

流行野生株に対して誘導された抗体の意義に関し議論していく必要があるが、測定用抗原にどの株を選択するかは非常に難解な問題である。本研究では、選択した2株で特に大きな差を認めなかったが、このことが、全ての臨床分離株についてあてはまるかどうかは不明である。過去2シーズンでは、使用する株によって異なる結果がでていた。野生株による抗体誘導をみる場合、抗体測定のための使用株の選択方法についても、議論を進めなければならない。

E. 結論

2012/13シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体(AH3N2亜型)を評価するため、接種前後のHI価をワクチン株と後のシーズン流行野生株を用いて測定した。ワクチン株では、1:40倍以上抗体保有率以外では、過去に較べると低い誘導能であった。流行野生株で測定したところ、抗体誘導能は、この3シーズンで、最も低い結果であった。今後は、流行野生株に対して1:10倍以上1:40倍未満の抗体価の評価をいかに考えるかが問題となってくると思われる。

参考文献

- 1) 加瀬哲男、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、前田章子、菅野恒治、大藤さとし、廣田良夫。2010/11および2011/12シーズンに同一株の季節性インフルエンザワクチンの連続接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体の評価。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)予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成24年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 廣田良夫、平成25年3月、193-196。
- 2) 小田切孝人、田代真人。平成24年度(2012/13シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過。IASR Vol. 33、297-300、2012。
- 3) 小田切孝人、田代真人。平成25年度(2013/14シーズン)インフルエンザワクチン株の選定経過。IASR Vol. 34、336-339、2013。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T. Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *Pediatr Int.* 55(6):714-721,2012.
- 2) Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T. Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *J Infect Chemother.* 139(5):833-842, 2013.

2. 学会発表

- 1) 加瀬哲男、前田章子、菅野恒治、中田恵子。2010/11および2011/12シーズンの連続した季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導される抗インフルエンザウイルス抗体。第54回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013年6月。
- 2) 森川佐依子、廣井聡、高橋和郎、加瀬哲男。異なるMDCK細胞から分離されたインフルエンザウイルス株の性状比較。第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013年11月。

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

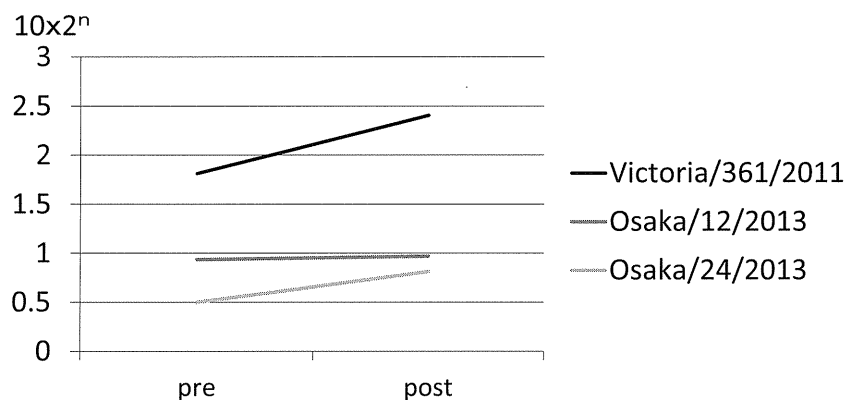


図1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別のHI抗体価幾何平均値の推移 (n=32)

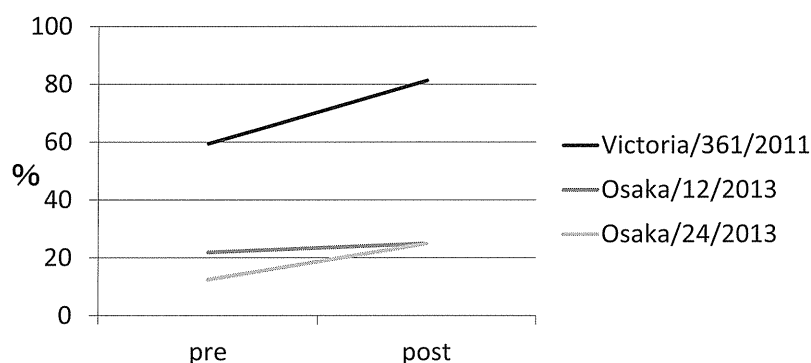


図2 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別の1:40倍以上HI抗体保有率(%)の推移 (n=32)

表1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の抗体誘導を指標にした測定抗原別の有効性評価 (n=32)

	幾何平均抗体価		抗体価上昇倍数 S1/S0	4倍以上上昇者 (%)	
	S0	S1		S1	40倍以上保有者(%) S0 S1
A/Vic./361/2011	35	53	1.5	2(6.3)	19(59) 26(81)
A/Osaka/12/2013	19	20	1.1	0(0)	7(22) 8(25)
A/Osaka/24/2013	14	18	1.3	3(9.4)	4(13) 8(25)

EMA基準

1. 抗体保有率

接種後HI抗体価40倍以上の者の割合

18-60歳未満:70%以上、60歳以上:60%以上

2. 抗体陽転率

「HI抗体価が接種前にく10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の者の割合

18-60歳未満:40%以上、60歳以上:30%以上

3. GMT変化率

幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率

18-60歳未満:2.5倍以上、60歳以上:2倍以上

8) 広報啓発分科会

2013年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

研究分担者：小笹晃太郎（公益財団法人放射線影響研究所疫学部（編集））
研究分担者：入江 伸（医療法人相生会（編集））
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（編集））
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所（アドバイザー））
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市千種保健所（アドバイザー））
研究分担者：吉田 英樹（大阪市健康局）
研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ワクチン有効性検討チーム）
研究協力者：葛西 健（WHO西太平洋地域事務局（監修））
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（編集））
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（アドバイザー））
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ワクチン免疫原性検討チーム）
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム）
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科）
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会ワクチン安全性検討チーム）
研究協力者：洲崎みどり（医療法人相生会ワクチン有効性検討チーム）
研究協力者：松永 一朗（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会ワクチン免疫原性検討チーム）
共同研究者：井手悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

わが国におけるワクチンによるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会（ACIP）が毎年行っている勧告の2013年版の内容を翻訳して出版した。勧告は、2010年より、月齢6ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種（universal vaccination）を勧奨している。本年より米国ではB型インフルエンザを2種加えた4価ワクチンが承認され、それに伴いワクチンの略記方法が変更された。その他、弱毒化生ワクチンや遺伝子組み換え株ワクチンに関する適応や注意事項、インフルエンザの重症合併症の高危険群への対応、6～8歳未満の小児に対する接種方法、抗インフルエンザ薬との競合などについて述べている。

A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの予防と対策が、世界的な観点から標準的である手法によって行われることを普及する。

B. 研究方法

米国の予防接種諮問委員会（ACIP）のワクチンによるインフルエンザの予防と対策に関する勧告（2013年版）¹⁾を、標記の分担研究者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、入江、大藤、福島、

小笹が分担して訳文チェックなどを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬が各専門領域について点検し、研究代表者および葛西が監修した。

C. 研究結果

本年の勧告は3年ぶりに、「Recommendation and Report/Vol. 62/No. 7」としてMMWRの分冊として発行された。米国における2013/14シーズンのインフルエンザワクチン株は、A/California/7/2009(H1N1)類似株(2009年新型株で昨年と変更なし)、A/Victoria/361/2011/H3N2(cell-propagated prototype virus)の抗原類似株(変更なし)、およびB/Massachusetts/2/2012類似株(山形系統、変更あり)であり、4価ワクチンとするときには、B/Brisbane/60/2008類似株(Victoria系統、以前に使用されたことあり)を加えることとなった。

4価ワクチンが製造されるようになったので、従来のTIV(trivalent inactivated influenza vaccine)を、IIV(inactivated influenza vaccine)に抗原数を数値で付記して呼称することになった。すなわち、3価の不活化ワクチン(鶏卵培養)の場合にはIIV₃であり、4価の場合にはIIV₄である。他のワクチンについても同様であり、遺伝子組み換えワクチン株を使用した3価ワクチンはRIV₃(recombinant hemagglutinin influenza vaccine)、弱毒化株を用いた4価ワクチンではLAIV₄(live-attenuated influenza vaccine)となる。もし、不活化ワクチンが鶏卵培養株でなく細胞培養株(cell culture-based)であることを特に表示する場合には、“cc”を付けてccIIV₃と表記する。

ワクチンの接種方法は、2010年以後、6ヶ月以上の年齢のすべての人々に対して、毎年接種を2012/13シーズンについて行うこと(universal vaccination)とされている。防御レベルの抗体が産生されるまでの期間を考慮すると、地域のインフルエンザ流行開始前に接種するのが望ましく、予防接種を実施する者はワクチンが入手でき次第、接種を始めるべきであり、ワクチン接種は全シーズンを通して(すなわち、地域でインフルエンザが流行している限り)継続すべきであるとしている。

ワクチンの種類としては、IIV₄は従来のIIV₃に加えて使用可能であり、6ヶ月以上の人を対象とする(商品製剤によっては制限のあるものがある)。LAIV₃の代わりにLAIV₄を使用することが望ましく、健常な2歳から49歳までの人を対象とする。ccIIV₃は18歳以上の人を対象とする。RIV₃は18歳以上50歳未満の人を対象とする。

禁忌となるのは、IIVおよびccIIVでは、何らかのワクチン成分(卵を含む)に対して、または何らかのインフルエンザワクチン接種後に、重度のアレルギー反応を発症したことのある人である。RIVでは、何らかのワクチン成分に対して重度のアレルギー反応を発症したことのある人である。LAIVでは、何らかのワクチン成分(卵蛋白、ゲンタミシン、ゼラチン、アルギニンなど)に対して、または何らかのインフルエンザワクチン接種後に、重度のアレルギー反応を発症したことのある人、アスピリン治療を行っている人、および以下に該当する人である

2-4歳の子どもで、12ヶ月以内に喘鳴や喘息があったと医療従事者に指摘されたもの、または医療記録にその記載があるもの。喘息のある人。慢性肺疾患、循環器疾患(高血圧単独を除く)、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌に関する基礎疾患(糖尿病を含む)を有する人。免疫抑制状態にある人(免疫抑制治療やHIV感染によるものを含む)。卵アレルギーのある人。保護環境を必要とする重篤な免疫抑制者に接触・介護する人。妊娠している婦人。

なお、すべてのインフルエンザワクチンについて、有熱または無熱の中等度～重度の疾病にかかっている人、およびインフルエンザワクチン接種後6週間以内にギランバレー症候群を発症した既往のある人は禁忌ではなく「要警戒者」としている。

もしワクチンが不足する事態が生じた場合、以下に示す、インフルエンザによる合併症のリスクの高い人々への接種を優先することとしている。これらの人々の中の順位は付けられていない：50歳以上の成人。喘息を含む慢性肺疾患、循環器疾患(高血圧単独を除く)、腎臓、肝臓、神経、血液、内分泌に関する基礎疾患(糖尿病を含む)を有する人。免疫抑制状態にある人(免疫抑制治療やHIV感染によるものを含む)。インフルエンザシーズン中に妊娠している、あるいは妊娠する可能性のある人。6カ月から18歳の人で長期アスピリン投与を受けている人。またそのためにインフルエンザウイルスに感染したのちライ症候群を発症するリスクの高い人、長期療養所に入所している人、アメリカ先住民、アラスカ先住民、BMI 40以上の重度肥満者。

また、高危険群と接する機会のある人への接種が強調されている。すなわち、介護保健医療従事者、5歳未満あるいは50歳以上の人と家庭内で接触する人、特に6カ月未満の乳児と接触する人、基礎疾患を有す

るためにインフルエンザに罹患した場合に重度合併症を発症するリスクの高い人と家庭内で接触する人である。これらの人のうち、重度の免疫抑制状態の人と接する人はIIVまたはRIVを接種し、他の場合は特に指示がなければどのワクチンを接種してもよい。

月齢6ヵ月～8歳の小児がワクチン接種を初めて受けるシーズンには、十分な免疫応答を得るために、(少なくとも4週間の間隔をあけて)2回の接種が必要である。過去に何らかのインフルエンザワクチンを受けている場合には、以下の2方法を取り、以下に該当しない場合には、今シーズンでの2回の接種が必要である。

1. 2010年7月1日以後の接種歴のみ考慮する場合には、2010年7月1日以後に、季節性インフルエンザワクチンを合計2回以上接種していれば、今シーズンは1回接種でよい。

2. 2010年7月1日以前の接種歴が判明している場合には、2010年7月1日以前に、季節性インフルエンザワクチンを2回以上接種し、2009(H1N1)単価ワクチンを1回以上接種している場合、および2010年7月1日以前に、季節性インフルエンザワクチンを1回以上接種し、2010年7月1日以後に季節性インフルエンザワクチンを1回以上接種している場合、には今シーズンは1回でよい。

インフルエンザワクチン接種と抗インフルエンザウイルス薬の使用時期が重なる場合には、以下の取り扱いを行う。まず、抗インフルエンザウイルス薬を治療または予防的に内服している人へのIIV接種は可である。LAIVは、抗インフルエンザウイルス薬を48時間以上断薬した後に接種する。LAIV接種後2週間以内に抗インフルエンザウイルス薬を内服した場合には、48時間以上断薬した後にワクチンを再接種する。LAIV接種の2日以前から14日後の間に抗インフルエンザウイルス薬を内服した場合には、後日に、承認されたいずれかのワクチンを接種する。

D. 考察

本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、わが国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的に参考とする価値があると考えられた。

E. 結論

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員

会(ACIP)の勧告を翻訳刊行した。本研究は、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。

参考文献

1) Department of Health and Human Services (DHHS): Recommendation and Reports/Vol62./No.7, Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)-United States, 2013-2014. Sep 20, 2013.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 廣田良夫、葛西健(監修). 米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告 インフルエンザの予防と対策 2013年版. 日本公衆衛生協会:東京(出版予定)

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

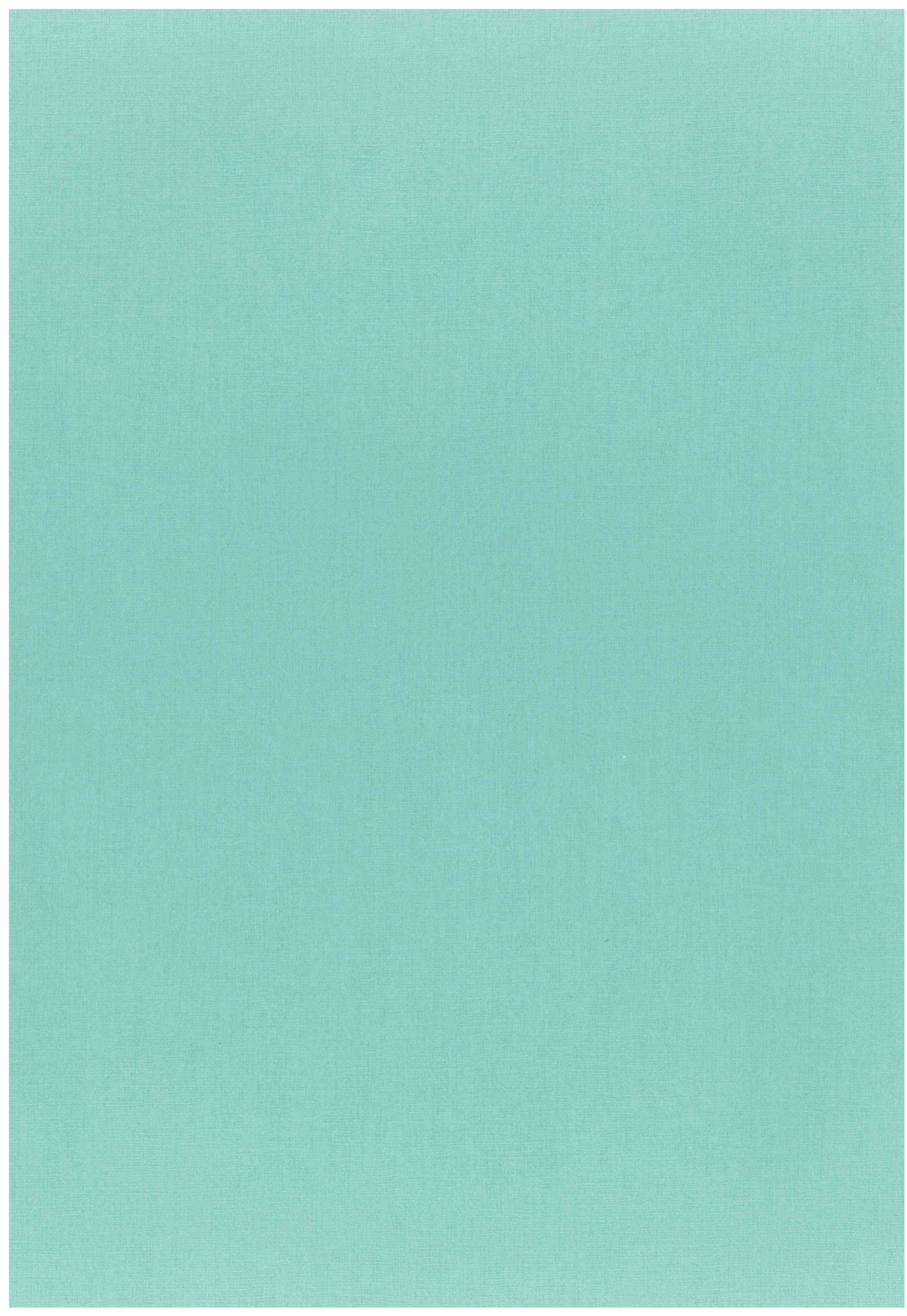
【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者氏名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笹晃太郎、 入江 伸、 福島若葉、 大藤さとこ、 他	インフルエンザの予防と対策	廣田良夫、 葛西 健	米国疾病管理センター (CDC) 予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告、インフルエン ザの予防と対策	(財)日本公衆 衛生協会	東京	2014	
中野貴司	インフルエンザワクチンの有効性、 副反応	菅谷憲夫	インフルエンザ診療ガイド 2013-2014	日本医事新報社	東京	2013	123-31
岡田賢司	百日咳・ジフテリア・破傷風・ポリ オワクチン(DTaP-IPV,IPV,OPV)	岩井壽夫	小児看護	へるす出版	東京	2013	438-44
岡田賢司	小児の感染症による咳	五十嵐隆	日本医師会雑誌	日本医師会	東京	2013	1285-8
岡田賢司	百日咳:咳の特徴	木田厚瑞	THE LUNG perspective	メディカルレビュー社	東京	2013	42-4
岡田賢司	定期接種A ジフテリア・百日咳・ 破傷風	福永慶隆 他	小児科	金原出版	東京	2013	1669-75
岡田賢司	百日咳	永井良三 他	今日の治療と看護 改訂第 3版	南江堂	東京	2013	942-3
岡田賢司	百日咳菌感染症(百日咳)	舘田一博	感染症症候群(第2版)24	日本臨床	東京	2013	163-7
岡田賢司	百日咳菌とボルデテラ属	吉田真一 他	戸田新細菌学 改訂34版	南山堂	東京	2013	290-3
岡田賢司	百日咳による咳	足立満	専門医に学ぶ成人と小児の ための長びく咳の治療指針	総合医学社	東京	2013	165-9
岡田賢司	4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ) 導入先進国の現状	五十嵐隆 他	予防接種Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	358-61
岡田賢司	4価ワクチン(DTP+不活化ポリオ) 副反応	五十嵐隆 他	予防接種Q&A 改訂第3版小児内科増刊号	東京医学社	東京	2013	362-3

【雑 誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T.	Serum immunoglobulin G subclass levels and estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Journal of Infection and Chemotherapy	19(5)	833-42	2013
Okada K, Miyazaki C, Kino Y, Ozaki T, Hirose M, Ueda K.	Phase II and III clinical studies of diphtheria - tetanus -acellular pertussis vaccine containing inactivated polio vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV)	Journal of Infectious Diseases	208(2)	275-83	2013
Hoshi SL, Kondo M, Okubo I.	Economic evaluation of vaccination programme of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine to the birth cohort in Japan.	Vaccine	31(25)	2762-71	2013
Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T.	Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection.	Pediatrics International	55(6)	714-21	2013
Hara M, Okada K, Yamaguchi Y, Uno S, Otsuka Y, Shimanoe C, Nanri H, Horita M, Ozaki I, Nishida Y, Tanaka K.	Immunogenicity and safety after booster vaccination of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis in young adults: An open randomized controlled trial in Japan	Clinical and Vaccine Immunology	20(12)	1799-804	2013
Mori M, Hasegawa J, Showa S, Matsushima A, Ohnishi H, Yoto Y, Tsutsumi H.	Effectiveness of influenza vaccine in children in daycare centers of Sapporo.	Pediatrics International	56(1)	53-6	2013
Ohfuji S, Fukushima W, Sasaki Y, Tamori A, Kurai O, Kioka K, Maeda K, Maeda A, Hirota Y.	Influenza A (H1N1) pdm09 vaccine effectiveness and other characteristics associated with hospitalization in chronic liver disease patients.	Liver International			2013 in press
廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	臨床と微生物	40(4)	353-7	2013
大藤さとこ、廣田良夫	インフルエンザワクチンの有効性	小児内科	45(11)	2005-8	2013
廣田良夫	インフルエンザワクチン無効論は克服できたか：疫学の視点から	日小医会報	46	16-8	2013
中野貴司	【ワクチン対策の現状と課題】ポリオワクチン(解説/特集)	化学療法の領域	29(2)	219-27	2013
江藤 隆、松原 恵、永水美里、石橋元規、都留智巳、伊藤一弥、大藤さとこ、福島若葉、入江 伸、廣田良夫	糖尿病患者におけるインフルエンザA (H1N1) pdm09ワクチンの免疫原性	糖尿病	56(4)	219-26	2013
鈴木範子、小野田梓生、加藤雅也、鈴木幹三、小平彩里、柴田伸一郎	特別養護老人ホームで発生したサボウイルスによる集団感染性胃腸炎の1事例	感染症学雑誌	87(3)	393-5	2013
鈴木幹三、岡部敬子	感染制御医が知っておくべき関連法規(解説)	感染症	43(4)	121-8	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
星淑玲、近藤正英、 大久保一郎	23価肺炎球菌ワクチンの再接種およびインフルエンザワクチンとの同時接種に関する実態 -自治体の接種に対する助成の有無による相違について-	厚生指標	60(8)	23-9	2013
中野貴司	【ワクチン療法の最新事情】新しく国内に導入された不活化ポリオワクチン	医薬ジャーナル	49(8)	1925-34	2013
原めぐみ、大藤さとこ、 福島若葉、廣田良夫	ワクチン疫学研究の原理と方法：新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価	日本衛生学雑誌	68	153-60	2013
中野貴司	免疫不全宿主の重症水痘～原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意	病原微生物検出情報 (IASR)	34(10)	290-92	2013



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)

予防接種に関するワクチンの
有効性・安全性等についての分析疫学研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

平成 26 年 3 月

研究代表者 廣田 良夫

目 次

妊婦におけるインフルエンザの健康影響に関する調査

協力医療機関リスト

I. 平成24年度・分担研究報告書

研究計画	1
浦江明憲、出口昌昭、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫	

II. 平成25年度・分担研究報告書

1) 研究プロトコールおよび調査票の作成	13
大藤さとこ、出口昌昭、吉田英樹、橋 大介、古山将康、浦江明憲、吉岡隆之 福島若葉、廣田良夫、木村 正、大道正英、神崎秀陽、万代昌紀、光田信明 船戸正久、高木 哲	
2) ロジスティックス	31
浦江明憲、鈴木浩司、筒井祐智、吉岡隆之	

妊婦のインフルエンザ健康影響に関する調査
協力医療機関(平成25年12月27日時点)

医療機関名
愛染橋病院 産婦人科
IVF大阪クリニック
赤井マタニティクリニック
赤垣婦人科クリニック
東産婦人科・眼科
飯島病院
池田産婦人科
池田産婦人科
石田病院
泉大津市立病院 産婦人科
伊藤産婦人科クリニック
伊藤婦人科
井上産婦人科クリニック
イワタ医院
植田産婦人科
ウエナエ産婦人科医院
宇田レディースクリニック
海野産婦人科
大賀医院
大阪医科大学産婦人科学教室
大阪暁明館病院 産婦人科
大阪厚生年金病院 産婦人科
大阪市立総合医療センター 産婦人科
大阪市立大学医学部産科婦人科学教室
大阪赤十字病院 産婦人科
大阪大学医学部産科婦人科
大阪府立急性期・総合医療センター 産婦人科
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 産婦人科
大阪府立母子保健総合医療センター 産科
大阪労災病院 産婦人科
大槻レディースクリニック
大平産婦人科
岡村レディースクリニック
岡本産婦人科医院
奥野クリニック
奥野病院
梶本クリニック
笠原産婦人科医院
笠松産婦人科・小児科
加藤レディースクリニック
神谷産婦人科
川島産婦人科クリニック
河内総合病院 産婦人科
川端産婦人科
かわばたレディースクリニック
関西医科大学附属滝井病院 産婦人科
関西医科大学附属枚方病院 産科・婦人科
きくちレディースクリニック
北野病院 産婦人科
近畿大学医学部産科婦人科学教室

医療機関名
くりにつくたつみ
こおりたクリニック
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科
国立病院機構大阪南医療センター 産婦人科
小阪産婦人科
医療法人 小西産婦人科
米田産婦人科
近藤産婦人科
済生会茨木病院 産婦人科
済生会吹田病院 産婦人科
済生会千里病院 産婦人科
済生会中津病院 産婦人科
済生会野江病院 産婦人科
咲花病院 産婦人科
猿渡レディースクリニック
沢田レディースクリニック
至誠会産科婦人科
志村ウイメンズクリニック
正田医院
市立池田病院 産婦人科
市立堺病院 産婦人科
市立十三市民病院 産婦人科
市立住吉市民病院 産婦人科
市立豊中病院 産婦人科
しんやしき産婦人科
市立吹田市民病院 産婦人科
鈴木医院
鈴木産婦人科
聖バルナバ病院
大正病院 産婦人科
高木レディースクリニック
たかせ産婦人科
高槻病院 産婦人科
たかばたけウイメンズクリニック
竹山産婦人科
田坂クリニック 産婦人科・内科
谷口病院
千船病院 産婦人科
ちもりメデイカルクリニック
坪倉産婦人科
中井医院
中産婦人科
西岡医院
西川医院
西本産婦人科
日生病院 産婦人科
野崎レディースクリニック
萩原クリニック
浜田病院
浜中産婦人科

医療機関名
阪南中央病院 産婦人科
阪和住吉総合病院 産婦人科
PL病院 産婦人科
東大阪市立総合病院 産婦人科
久松病院
平松産婦人科クリニック
福田産婦人科医院
淵レディースクリニック
府中病院 産婦人科
ベルランド総合病院 産婦人科
北中レディースクリニック
まさこレディースクリニック
益弘産婦人科クリニック
松下記念病院 産婦人科
momウイメンズクリニックおおさこ
みさき医院
水野産婦人科
南森町レディースクリニック
箕面市立病院 産婦人科
箕面レディースクリニック
耳原総合病院 産婦人科
三宅婦人科内科医院
森産婦人科
八尾市立病院
柳本産婦人科医院
矢吹産婦人科 少路クリニック
吉川病院 産婦人科
淀川キリスト教病院 産婦人科
りんくう総合医療センター 産婦人科

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、おじ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、おじさまの入院歴で「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要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こと、曝露の効果が一過性かつ短時間であること、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こと。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を検討を行う。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を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