的に各結果指標との関連が疑われる6変数を選択し、initial modelを作成した。しかし、initial modelは結果指標の発生数に比しモデルに含めた変数が多く、モデルが不安定となることが懸念された。そこで、initial modelでいずれの結果指標とも関連のなかった変数($P > 0.1$)を除外してreduced modelを構築し、最終モデルとした。最終モデルに含めた変数は、以下の4変数である：influenza A (H1N1) pdm09 ワクチン接種、ステロイド治療、基礎疾患、アルブミン値。ワクチン有効性は、 $(1 - \text{調整OR}) \times 100(\%)$ として計算した。

なお、対象者のうちIFN治療中の患者は、IFNの副作用としてインフルエンザ様症状を呈しやすく結果に影響を及ぼす可能性が懸念された。従って、IFN治療を受けていない患者に限定した解析も実施した。

また、対象者の肝機能の状態別でのワクチン有効性を検討するため、血小板数あるいはアルブミン値による層化解析も実施した。

検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。解析にはSAS Ver. 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(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、十三市民病院・倫理審査委員会、大阪市総合医療センター・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象としたC型慢性肝疾患患者416人のうち、8人の非接種者は発病調査の情報が不完全であったため、解析から除外した。最終的に合計408人(ワクチン接種者132人、非接種者276人)を解析対象とした。

1. ワクチン接種者と非接種者の登録時の特性比較 (Table 1)

ワクチン接種者は、男性が少なく(23% vs. 41%, $P=0.001$)、喫煙者や飲酒者が少ない傾向があった。一方、インフルエンザとの関連が疑われる因子(年齢、BMI、基礎疾患、ステロイド治療、家庭内の人口密度、IFN治療、肝がん、肝硬変を示唆する血液検査所見)については、ワクチン接種者、非接種者で同様に分布していた。

2. 結果指標の発生状況 (Figure)

「①全入院」の報告は全追跡期間にわたって認められたが(white bar)、「②インフルエンザ関連入院」の報告はほとんど新型インフルエンザ流行期(2009年第47週～2010年第7週)に集中していた(black bar)。流行期間中、「①全入院」を28人(7%)、「②インフルエンザ関連入院」を8人(2%)に認めた。

3. 流行期間中の入院に対するワクチン有効性およびその他の関連因子 (Table 2)

「①全入院」に対するワクチン接種の調整ORは低下し、境界域の有意性を示した($OR=0.43$, $P=0.099$)。また、「①全入院」に対するその他の関連因子として、

アルブミン値 $<3.5\text{g/dl}$ ($OR=8.40$, $P<0.001$)、ステロイド治療歴($OR=5.58$, $P=0.052$)が示唆された。

インフルエンザ特異性が高い結果指標である「②インフルエンザ関連入院」に対しては、ワクチン接種のOR低下はより顕著となったが、結果指標の発生数が少なかったために統計学的有意差を示すには到らなかった($OR=0.26$, $P=0.212$)。また、「②インフルエンザ関連入院」に対するその他の関連因子として、アルブミン値 $<3.5\text{g/dl}$ ($OR=5.26$, $P=0.024$)、他の基礎疾患の存在($OR=4.26$, $P=0.082$)が示唆された。

アルブミン値と入院との正の関連は、進行期の肝疾患と入院との関連を示唆していると考えられたため、アルブミン値の代わりに肝機能を表す他のマーカー(血小板数 <10 万、 $PT<80\%$ 、Child-Pugh Score ≥ 5 、肝がん)をそれぞれモデルに含めて検討した。その結果、「②インフルエンザ関連入院」に対する調整ORは、血小板数 <10 万($OR=3.40$, $P=0.101$)、 $PT<80\%$ ($OR=3.39$, $P=0.115$)、Child-Pugh Score ≥ 5 ($OR=2.37$, $P=0.251$)、肝がん($OR=3.69$, $P=0.072$)となり、いずれのマーカーでも「②インフルエンザ関連入院」と正の関連を示した。

また、他の基礎疾患の存在に関しては、他の基礎疾患の代わりに個々の基礎疾患をそれぞれモデルに含めた検討も行った。その結果、いずれのモデルにおいても、個々の基礎疾患を有する者が少ないためmodel fittingは低下したが、喘息を有する者が最も高いOR上昇を示した($OR=9.49$, $P=0.016$)。

4. 臨床所見別でみたワクチン有効性 (Table 3)

IFN治療を受けていない患者に限定しても、結果指標の発生割合およびワクチン接種のORは、全対象者での結果とほぼ同様であった。従って、IFN治療の有無は、ワクチン有効性に関する全対象者での結果に影響しないと考えられた。

しかし、肝機能の状態により、ワクチン接種のORはやや変動した。肝機能が低下している者(血小板数 <10 万、アルブミン値 $<3.5\text{g/dl}$)では、ワクチン接種によるOR低下を認めたものの統計学的有意差には到らなかった。一方、肝機能が良好な者(血小板数 ≥ 10 万、アルブミン値 $\geq 3.5\text{g/dl}$)では、ワクチン有効性をより検出しやすい傾向があった。特に、血小板数 ≥ 10 万では、全入院に対するワクチン接種のOR低下が境界域の有意性を示した。