

群とも接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認めなかった。

⑨ 山口らは、茨城県土浦市の小学生(4校：2,333人)を対象に、インフルエンザワクチンの有効性を検討した(2012/13シーズン、前向きcohort study)。2013年1月上旬に基礎調査を行い、年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、インフルエンザワクチン接種歴、罹患歴、等の情報を収集した。また、2013年1月から3月の追跡期間中、インフルエンザに罹患した場合は、学校に届け出る欠席報告書と一緒に、本研究用のアンケート(発熱時期、インフルエンザの型、抗ウイルス薬処方等)を提出するよう依頼した。解析では、ワクチン接種回数が1回の子どものみはワクチン接種群に入れて検討した。1回以上ワクチンを接種したと回答したのは1,320人(接種率57%)であった。4校全体のインフルエンザ発病率はA型13%、B型5%であり、インフルエンザワクチンの有効率(95%CI)はA型に対して45%(20~61%)、B型に対して15%(-50~52%)と算出された。学年(年齢)が1年(歳)上昇する毎にA型発症のリスクは0.82に低下する傾向を認めたが、B型発症に対しては関連を認めなかった。また、昨年度のインフルエンザ罹患は、A型発症のリスクを0.42、B型発症のリスクを0.27に低下させており、ともに統計学的有意差を示した。インフルエンザ罹患児に限定し、ワクチン接種歴と有熱期間との関連を検討したが、A型・B型とも明らかな関連を認めなかった。

⑩ 中島らは、千葉県の1医療機関で、化学療法中の肺がん患者30人および慢性閉塞性肺疾患患者30人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2013/14シーズン、前向きcohort study)。対象者にワクチンを1回皮下接種し、接種前(S0)、接種4~6週後(S1)、シーズン後(S2：4~5月頃)のHI価を検討する予定である。

⑪ 渡辺らは、大阪市内の1医療機関で、炎症性腸疾患患者87人(平均46.3歳、男56人、クローン病45人、潰瘍性大腸炎36人、腸管ペーチェット病6人)および健常成人16人を対象に、インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である(2012/13シーズン、無作為化非盲検対照並行群間比較試験)。対象者をワクチン1回接種群、2回接種群に無作為割付を行い、接種前(S0)、1回目接種3週後(S1)、(2回目接種3週後(S2))、シーズン後(S3)のHI価を測定した。対象とした炎症性腸疾患患者のうち、イムラン/ロイケリンの単剤投与を受けている者は32人(37%)、抗TNF α 抗体の単

剤投与を受けている者は24人(28%)、両薬剤の併用投与を受けている者は31人(36%)であった。現在、薬剤投与などの影響を考慮し、2回接種により抗体応答の上昇が得られるかどうかについて、検討中である。

⑫ 松下は、高知県のへき地に在住する61歳以上の高齢者124人(平均76.9歳、男43人)を対象に、インフルエンザワクチン2回接種による免疫原性を検討した(2012/13シーズン、前向きcohort study)。対象者に不活化インフルエンザワクチンを3~4週間隔で2回接種し、接種前(S0)、接種4週後(S1)、接種22週後(S2)のHI価を測定した。GMTは、H1：12(S0)→37(S1)→21(S2)、H3：19→42→34、B：7→19→16に推移した。sPは、H1：22→56→36、H3：34→57→52、B：6→31→22に推移した。2回接種の4週後(S1)に上昇した抗体価は、接種22週後(S2)には低下する傾向を示したが、H3とBに対するsPは有意な低下を認めなかった。高齢者に対するワクチン2回接種は、抗体価の長期持続を改善させる方法として期待できるかもしれない。

2) 百日咳分科会

① 岡田らは、20歳未満の百日咳患者を症例とし、性・年齢が同一の「友人対照6人」および「病院対照5人」を対照とした多施設共同症例対照研究で、現行のDTaPワクチンの有効性および百日咳発症関連因子を検討した(症例対照研究)。2013年12月末時点での登録者は169人(症例72人、対照97人)、うち調査票への回答が得られた155人(症例63人、対照92人)を解析対象としたところ、百日咳発症に対するDTaPワクチンの調整ORは0.20(0.04-0.97)で、統計学的有意差を認めた。接種回数別では、接種回数が増えるほど百日咳発症に対するORは低下する傾向を認めた。マッチドペア118人(症例40人、対照78人)に限定したconditional logistic regression modelによる解析においても、ORはほとんど変わらなかった。非接種者と4回接種者を解析対象として、DPTワクチン最終接種からの経過時間による影響を検討したところ、非接種者と比較したワクチン4回接種のORは、接種後5.8年未満の者で0.24、5.8-9.1年が経過した者で0.14、9.2年以上経過した者で0.11に低下しており、「ワクチン接種後の経過時間が長いほど、ワクチン有効性が低い」という関連は認めなかった。

② 砂川らは、高知県の1医療機関で、15歳未満児を対象に、DPTワクチンの有効性を検討した(2012年、

症例対照研究)。症状から百日咳が疑われ、LAMP法による検査診断を受けた317人のうち、陽性結果が得られた94人を症例、陰性結果の223人を対照とした。DPTワクチン接種の粗OR(95%CI)は、2回以下で0.62(0.19-2.06)、3回接種で0.28(0.10-0.79)、4回接種で0.32(0.14-0.73)であった。年齢、性別で調整後も、3回接種、4回接種で有意なOR低下を認めた。最も重症化しやすい乳幼児においては、規定に基づき早期から必要な接種回数のDPTワクチンを接種することの重要性が示唆される。ただし、本研究には、ワクチン接種に関する思い出しバイアス、検体採取時期に関する情報不足、対象者の定義、交絡因子の存在などのLimitationがある。

3) 高齢者肺炎分科会(肺炎球菌ワクチン)

① 鈴木らは、高齢者肺炎に対するインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの予防効果を検証するため、多施設共同・症例対照研究を実施している(症例対照研究)。症例は協力医療機関において新たに肺炎と診断された65歳以上の患者である。対照は、症例と性・年齢・外来受診日が対応する同一機関受診患者として、1症例につき2対照(呼吸器科1人、呼吸器科以外の診療科2人)を選定した。2009年8月より登録を開始し、2013年12月9日時点における登録数は496人(症例174人、対照322人)である。肺炎に対するワクチン接種の調整OR(95%CI)は、インフルエンザワクチン0.59(0.32-1.10)、肺炎球菌ワクチン0.48(0.22-1.07)であり、いずれのワクチン接種も境界域の有意性を示した。接種パターン別で検討したところ、両ワクチンとも非接種と比較し、インフルエンザワクチンのみ接種0.64(0.32-1.28)、肺炎球菌ワクチンのみ接種0.60(0.20-1.79)、両ワクチンとも接種0.26(0.09-0.70)であり、両ワクチンとも接種によるOR低下は統計学的有意差を認めた。インフルエンザワクチン接種、肺炎球菌ワクチン接種による高齢者肺炎の予防効果が示唆された。なお、現時点では、肺炎球菌性肺炎に対する肺炎球菌ワクチン接種の予防効果は、未だ検出するには至っていない(症例47人、対照78人)。今後、肺炎球菌性肺炎症例の蓄積により有効性を検証する必要がある。

② 長谷川、森らは、札幌市の認可保育所に通う園児を対象に、急性中耳炎・肺炎に対する肺炎球菌ワクチンの有効性を検討した(両向きcohort study)。札幌市内10カ所の園児1,570人を対象に調査依頼を行っ

たところ、632人が参加した(参加率40%)。2012年4月に基礎調査を行い、既往歴やワクチン接種歴等に関する情報を収集した。また、基礎調査から4ヵ月毎に追跡調査を行い、ワクチン接種および急性中耳炎・肺炎罹患に関する情報を得た。解析ではCox回帰モデルを用いて、ワクチン接種のハザード比(HR)および95%CIを算出した。観察期間は、ワクチン接種者では「接種日」から「観察期間終了時(2013年8月31日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とし、非接種者では「ワクチン接種可能な生後2ヵ月」から「観察期間終了時(2013年8月31日)、結果指標の発生日または満6歳に達するまで」とした。肺炎球菌ワクチン接種者(316人)は、非接種者(309人)に比べて、同胞数や同居者数が少なく、Hibワクチン、水痘ワクチン、おたふくかぜワクチンの接種率が高かった。可能性のある交絡因子(年齢、性別、同胞数、同居喫煙者数、保育所入所時月齢)の影響を補正した肺炎球菌ワクチン接種の調整HRは、急性中耳炎に対して0.41(0.31-0.55)、肺炎に対して0.26(0.14-0.52)であり、肺炎球菌ワクチン接種による急性中耳炎・肺炎の予防効果が示唆された。

4) 新規ワクチン検討分科会

① 中野らは、インフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンの有効性を検討するための症例対照研究を計画した(症例：小児の侵襲性細菌感染症、対照：同病院の他疾患患者)。しかし、緊急接種促進事業による両ワクチンの普及に伴い、これら病原体による小児期侵襲性細菌感染症患者が大幅に減少したため、現時点で症例の登録は得られていない。今後、患者の発生があれば、研究開始の準備は整っている。

別途、岡山県の総社市において(2013年4月より水痘ワクチンとムンプスワクチンの公費助成が開始)、公費助成導入前の水痘・ムンプスの発生動向を検討した。総社市に居住する乳幼児の約7割が受診すると推定される4小児科医療機関において、2005～2012年度に受診した両疾患の患者数を全数調査した。対象医療機関を受診した水痘患者数は毎年300人前後であった。ムンプスに関しては、2007年度の43人から2006年度の500人まで、年度により患者数の変動を認めた。今後、公費助成開始後の患者数の推移を検討していく予定である。

また、静岡県の医療機関において、ロタウイルス

胃腸炎による入院症例のサーベイランス調査を開始した。インターネットを介した症例登録システムにより、入院症例の年齢、性別、ワクチン接種歴、合併症、転帰などの情報を収集する。

② 入江らは、2011年に実施した「ポリオワクチンの互換性に関する免疫原性・安全性試験」の対象児153人について、接種後5年間における抗体価の持続性を検討する(2013~2018年、前向きcohort study)。なお、2011年に実施した研究では、以下の4群における免疫原性・安全性を検討し、OPV、IPV、DPT-IPVの組み合わせ・接種順序にかかわらず、3回接種後にはすべての者で防御レベル1:8を大きく上回る抗体が誘導されている。

・A群(11人)：【対象】既に経口ポリオワクチンを(OPV)1回投与、DPTワクチンを0~1回接種した者、

【接種スケジュール】DPT-IPVを2回接種し(初回免疫)、その6~7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

・B群(49人)：【対象】既にOPVを1回投与、DPTワクチンを2~3回まで接種した者、【接種スケジュール】IPVを2回接種し(初回免疫)、その6~7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・C群(50人)：【対象】OPV未接種、DPTワクチンを0~1回接種した者、【接種スケジュール】DPT-IPV2回接種後、IPVを1回接種(初回免疫)、その6~7ヵ月後にIPVを1回接種(追加免疫)

・D群(43人)：【対象】OPV未接種、DPTワクチンを0~1回接種した者、【接種スケジュール】IPV2回接種後、DPT-IPVを1回接種(初回免疫)、その6~7ヵ月後にDPT-IPVを1回接種(追加免疫)

現在、対象児から採血を行い、4回目接種から1年後の抗体価を検討中である。

③ 原らは、佐賀県の9医療機関を受診した乳幼児を対象に、ロタウイルスワクチンの有効性を検討している(2011/12~2012/13シーズン、Case Population Study)。Case Population Study(スクリーニング法)によるワクチン有効性は $(PPV-PCV)/(PPV(1-PCV))$ により算出する(PPV：集団のワクチン接種割合、PCV：症例のワクチン接種割合)。集団のワクチン接種割合は、 $\{(対象地域へのワクチン出荷数/接種回数) \div 対象地域の児数(=出生数)\} \times 100(\%)$ 、により推計した。ロタリックスおよびロタテックの承認・販売が開始された2012年7月以降における集団のワクチン接種割合は、佐賀県全体で14.6%(2012年7~9月)から27.2%(2013年4~6月)に上昇傾向にある。また、ロタリックス1回接種に

つき5,000円の助成がある小城市では、2013年4~6月における接種割合が60%に達しており、県全体と比べて約2倍の接種割合であった。現在、カルテ調査により症例(急性胃腸炎で受診した乳幼児のうちロタウイルス迅速診断陽性)の抽出およびそのワクチン接種状況を調査中であり、これらの情報を基にスクリーニング法によるワクチン有効性を推定する予定である。

④ 坂西らは、日本プライマリ・ケア学会に所属する医師会員3,000人を無作為に抽出し、ワクチン接種に関する意識調査を実施した(2012年9~11月)。退職・卒後2年以内・海外在住会員を除外した2,881人のうち744人より回答を得た(回答率26%)。MRワクチン接種の推奨度は「必ず勧める」が209人(28%)、「場合によって勧める」が388人(52%)、「どちらともいえない」が87人(12%)、「積極的に勧めない」が36人(5%)、「勧めない」が11人(2%)であった。「必ず勧める」に関連する因子として、「乳幼児および小児に対する予防接種診療の経験」や、ワクチン接種に関する情報源が「国立感染症研究所HP」、「日本小児科学会HP」などがあげられた。接種推奨の障壁では「接種費用負担」が最多であった。今後の風疹対策においては、プライマリ・ケア医と産婦人科医、小児科医との連携構築や、プライマリ・ケア医への風疹に関する情報周知、接種費用負担の軽減等により、風疹に感受性のある成人のMRワクチン接種率を向上させることが必要であろう。

5) 費用対効果分科会

① 星らは、1歳児に対するムンプスワクチン接種の定期化をめぐる議論に寄与することを目的として、臨床経済学分析を行った。ムンプスウイルスの感染によって発生する主な疾患の罹患率およびその後遺症の発現率、ワクチン効果および各種費用データを用いて、余命延長マルコフ・モデルと経済モデルを作成した。費用効果分析の手法を用いて、支払者と社会全体の二つの視点から、1回接種プログラム(以下1-dose programとする)と10パターンの2回接種プログラム(以下2-dose programとする)の経済評価を行った。定期接種化しない場合と比較した結果では、1-dose programは分析視点(支払者の視点または社会全体の視点)にかかわらず“gained more, cost less”であった。一方、2-dose programについては、(1)支払者の視点からの分析では、10パターンのプログラムは全て“gained more cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は620万円以下であった。(2)社会全体の

視点からの分析では、2歳～7歳に2回目接種を行う6つのプログラムが“gain more, cost less”に転じたが、8歳～11歳に2回目接種を受ける4つのプログラムは依然として“gain more, cost more”であり、1QALY獲得当たりの費用は550万円以下であった。本研究の分析結果では、1回接種の場合は支払者の立場や社会全体の立場にかかわらずQALYを獲得しながら費用を節約できる。一方、2回目の接種を2歳～11歳のいずれかの時期に受ける2回接種プログラムは費用節約にはならないが、1QALY獲得あたりの費用が社会的に受け入れられる範囲内にあり、その中でも3歳～5歳までに2回目接種を受けることがより費用対効果に優れることが示された。

② 森らは、北海道の70～79歳在宅高齢者を対象に、2012/13シーズンのワクチン接種状況と2012年度の年間総医療費との関連を検討した(2013年、横断調査)。2011年2月時点で70～79歳であった在宅高齢者1,179人を対象に、2012年2月および2013年2月に自記式質問票調査(郵送法)を行い、各シーズンのインフルエンザワクチン接種、過去の肺炎球菌ワクチン接種、既往歴などの情報を収集した。また、2012年度の年間総医療費に関する情報は、国保医療費および後期医療費の合算データを行政機関から得た。解析では、自記式質問票に回答があり、国保医療費または後期高齢者医療費情報の得られた668人(平均76.5歳、男304人)を対象とした。2012/13シーズンのインフルエンザワクチン接種者(439人、66%)の年間総医療費は、非接種者に比べて、有意に高かった(中央値は407,550円 vs. 289,520円、 $p < 0.001$)。全対象者における年間総医療費の中央値で高額群と低額群に分類し、ワクチン接種状況との関連をロジスティックモデルにより検討したところ、インフルエンザワクチン接種者の調整OR(95%CI)は2.24(1.50-3.37)であり、非接種者と比べて、総医療費高額の者が多いという結果が得られた。ただし、ワクチン接種が医療費を削減できる可能性については、今後、医療費に影響を与える他の要因等の更なる解析が必要である。

6) 微生物検索・病原診断分科会

加瀬らは、2012/13シーズンに季節性インフルエンザワクチンを受けた22歳以上の健常成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)を対象に、流行野生株(H3N2)に対する抗体応答を検討した(2012/13シーズン、前向き cohort study)。抗体価測定のための採血は、接種前お

よび接種3～5週後に行い、ワクチン株(A/Victoria/361/2011)と2012/13シーズンの流行野生株(A/Osaka/12/2013、A/Osaka/24/2013)に対するHI価を測定した。ワクチン株A/Victoria/361/2011(H3N2)に対するGMTは35(接種前)→53(接種後)に上昇し、上昇倍数は1.5、sRは6%であった。また、sPは59→81%に上昇した。一方、流行野生株A/Osaka/12/2013(H3N2)に対するGMTは19→20に上昇し、上昇倍数は1.1、sR:0%、sP:22→25%であった。A/Osaka/24/2013(H3N2)に対しては、GMTは14→18に上昇し、上昇倍数は1.3、sR:9%、sP:13→25%であった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、今後も知見を継続して蓄積していく必要がある。ただし、流行野生株を用いた場合は、通常、感染防御に有効とされてきた1:40倍のHI抗体価だけでなく、1:10～20倍の抗体価をどのように評価するかが、今後の課題である。

7) 広報啓発分科会

小笹らを中心に計21人の班員が共同して、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)の勧告2013年版「Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the ACIP - United States, 2013-2014(MMWR; 62(RR07): 1-43)」を翻訳し、(財)日本公衆衛生協会より出版した(「インフルエンザの予防と対策、2013年度版」小笹晃太郎・入江伸・福島若葉・大藤さとこ(編集)、廣田良夫・葛西健(監修))。本勧告はインフルエンザの予防と対策において世界標準に位置づけられており、インフルエンザに関する最新の知識を普及させるために広く活用されるものである。2013年勧告では、月齢6ヵ月以上の総ての人々に対して毎年のワクチン接種を推奨する普遍的接種(universal vaccination)を継続することのほか、米国で新たに承認された4価インフルエンザワクチン、3価細胞培養不活化インフルエンザワクチン、遺伝子組み換えのヘマグルチニン(HA:赤血球凝集素)ワクチン、6ヵ月～8歳小児に対するワクチン接種、卵アレルギーを有する者に対する接種上の注意点、などが明記されている。

F. 健康危険情報

なし

II. 分担研究報告書

1) 厚生労働省指導による研究

小児におけるインフルエンザワクチンの有効性モニタリング （2013/14シーズン・予備調査）：中間解析結果

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）
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所ウイルス課課長）
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：森川 佐依子（大阪府立公衆衛生研究所主任研究員）
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所主任研究員）
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所主任研究員）
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）
共同研究者：藤岡 雅司（ふじおか小児科院長）
共同研究者：松下 享（松下こどもクリニック院長）
共同研究者：久保田 恵巳（くぼたこどもクリニック院長）
共同研究者：武知 哲久（武知小児科内科院長）
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

諸外国のプロトコルを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究(test-negative design)を実施する。2013/14シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。大阪府下の小児科診療所4施設において、インフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患(ILI)で受診した6歳未満の小児を登録する。今シーズンのインフルエンザワクチン接種状況に関する情報を、自記式質問票あるいは診療録により収集する。鼻汁吸引検体を用いてreal-time RT-PCR (rRT-PCR)法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照(test-negative control)とする。症例と対照のワクチン接種率を比較し、多重ロジスティック回帰モデルにより検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出する。

2014年1月20日から2月2日(第4週～第5週)の期間に登録した170人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。現時点でのワクチン有効率は68%(95%CI: 17-88%)、2回接種の有効率は74%(95%CI: 29-91%)であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

A. 研究目的

インフルエンザはVaccine Preventable Diseases (VPD)の1つであるが、分析疫学手法に基づくワクチン有効性の論拠は、わが国では十分とは言えない。また、インフルエンザは以下の特性を有する感染症であるため、ワクチン有効性を評価するための疫学研究はしばしば困難を伴う。

・インフルエンザは、①流行ウイルスが時と場所で異なり、②抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、③ワクチン株がシーズンによって異なる。そのため、たとえ無作為化比較試験(RCT)の結果であっても「その時と場所と対象集団に特異的な結果(time-, place-, and subject-specific observation)」と考えるべきである。従って、インフルエンザワ

ワクチンの有効性評価は、複数シーズンに渡って同じデザインで行い、“abstract universal statements(要約された普遍的見解)”を導くことが望ましい。

- ・わが国を含め、インフルエンザワクチンの接種は国際的に広く勧奨されていることを勘案すると、ワクチン有効性を評価するためのRCT実施は倫理上不可能であり、観察研究の結果に寄らざるを得ない。
- ・観察研究のうち、コホート研究でワクチン有効性を評価する場合、結果指標は、医療機関で診断された「検査確定インフルエンザ」であることが望ましい。しかし、対象者がインフルエンザに罹患しても受診しなければ確定診断できないこと、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「コホート研究であればバイアスの影響が少ない」とは言い切れない。

このような背景から、近年、「症例・対照研究デザインにより、統一的な手法で、継続的にワクチン有効性をモニタリングする」という考え方が提唱されている。すでに、米国およびカナダでは2004/05シーズンより^{1,2)}、欧州では2008/09シーズンより³⁾、ワクチン有効性モニタリングプロジェクトが開始されている。

本研究では、諸外国のプロトコルを参考に、わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするための多施設共同症例・対照研究を実施する。2013/14シーズンは、小児を対象に、実行可能性を評価するための予備調査を行う。

B. 研究方法

デザインは多施設共同症例・対照研究(test-negative design)である(図1)。参加施設は、大阪府下の小児科診療所で、本研究への参加に同意が得られた4施設である(ふじおか小児科、松下こどもクリニック、くぼたこどもクリニック、武知小児科内科)。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間とする。

対象者の適格基準は下記の通りである。

- ①研究期間に、インフルエンザ様疾患(ILI: 38.0以上の発熱 plus [咳、咽頭痛、鼻汁 and/or 呼吸困難感])で参加施設を受診した小児
- ②受診時の年齢が6歳未満
- ③発症から受診まで7日以内

④2013年9月1日の時点で、月齢6ヵ月以上

以下の基準に1つ以上合致する者は、本研究の対象から除外する。

- ・2013/14シーズンに、検査確定インフルエンザの診断既往を有する者(型にかかわらず)
- ・インフルエンザワクチンの接種後、アナフィラキシーを呈した既往を有する者
- ・今回のILIに対して、すでに抗インフルエンザ薬を投与されている者
- ・今回のILIが入院中に出現した者
- ・施設に入所中の者
- ・大阪府外に居住する者

対象者の登録は、毎週、各施設で任意の5日間を選んで行う。外来の受付で、発熱と呼吸器症状で受診した6歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼する。本研究の基準を満たす者については、全例、研究への協力を依頼し、対象者数が1日あたり5人に達するまで連続して登録する。

登録時、保護者に自記式質問票への記入を依頼し、ILIの詳細、同胞数、通園の有無、既往歴、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴およびインフルエンザ診断の既往などについて情報を収集する。今シーズンのインフルエンザワクチン接種歴については、対象者が参加施設で接種を受けた場合、診療録の情報を担当医が転記する。その他の施設で接種を受けた場合は、自宅で母子健康手帳の記録を転記してもらい、返送を依頼する。

対象者からは、全例、トラップ付き吸引カテーテル(JMS気管カテーテル、8フレンチ)で鼻汁を吸引する。採取検体の一部でインフルエンザ迅速診断検査を行い、残りの検体を大阪府立公衆衛生研究所に送付する。real-time RT-PCR法(rRT-PCR法)による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照(test-negative control)とする。

統計解析では、ワクチンを接種してから抗体が誘導されるまでの期間を勘案し、今シーズンのインフルエンザワクチン接種後14日以内にILIを発症した者については「接種なし」と扱う。多重ロジスティック回帰モデル(unconditional model)により、検査確定インフルエンザに対するワクチン接種のオッズ比(OR)を計算する。ワクチン有効率は、 $(1-OR) \times 100(\%)$ として算出する。本研究はワクチン有効性をモニタリングするという目的から、調整変数がシーズン毎

に異なることを避けるため、交絡因子に関する情報収集は最小限にとどめている。従って、モデルが適合する限り、情報収集した因子総てを、説明変数として多変量解析モデルに含める。さらに、条件付き多重ロジスティック回帰モデル(conditional model)により、「参加施設」と「登録週」で層化した解析も行う。

サンプルサイズの計算にあたり、以下のパラメーターを仮定した。(a)rRT-PCRの結果による症例：対照の比=1：1、(b)対照のインフルエンザワクチン接種率60%、(c)有意水準5%(両側)、検出力80%、(d)不参加率10%。過去の疫学研究によると、わが国の6歳未満児において、インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効率は23%と報告されている(結果指標：発熱、binary logistic modelでOR=0.77)⁴⁾。検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率30%(OR=0.7)を有意に検出するために必要なILI患者数(症例+対照)は1,200人と試算された。大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間は、2011/12シーズンは計13週、2012/13シーズンは計11週であった。今シーズンは計12週と仮定すると、1日あたり5人を登録すれば、4施設で1,200人の対象者数を登録できる(5人/日×5日/週×12週×4施設)。

本研究への協力依頼の際は、対象児の保護者に対して文書による説明を行い、文書による同意を得る。また、不利益を被ることなく参加を拒否できる機会を保証する。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委員会の承認を得た(受付番号2689、平成25年12月4日承認)。

C. 研究結果

感染症発生動向調査のデータによると、大阪府内のインフルエンザ定点あたり報告患者数は、2014年第2週(1月6日～12日)に定点あたり5人以上の期間に入った(図2)。当該データを集計している大阪府立公衆衛生研究所からは、第2週の集計結果が1月15日(第3週半ば)に公表されたため、本研究の対象登録は1月20日(第4週)から開始した。また、2014年2月16日現在、大阪府内では、2014年1月以降の期間に3種類のウイルス株、すなわちA(H1N1)pdm型、A(H3N2)型およびB型のウイルス株が分離されている。分離数はA(H1N1)pdm型が最も多い⁵⁾。

本稿では、中間解析として、1月20日から2月2日(第4週～第5週)に登録された者の情報を分析した。また、

インフルエンザの病原診断結果は、rRT-PCR法ではなく、迅速診断結果を暫定的に用いた。調査への参加を依頼した188人中、1人が協力を拒否したため、登録数は187人であった。さらに、今シーズンのインフルエンザワクチンを参加施設以外で接種した者のうち、母子健康手帳の記録を転記した質問票が未返送の者17人を除外し、170人を解析対象とした(第4週に登録：93人、第5週に登録：77人)。インフルエンザ迅速診断検査の結果により、89人(52%)が症例(インフルエンザ陽性)、81人が対照(インフルエンザ陰性)となった。

表1に、ILI症状に関する特性比較を示す。症例は、対照と比べて、鼻汁を呈した者の割合が低く(81% vs. 93%、P=0.03)、発症日から受診日の期間が2日以内の者の割合が高い傾向であった(89% vs. 78%、P=0.05)。

表2に、その他の特性に関する比較を示す。症例は、対照と比べて、過去1年間の医療機関受診回数が少なく、昨シーズンのインフルエンザワクチンを接種した者の割合も低かった(ともにP= 0.01)。今シーズンのインフルエンザワクチン接種を受けた者の割合は、症例で有意に低く(22% vs. 48%、P<0.01)、2回接種を受けた者の割合も有意に低かった(12% vs. 37%、P<0.01)。

表3に、検査確定インフルエンザ(インフルエンザ迅速診断陽性)に対する今シーズンのインフルエンザワクチン接種のORを示す。Unconditional modelのcrude ORは0.31(95%CI: 0.16-0.61)、adjusted ORは0.38(95%CI: 0.15-0.95)、conditional modelのadjusted ORは0.32(95%CI: 0.12-0.83)であり、いずれも有意なORの低下を認めた。Conditional modelのadjusted ORの値から算出したワクチン有効率は68%(95%CI: 17-88%)であった。接種回数でみると、1回接種よりも2回接種のORがより低下しており(conditional modelのadjusted OR : 0.26、95%CI : 0.09-0.71)、傾向性も有意であった(trend P=0.01)。2回接種のワクチン有効率は74%(95%CI : 29-91%)であった。

D. 考察

6歳未満の小児に対するインフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするため、test-negative designを用いた疫学研究を実施している。インフルエンザ迅速診断結果を暫定的に使用した中間解析ではあるが、2013/14シーズンにおける現時点でのワクチン有効率

は68% (95%CI:17-88%)、2回接種の有効率は74% (95%CI :29-91%)であり、ともに有意であった。

現時点での解析対象(170人)は、サンプルサイズから計算した必要対象者数(1,200人)の約1/6である。それにもかかわらず、現時点で有意なワクチン有効率が検出された理由として、有効率が当初の予想(30%、OR=0.7)よりも高かったことが挙げられる。なお、有効率60% (OR=0.4)を有意に検出するために必要となる対象者数は、本研究のサンプルサイズ計算に用いた(a)~(d)のパラメーターが同じである場合、約170人(85症例、85対照)と試算できる。

本研究で適用するtest-negative designは症例・対照研究の一種であり、比較的新しい概念の研究デザインである。インフルエンザ流行期にILIで医療機関を受診した患者を対象に、インフルエンザの病原診断結果に基づいて症例と対照の別を決定し、過去のワクチン接種状況を比較して有効率を算出する。通常の症例・対照研究デザインと異なり、登録時点では「症例」と「対照」を区別しない。

一般に、疫学研究デザインのうち、最もエビデンスレベルが高いものはRCTである。インフルエンザワクチンの有効性をRCTで評価すれば、接種者と非接種者の特性が本質的に異なることに起因する選択バイアスの影響を最小限にすることが可能であるものの、倫理上の問題を考えると適用が難しい。次にエビデンスレベルの高いコホート研究では、検査確定インフルエンザを結果指標とする場合、一般に「対象者が医療機関を受診しないと診断できない」(すなわち、結果指標が確認できるのは受診者に限られる)という障壁に加え、接種者と非接種者で受診行動が異なると考えられることから、「接種者・非接種者を等しく追跡する」というコホート研究の原則が保たれないことになる。当該原則を満たすためには、「対象者がILIを発症すれば、すぐに自宅に向いてインフルエンザの病原診断を行う」など、対象者と研究者の双方に負担が大きい手順を踏まざるを得ない。このような背景から、過去のコホート研究では、「検査確定インフルエンザ」ではなく、「自己申告の症状から判断したILI」を主要結果指標としたものもある^{4,6,7)}。これらの研究では、インフルエンザ流行期に発病調査(対象者の症状についてハガキや電話で情報収集)を定期的かつ前向きに行うことにより、「接種者・非接種者を等しく追跡する」という原則を担保している。また、非特異的な結果指標(ILI)を

用いることから、データ解析の段階で、インフルエンザ最流行期に重篤な症状を呈した者のみを「発病あり」と扱うなど、非インフルエンザの混入を最小限にする工夫を講じている。一方で、インフルエンザワクチンの有効性研究における結果指標は、検査確定インフルエンザなど、より特異的なものであるべきことも事実である。

Test-negative designの最大の長所は、症例と対照でILI発症後の受診行動が似通うことである。従って、検査確定インフルエンザを結果指標としてワクチン有効性を評価する場合でも、受診行動から生じるバイアスを回避し得ると考えられる。インフルエンザ流行期にILIで受診した患者を対象とするため、登録作業が煩雑でないことも利点である。なお、test-negative designでインフルエンザが流行していない期間に対象者の登録を行うことは、コホート研究で結果指標のat riskでない者を対象とすることと同義になるため、避けなければならない⁸⁾。また、test-negative designは、研究対象の疾患を発症後、速やかに受診すると想定される疾患に適すると考えられている。インフルエンザ以外では、現状では、急性下痢症(ロタウイルスによるものなど)の疫学研究への適用などにとどまっている。

インフルエンザワクチンの有効性評価にtest-negative designを適用する場合は、以下の仮定が必要とされている⁸⁾。1)インフルエンザワクチンの有効性は、ILI発症後に受診すると考えられる集団と、ILI発症後に受診しないと考えられる集団で同等である；2)ILI発症後に受診すると考えられる集団において、非インフルエンザによるILIの発病率が接種群と非接種群で同等である。1)については、一般に、症状重篤度がワクチン接種状況と受診行動の両方に影響する(「非接種者は、インフルエンザに感染すると症状が重篤になる」「症状が重篤であれば受診しやすい」など)と考えられることから、症例のワクチン接種率が過小評価(すなわち、ワクチン有効率が過大評価)されるかもしれない。そのため、データ解析の段階で、受診時の症状重篤度を考慮(層化など)することが望ましい⁹⁾。2)については、ワクチン接種率と非インフルエンザによるILIの発病率は、ともにインフルエンザ流行中の時間経過に依存すると考えられることから、データ解析の段階で登録日(calendar time)を考慮すべきとされている⁸⁾。

通常の症例・対照研究デザインを用いて、連続し

た2シーズンにおけるインフルエンザワクチンの有効性を評価した研究では、シーズン毎の有効率が大きく異なっていた^{10,11)}。この理由として、医師がインフルエンザを診断する過程で生じる交絡(体温が高い者やワクチン非接種者に対して迅速診断検査を実施しやすい、など)により、登録した症例が母集団を適切に代表していなかったため、バイアスが導かれた可能性が指摘されている。本研究の対象者登録においても、「参加施設を受診する6歳未満のILI患者」を代表すると考えられる対象者を選定できるような工夫が必要と考えられる(図1)。そこで、参加施設の外来受付で、発熱と呼吸器症状で受診した6歳未満児の保護者総てに問診票の記入を依頼し、本研究の基準を満たすか否かについてスクリーニングを行うこととした。基準を満たした患者については、鼻汁検体を採取する前に、全例、調査への協力を依頼し、対象者が1日あたり5人に達するまで連続して登録する。その後、ワクチン接種状況にかかわらず、登録者全員についてインフルエンザの病原診断を行う。このような手順により、登録者がインフルエンザの「確定診断が付きやすい者」あるいは「確定診断した者」に偏ることがないように配慮している。

わが国におけるインフルエンザワクチン有効性研究のうち、本研究と類似するものとして、2010/11シーズンに実施されたtest-negative designによる研究が挙げられる¹²⁾。インフルエンザ流行中に長崎市内の私立病院1施設をILIで受診した15歳以上の者を対象に、インフルエンザ迅速診断検査により病原診断を実施し、陽性者を症例、陰性者を対照としている。ワクチン有効率は、対象者全員で47.6%(95%CI: 16.4%~67.1%)、15~49歳で60.9%(31.3%~77.8%)、50歳以上で52.6%(30.6%~72.4%)、慢性疾患を有する者で50%(9.4%~72.4%)であった。この研究では、参加医療機関が小児科を標榜していなかったため、小児患者を登録することができなかった。また、主要結果指標には、検査の簡便性を勘案し、インフルエンザ迅速診断の結果を用いている。シミュレーションによると、研究デザインにかかわらず、病原診断に用いる検査の感度・特異度がワクチン有効性に影響することが報告されている¹³⁾。本研究では、最終的にrRT-PCR法による病原診断の結果を用いることから、より高い確度でワクチン有効性を評価できると期待できる。

本研究の短所として、インフルエンザ定点あたり

報告患者数が5人以上になったことが公表された翌週から登録を開始したため、流行初期のワクチン有効率を評価できなかったという点があげられる。しかし、登録期間は少なくとも最流行期をカバーしていること、最流行期のワクチン有効率が最も重要と考えられることから⁷⁾、本研究の妥当性が損なわれるものではない。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討することで、さらに堅固なワクチン有効性の論拠を得ることができると考える。

E. 結論

わが国におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的にモニタリングするため、多施設共同症例・対照研究(test-negative design)を実施している。2013/14シーズンは、小児を対象に、大阪府下の小児科診療所4施設において実行可能性を評価するための予備調査を行う。2014年1月20日から2月2日(第4週~第5週)の期間にILIで参加施設を受診した6歳未満の小児170人を対象に、インフルエンザ迅速診断結果に基づく結果指標を暫定的に使用した中間解析を行った。2013/14シーズンにおける現時点でのワクチン有効率は68%(95%CI: 17-88%)、2回接種の有効率は74%(95%CI: 29-91%)であり、ともに有意であった。今後さらに対象者を蓄積し、rRT-PCR法に基づいて定義した結果指標を用いて解析を行うとともに、ウイルスの型別・亜型別や年齢階級別に有効率を検討する。

文献

- 1) Treanor JJ, Talbot HK, Ohmit SE, Coleman LA, Thompson MG, Cheng PY, Petrie JG, Lofthus G, Meece JK, Williams JV, Berman L, Breese Hall C, Monto AS, Griffin MR, Belongia E, Shay DK; US Flu-VE Network. Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains. *Clin Infect Dis* 2012;55(7):951-9.
- 2) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, Dickinson JA, Winter AL, Mahmud SM, Sabaiduc S, Gubbay JB, Charest H, Petric M, Fonseca K, Van Caesele P, Kwindt TL, Krajden M, Eshaghi A, Li Y. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013. *Euro Surveill*

- 2013;18(5).
- 3) Kissling E, Valenciano M, Larrauri A, Oroszi B, Cohen JM, Nunes B, Pitigoi D, Rizzo C, Rebolledo J, Paradowska-Stankiewicz I, Jiménez-Jorge S, Horváth JK, Daviaud I, Guiomar R, Necula G, Bella A, O'Donnell J, G_uchowska M, Ciancio BC, Nicoll A, Moren A. Low and decreasing vaccine effectiveness against influenza A(H3) in 2011/12 among vaccination target groups in Europe: results from the I-MOVE multicentre case-control study. *Euro Surveill* 2013;18(5).
 - 4) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, Hirota Y. Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006;24(7):957-63.
 - 5) インフルエンザ関連情報. 大阪府立公衆衛生研究所, 大阪府感染症情報センター. <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/influ/shingata.html> (2014年2月16日アクセス)
 - 6) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Influenza vaccine effectiveness among elderly persons living in the community during the 2003-2004 season. *Vaccine* 2008;26(50):6477-80.
 - 7) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine* 2009;27(50):7031-5.
 - 8) Jackson ML, Nelson JC. The test-negative design for estimating influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 2013;31(17):2165-8.
 - 9) Foppa IM, Haber M, Ferdinands JM, Shay DK. The case test-negative design for studies of the effectiveness of influenza vaccine. *Vaccine* 2013;31(30):3104-9.
 - 10) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究—診療所受診者の症例対照研究—. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成17年度総括・分担研究報告書. pp. 66-73, 2006.
 - 11) 小笹晃太郎, 加瀬哲男, 土井たかし, 河野正孝. 地域におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する疫学研究—診療所受診者の症例対照研究 2005/06シーズン. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究 平成18年度総括・分担研究報告書. pp. 54-58, 2007.
 - 12) Suzuki M, Yoshimine H, Harada Y, Tsuchiya N, Shimada I, Ariyoshi K, Inoue K. Estimating the influenza vaccine effectiveness against medically attended influenza in clinical settings: a hospital-based case-control study with a rapid diagnostic test in Japan. *PLoS One* 2013;8(1):e52103.
 - 13) Orenstein EW, De Serres G, Haber MJ, Shay DK, Bridges CB, Gargiullo P, Orenstein WA. Methodologic issues regarding the use of three observational study designs to assess influenza vaccine effectiveness. *Int J Epidemiol* 2007;36(3):623-31.
- 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

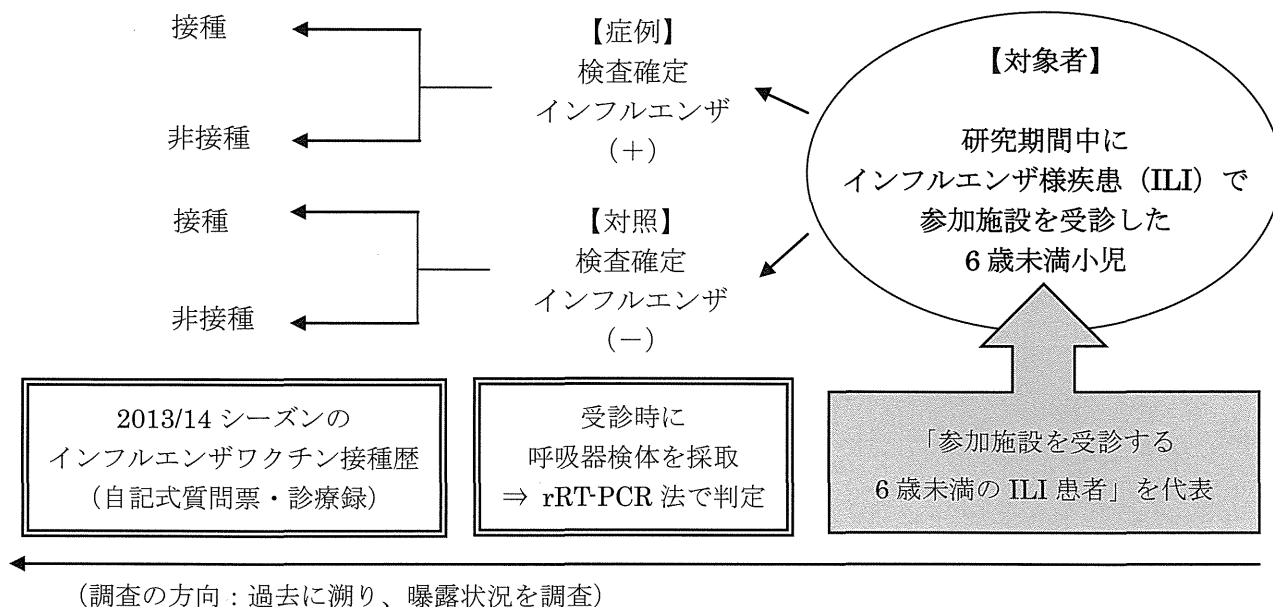


図 1. 研究デザイン概念図。研究期間は、感染症発生動向調査による大阪府内のインフルエンザ定点あたり患者数が「5人以上」の期間。

大阪府のインフルエンザ
定点あたり報告患者数 (人)

解析対象における
迅速診断陽性者の割合 (%)

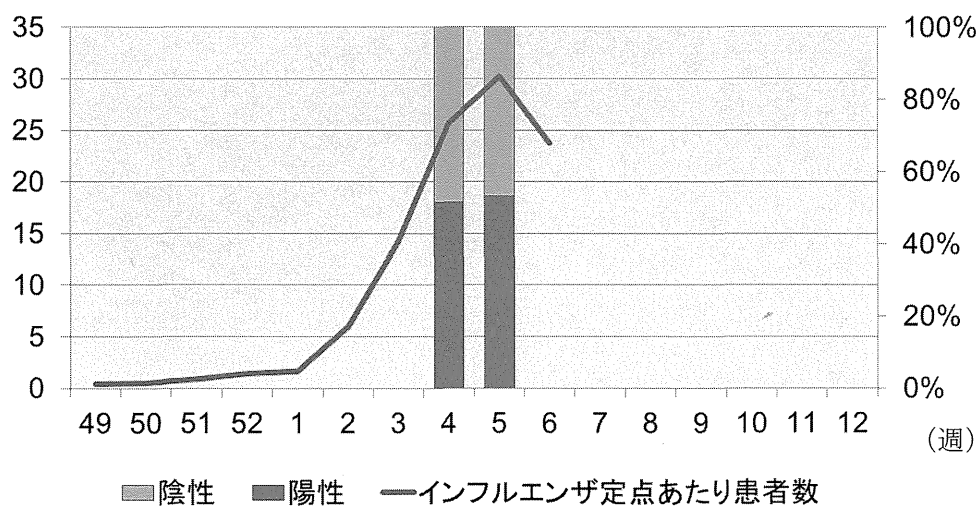


図 2. 大阪府のインフルエンザ定点あたり患者数、および解析対象 170 人 (第 4 週に登録: 93 人、第 5 週に登録: 77 人) における迅速診断陽性者の割合。

表 1. 特性比較 (1)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
最高体温 (°C)	38.9 [38.0-40.4]	38.8 [38.0-40.3]	0.87
最高体温 (°C)			
38.0-38.9	48 (54)	47 (58)	0.59
≥39.0	41 (46)	34 (42)	
咳 (あり)	73 (82)	60 (74)	0.21
咽頭痛 (あり)	19 (21)	16 (20)	0.80
鼻汁 (あり)	72 (81)	75 (93)	0.03
呼吸困難感 (あり)	14 (16)	16 (20)	0.49
発症～受診 (日)	1 [0-4]	1 [0-7]	0.10
発症～受診 (日)			
0-2	79 (89)	63 (78)	0.05
≥3	10 (11)	18 (22)	

^a カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

表 2. 特性比較 (2)

	n (%) あるいは中央値 [範囲]		P 値 ^a
	症例 (N=89)	対照 (N=81)	
男児	48 (54)	39 (48)	0.45
年齢 (歳)	3 [0-5]	2 [0-5]	0.15
年齢 (歳)			
0.5-0.9	2 (2)	1 (1)	0.36
1.0-1.9	16 (18)	26 (32)	
2.0-2.9	24 (27)	18 (22)	
3.0-3.9	21 (24)	15 (19)	
4.0-4.9	14 (16)	14 (17)	
5.0-5.9	12 (13)	7 (9)	
同胞 (あり)	65 (73)	56 (69)	0.58
通園 (あり)	74 (83)	62 (77)	0.28
基礎疾患 ^b による通院 (あり)	14 (16)	18 (22)	0.28
過去 1 年間の医療機関受診回数			
0-4 回	57 (64)	39 (48)	0.01
5-9 回	20 (22)	15 (19)	
≥10 回	12 (13)	27 (33)	
昨シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	22 (25)	35 (43)	0.01
昨シーズンの医師診断インフルエンザ (あり)	12 (13)	15 (19)	0.37
今シーズンのインフルエンザワクチン接種 (あり)	20 (22)	39 (48)	<0.01
今シーズンのインフルエンザワクチン接種回数			
0 回	69 (78)	42 (52)	<0.01
1 回	9 (10)	9 (11)	
2 回	11 (12)	30 (37)	

^a カイ 2 乗検定あるいは Wilcoxon の順位和検定。

^b 呼吸器疾患、心疾患、腎疾患、神経疾患、血液疾患、アレルギー、免疫抑制状態など。

表 3. 検査確定インフルエンザ（インフルエンザ迅速診断陽性）に対する今シーズンのワクチン接種のオッズ比

	OR (95%CI)		
	Crude (unconditional)	Adjusted model 1 ^a (unconditional)	Adjusted model 2 ^b (conditional)
接種（あり）	0.31 (0.16-0.61)	0.38 (0.15-0.95)	0.32 (0.12-0.83)
接種回数			
0 回	1.00	1.00	1.00
1 回	0.61 (0.22-1.66)	0.69 (0.19-2.58)	0.64 (0.16-2.48)
2 回	0.22 (0.10-0.49)	0.31 (0.12-0.83)	0.26 (0.09-0.71)
	Trend P: <0.01	Trend P: 0.02	Trend P: 0.01

OR：オッズ比、CI：信頼区間。

^a 調整変数：性、年齢（0-1/2-3/4-5 歳）、最高体温（38.0-38.9/≥39.0℃）、発症～受診の日数（0-2/≥3 日）、同胞有無、通園有無、基礎疾患による通院、過去 1 年間の医療機関受診回数（0-4/5-9/≥10 回）、昨シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、および医師診断インフルエンザ歴。

^b 調整変数は adjusted model 1 と同じ。さらに、「参加施設」と「登録週」で層化。

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査 （研究プロトコールおよび調査票の作成）

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：吉田 英樹（大阪市健康局医務監）
研究協力者：橘 大介（大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学准教授）
研究協力者：古山 将康（大阪市立大学大学院医学研究科産婦人科学教授）
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）
研究協力者：吉岡 隆之（株式会社メディサイエンスプランニング医薬情報本部）
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）
共同研究者：木村 正（大阪大学産婦人科教授）
共同研究者：大道 正英（大阪医科大学産婦人科教授）
共同研究者：神崎 秀陽（関西医科大学産婦人科教授）
共同研究者：万代 昌紀（近畿大学産婦人科教授）
共同研究者：光田 信明（大阪府産婦人科診療相互援助システム代表）
共同研究者：船戸 正久（大阪府新生児診療相互援助システム代表）
共同研究者：高木 哲（大阪産婦人科医会会長）

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、大阪産婦人科医会の協力を得て、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。

2013/14シーズン開始前(10月～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、1回目妊婦調査票を用いて、「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2014年5月頃)、2回目妊婦調査票を用いて、「妊娠中」の罹患・入院に関する情報を得る。解析では、「㊤妊娠・流行期」、「㊦非妊娠・流行期」、「㊧妊娠・非流行期」の入院率を推計し、「㊤妊娠・流行期」の入院率が、「㊦非妊娠・流行期」および「㊧妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか(相対危険)を検討する。

大阪府内の129医療機関の協力を得て、2013年10月から1回目妊婦調査を開始した。2013年12月末日時点で、合計16,119人の1回目妊婦調査票を受領している。大阪でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査における検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査でも、高い回答率が得られるよう準備を整える。

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

1) 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)

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。

2) 研究デザイン self-control method

* インフルエンザ罹患・入院が、妊娠によりどれだけ増加するかを検討

3) 情報収集

(I) 1回目妊婦調査票(妊婦が記入、産科医療機関で実施)

- ・ 過去3年間のインフルエンザ罹患、入院(病名、病院名)、ワクチン接種
- ⇒ 入院先への問い合わせに関する同意

- ・ 基本情報(年齢、妊娠週数、出産予定日、など)

(II) 2回目妊婦調査票(通院中の妊婦が記入、産科医療機関で実施; その他の対象者、データセンターが郵送法で実施)

- ・ 妊娠中のインフルエンザ罹患、入院(病名、病院名)、ワクチン接種
- ・ (出産した人のみ) 児のインフルエンザ罹患、入院(病名、病院名)、出生児体重
- ⇒ 入院先への問い合わせに関する同意

(III) 入院状況調査票((I)(II)で「入院あり」と答えた者について医療施設へ問い合わせ、データセンターが実施)

- ・ 入院日、退院日、入院時病名、入院時検査所見など
- (IV) 医師用調査票(産科医療機関で実施)
- ・ 妊娠の転帰、単胎・多胎、妊娠中の併存症、分娩状況、アプガースコアなど

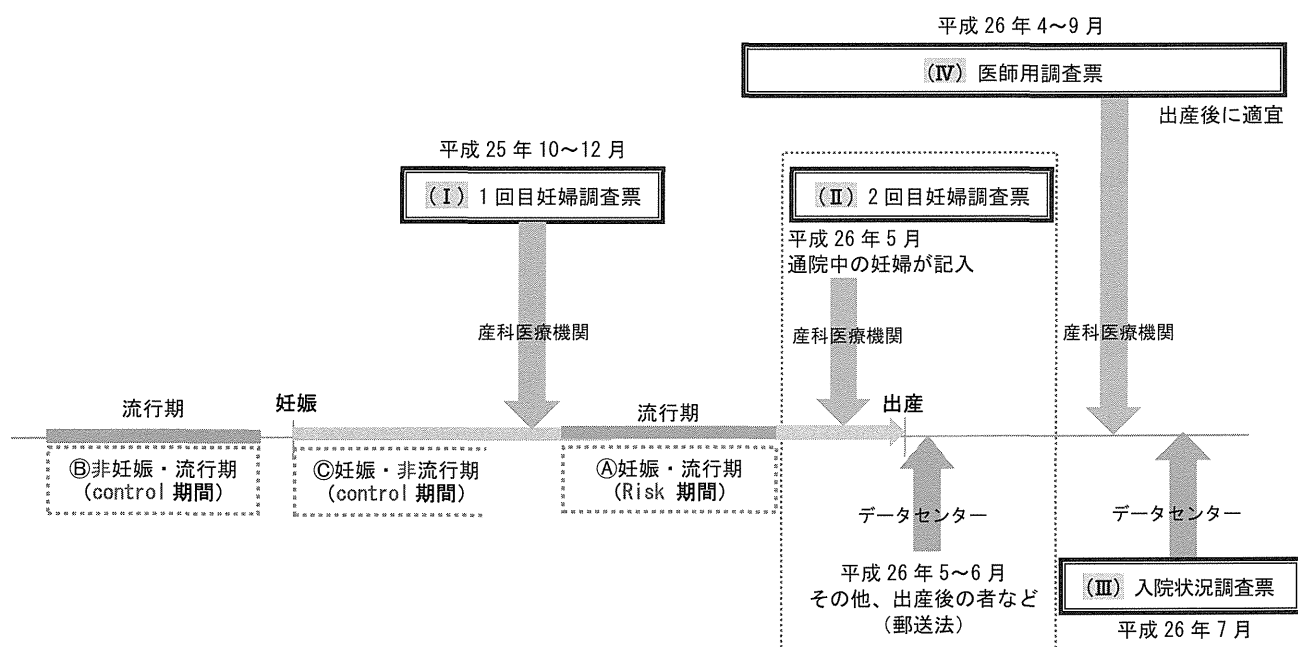
4) 使用する書式

(I) ご協力をお願い(様式1-1:妊婦用)、1回目妊婦調査票(様式1-2)

(II) ご協力をお願い(様式2-1:妊婦用)、2回目妊婦調査票(様式2-2)

(III) ご協力をお願い(様式3-1:入院施設用)、入院状況調査票(様式3-2)

(IV) 医師用調査票(様式4) ⇒ Electronic Data Capture (EDC) system上で入力



5) 解析

- ・「㉠妊娠・流行期」、「㉡非妊娠・流行期」、「㉢妊娠・非流行期」の入院率を推計する。
- ・「㉠妊娠・流行期」の入院率が、「㉡非妊娠・流行期」および「㉢妊娠・非流行期」の入院率に比べて、どのくらい増加するか(相対危険)を検討する。
(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

2013年6月1日の大阪産婦人科医会総会で協力依頼を行い、大阪産婦人科医会のもとで調査を実施することについての承認を得た。その後、大阪産婦人科医会での調査準備会、地区選出理事の先生方への協力依頼を経て、7月2日に大阪府内の439産婦人科医療機関(うち、分娩医療機関154)に依頼状を送付した。その結果、調査協力の承諾を得た129医療機関(うち、分娩医療機関90)において、調査を実施することとなった。

各協力医療機関での倫理審査を経て、2013年10月より調査を開始した。2013年12月末日時点での登録状況は、16,119人である。しかし、この時点で大阪府内でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査の検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査にても十分な回答率が得られるよう準備を整える。

D. 考察

本調査では、「Self-control methodにより、同一人を対象として、㉠妊娠・流行期(risk period)の入院を、㉡非妊娠・流行期(control period)あるいは㉢妊娠・非流行期(control period)の入院と比較する」というデザインを用いている。㉠妊娠・流行期(risk period)、および㉡非妊娠・流行期(control period)、㉢妊娠・非流行期(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している。

サンプルサイズの試算によると、本調査では約60,000人の妊婦の登録が必要である。従って、大阪府内の年間分娩数を考慮すると、大阪府内の分娩医

療機関ほぼすべての協力を得ることが不可欠である。これは、大阪産婦人科医会、大阪府産婦人科診療相互援助システム、大阪府内の大学産婦人科、大阪府新生児診療相互援助システムの協力なしでは達成することは困難である。

本調査では、各関係機関の協力が得られたことにより、2013年12月末日時点での登録数は16,119人に達した。未だ目標数には到達していないが、2014年1月末日まで登録期間を延長したことにより、登録妊婦の蓄積が期待される。

ただし、本調査デザインでは、シーズン終了後の2回目調査においても高い回答率を得る必要がある。そこで、1回目調査での登録妊婦について、2回目調査でも十分に高い回答率が得られるよう、調査票などで工夫を凝らす必要がある。

E. 結論

「妊婦のインフルエンザ健康影響」を検討するため、大阪産婦人科医会の協力を得て、2013/14シーズンに調査を実施中である。2013年10月から1回目妊婦調査を開始し、2013年12月末日時点での登録数は、合計16,119人である。大阪でのインフルエンザ流行が開始していないこと、および調査における検出力を増加させるため、2014年1月末日まで対象妊婦の登録を継続することとした。今後、シーズン終了後の調査でも、高い回答率が得られるよう準備を整える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(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

妊婦のインフルエンザ予防に関する疫学調査 ご協力をお願い

大阪産婦人科医会会長 高木 哲
厚生労働省研究班代表 廣田 良夫
(大阪市立大学公衆衛生学教授)

欧米では、妊娠中の女性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ことが報告されています。一方、医療制度が異なる日本においても、同様の健康影響があるかどうかは、未だ明らかではありません。

そこで、大阪産婦人科医会は、厚生労働省の研究班と共同で、妊娠中の方を対象に、インフルエンザの健康影響について、アンケート調査を行うことといたしました。

ご協力いただきたいことは、以下の2点です。

－ ご協力いただきたい内容 －

① 合計2回の「アンケート調査」にお答えください。

1回目： 本日、ご回答いただき、提出してください。

2回目： 来年の5月頃に、お渡しします。

出産後の方には、ご自宅にアンケートをお送りします*。

② 今回の妊娠経過について、診療情報を参考にさせていただきます。

*アンケートの送付は、データセンター（株・メディサイエンスプランニング）が実施します。

〈 協力の自由 について 〉

- ・ 調査への参加は自由であり、調査に参加されなくても、診療を受ける上で不利益になることは一切ありません。
- ・ ご協力の取り止めをご希望の場合は、アンケート記入・提出後であっても、下記の連絡先までご連絡ください。情報を速やかに消去いたします。

〈 調査の実施 と 個人情報の保護 について 〉

- ・ この調査は、大阪産婦人科医会と厚生労働省の研究班が協力して行っています。
- ・ この調査は、大阪市立大学医学部の倫理委員会の承認を得ています。また、(株)メディサイエンスプランニングでは個人情報保護方針を規定し、個人情報保護に関する体制整備を徹底しております。
- ・ ご提供いただいた情報は、データセンターおよび大阪市立大学にて管理いたしますが、プライバシー保護のため、個人が特定できないような単なる数字の情報に変換して厳重に管理いたします。
- ・ 調査の結果を公表する場合にも、個人名が出ることは絶対にありません。

医学的事項に関するお問い合わせ先： 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科・産婦人科学（電話：06-6645-3862）
調査全般に関するお問い合わせ先： 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学（電話：06-6645-3756）