

2) 妊婦健康影響調査分科会

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
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准教授
研究分担者	出口 昌昭	市立岸和田市民病院副院長
研究分担者	吉田 英樹	大阪市保健所南部保健医療監・西成区役所医務主幹
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
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター センター長；保健医療経営大学 学長
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

2012年11月、WHOは、妊婦におけるインフルエンザの疾病負担やワクチン接種の有効性・安全性に関する論拠をもとに、「妊婦をインフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置づける」という position paper を示した。しかし、わが国の医療制度、妊婦検診体制などは他国と異なるという側面もある。そこで、大阪産婦人科医会と共同で、「妊婦における季節性インフルエンザの健康影響」に関する調査を行った。

研究デザインは self-control method、対象は2013/14シーズン開始前（2013年10月～12月）に、大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦12,838人である。登録時（2013年10月～12月）に、2010/11～2012/13シーズンの入院歴に関する情報を収集し、2013/14シーズンの流行が終息した2014年5月に、2013/14シーズンの入院に関する情報を収集した。解析では、流行期を「定点報告数5以上の期間」、結果指標を「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、2010/11～2013/14シーズンにおける「妊娠中（リスク期間）」の入院率が、「非妊娠期（コントロール期間）」の入院率に比べて、何倍高くなるか（相対危険）を算出した。

2010/11～2013/14の4シーズンに「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」があったのは合計25人で、うち9人は妊娠中の入院であった。妊娠中の当該入院率は2.54 per 10,000 woman-months であり、非妊娠期の入院率（1.08 per 10,000 woman-months）に比べて、4.30倍、高かった（95%信頼区間：1.96-9.41）。特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、妊娠中に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加が、より顕著となった（相対危険：6.58、95%信頼区間：1.58-27.4）。

A. 研究目的

2012年11月、WHOは、妊婦におけるインフルエンザの疾病負担やワクチン接種の有効性・安全

性に関する論拠をもとに、「妊婦をインフルエンザワクチンの最優先接種対象に位置づける」という position paper を示した¹⁾。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²⁾。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の基礎資料を得るため、大阪産婦人科医会と共同で、「妊婦における季節性インフルエンザの健康影響」に関する調査を行った。

B. 研究方法

1) 対象者

大阪産婦人科医会に所属する117医療機関の協力を得て、実施した。対象は、2013/14シーズン開始前（2013年10月～12月）に、協力医療機関に通院していた妊婦（妊娠週数は問わない）である。

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した。

2) 研究デザイン

self-control methodであり、2010/11～2013/14シーズンにおける「妊娠中（リスク期間）」の入院率が、「非妊娠期（コントロール期間）」の入院率に比べて、何倍上昇するかを検討した。

3) 情報収集

結果指標とした「2010/11～2013/14シーズンの入院」に関する情報を得るため、個々の対象者に対して合計2回の自記式質問票による調査（妊婦調査）を行なった。1回目の妊婦調査は登録時（2013年10月～12月）に実施し、基本情報（年齢、妊娠週数、出産予定日、身長、体重、基礎疾患、大阪の在住年数など）や過去3年間（2010年1月以降）のワクチン接種、インフルエンザ罹患、入院（病名、病院名）に関する情報を収集した。2回目の妊婦調査は2013/14シーズン終了後に実施し、2013/14シーズンのワクチン接種、インフルエンザ罹患、入院（病名、病院名）の情報を得た。

これら2回の調査のいずれかで「入院あり」と回答した者については、入院先の病院に問い合わせを行い、病院診療録との照合を行なった。入院先の病院診療録から収集した情報は、入院日、退院日、入院時病名、入院時検査所見などである。

さらに、対象者の妊娠経過について情報を得るため、妊婦の担当医に医師用調査票への記入を依頼した。医師用調査票で収集した情報は、単胎・多胎の

別、妊娠中の併存症、妊娠の転帰、分娩状況、アプガースコアなどである。

4) 解析

合計2回の妊婦調査に回答した妊婦12,838人を解析対象とした。

流行期を「定点報告数5以上の期間」、結果指標を「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」と定義し、2010/11～2013/14シーズンにおける「妊娠中（リスク期間）」の入院率、および「非妊娠期（コントロール期間）」の入院率を算出した。なお、「妊娠中」と「非妊娠期」の観察期間は、出産日、分娩週数、過去の分娩歴の情報に基づき計算した。「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」は、過去の研究に倣って、入院時病名から、以下の10病名を抽出した：インフルエンザ、肺炎、気管支炎、風邪、感染症、喘息、不明熱、扁桃炎、中耳炎、副鼻腔炎³⁾。

さらに、「妊娠中」の入院率が、「非妊娠期」の入院率に比べて、何倍高くなるか（相対危険：Relative risk, RR）を算出した。self-control methodに基づく同一対象者内での比較とするため、RRの算出はMantel-Haenzel法により行なった（ $RR_{MH} = \frac{\sum a_{ij}y_{0i}/y_i}{\sum b_{ij}y_{1i}/y_i}$ ^{4,5)}）。また、インフルエンザ関連の基礎疾患による影響を考慮するため、別途、インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者と有さない者に分けた解析も行なった。インフルエンザ関連の基礎疾患については、過去の文献から、以下に該当する病名を含めた：慢性の呼吸器疾患（喘息を含む）、心血管疾患（高血圧単独の場合を除く）、腎疾患、肝疾患、神経疾患、血液疾患、代謝性疾患（糖尿病を含む）を有する者、免疫抑制状態にある者（悪性腫瘍、膠原病、炎症性腸疾患、慢性リウマチなど）⁶⁾。

総ての解析は、両側検定とし、SAS version 9.3を用いて行なった。（倫理面への配慮）

本研究の実施について、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た。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た。

C. 研究結果

登録時に実施した1回目妊婦調査では、合計20,617人分の調査票を受領したが、重複回答者197人を除いた有効回答者数は20,420人であった。2013/14シーズン終了後に実施した2回目妊婦調査では、合計13,000人分の調査票を受領したが、

重複回答者 143 人を除いた有効回答数は 12,857 人であった。これら両調査とも協力が得られた 12,838 人を、今回の解析対象とした。

対象妊婦 12,838 人の特性を Table1 に示す。年齢の中央値は 32 歳、妊娠週数の中央値は 23 週、BMI の中央値は 20.4 kg/m² であった。妊娠合併症を有した者は 5% とわずかであった。大阪在住年数が 3 年以上の者は 91% であり、対象者のインフルエンザウイルス曝露状況が似通っていることを示唆していた。インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者と有さない者では、年齢、BMI、妊娠高血圧症、妊娠糖尿病の分布に差を認めたが、その他の因子については差を認めなかった。

大阪府のインフルエンザ流行状況を図に示す。調査シーズン (2013/14) の流行規模は、2012/13 シーズンと同規模の流行である。また、2011/12 シーズンは最近 10 年間の中で最も流行規模が大きかったシーズンであり、2010/11 シーズンは小規模流行であるものの 5 月まで流行が長引いたシーズンであった。

2010/11 ~ 2013/14 シーズンにおける「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」の発生状況を、Table2 に示す。2013/14 シーズンは、8 人が妊娠中に呼吸器疾患関連で入院しており、「妊娠中」の当該疾患による入院率は 10,000 woman-months あたり 4.04 であった。インフルエンザ関連の基礎疾患の有無で分けて検討したところ、基礎疾患を有さない者では、2013/14 シーズンに 5 人が妊娠中に呼吸器疾患関連で入院しており、「妊娠中」の当該入院率は 10,000 woman-months あたり 2.97 であった。基礎疾患を有する者では、2013/14 シーズンに 3 人が妊娠中に呼吸器疾患関連で入院しており、「妊娠中」の当該入院率は 10,000 woman-months あたり 10.18 であった。これらの入院率は、2010/11 ~ 2013/14 のいずれのシーズンにおける「非妊娠期」の入院率と比べても、それぞれ高値を示した。

2010/11 ~ 2013/14 の 4 シーズンを統合した「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」の発生状況を、Table3 に示す。この 4 シーズンにおける「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」は、「非妊娠期」に 17 人、「妊娠中」に 9 人認め、「非妊娠期」の入院率は 10,000 woman-months あたり 1.08、「妊娠中」の入院率は 2.54 であった。これらの結果から、Mantel-Haenzel 法により、「非妊娠期」の入院率と比べて、「妊娠中」の入院率が、何倍高くなるか

(相対危険) を算出したところ、4.30 (95%信頼区間: 1.96-9.41) という結果を得た。インフルエンザ関連の基礎疾患の有無で分けて検討したところ、基礎疾患を有さない者でも、有する者でも、「非妊娠期」と比べて「妊娠中」に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」リスクが高くなるという結果であった。特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、「妊娠中」に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスクが顕著に増加していた (RR_{MH} = 6.09, 95%信頼区間: 1.58-27.4)。

妊娠中に観察された「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加が、医師による入院勧奨の違いによって過大評価された可能性を検討するため、「非妊娠期」に入院した者と「妊娠中」に入院した者の入院時所見を比較した (Table4)。病院診療録から入院時所見の情報を入手しえた者は、「非妊娠期」に入院した者のうち 13 人 (76%)、「妊娠中」に入院した者のうち 6 人 (67%) であった。入院期間は「非妊娠期」に入院した者と「妊娠中」に入院した者で差を認めなかった。入院時の血液検査所見では、「妊娠中」に入院した者で、ヘモグロビン値が低い、アルブミン値が低い傾向を認めた。入院中の治療内容では、「非妊娠期」に入院したの方が、抗生物質治療を受けている者が多い傾向を認めたが、統計学的有意差は明らかではなかった。以上より、妊娠中に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」をした者の入院時所見は、非妊娠期に入院した者と比べて、同等あるいはやや重症であった可能性が示唆された。

D. 考察

本調査の結果、「非妊娠期に比べて、妊娠中では、4.30 倍、流行期の呼吸器疾患と関連する入院のリスクが高くなる」という結果を得た。この結果を、諸外国での研究結果と比較したところ、本研究での相対危険の大きさ (4.30 倍) は、諸外国での結果 (1.7 ~ 5.1 倍)³⁾ と同様であった。従って、わが国においても、諸外国と同様に、妊婦は、非妊娠期に比べて、インフルエンザ流行期に呼吸器疾患関連で入院するリスクが高いと考えられる。この解釈として、妊婦は、非妊娠期に比べて、体内循環量が増加し心肺への負担が増加するため、呼吸器感染症に罹患した場合に重症化して入院しやすくなる可能性が考えられる⁷⁻⁹⁾。

一方、その入院率に着目すると、「妊娠中」の入

院率 (per 10,000 woman-months) は 2.54、「非妊娠期」の入院率は 1.08 であり、妊娠中においても、非妊娠期においても、その入院率は諸外国での研究結果 (妊娠中：2.4～7.4、非妊娠期：1.4)³⁾ と比べて低い傾向があった。この入院率の違いは、対象集団におけるワクチン接種率に起因しているかもしれない。本調査対象におけるワクチン接種率は 45% であり、諸外国での研究対象におけるワクチン接種率 3%³⁾ と比べて、明らかに高い。従って、本調査対象は比較的ワクチン接種率が高かったために、妊娠中、非妊娠期に拘らず、流行期の呼吸器疾患による入院率が低かった可能性がある。

また、本調査では、特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者で、「妊娠中」に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加がより顕著となった。インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者は、元々、インフルエンザに罹患すると重症化する危険性が高いグループに位置づけられている⁶⁾。これらのグループに属する者が、「妊娠」というリスクファクターを更に加えたことにより、「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」に関するリスク増加がより顕著となった可能性がある。従って、インフルエンザ関連の基礎疾患を有する者が、妊娠中に流行期を迎える場合には、特にインフルエンザ罹患に対する予防対策 (ワクチン接種など) に努めるべきである。

本調査には、以下の利点がある。1 点目、本研究は、Self-control method により、同一人を対象として、「妊娠中 (リスク期間)」の入院率を、「非妊娠期 (コントロール期間)」の入院率と比較する、というデザインを用いているので、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。2 点目、「妊娠中」および「非妊娠期」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。実際、報告された入院の 69% は病院診療録と照合しえたが、照合しえたほぼ総ての対象者で入院時期、入院時病名とも病院診療録の情報と一致していた。3 点目として、研究対象者を大阪府内という 1 つの地域からリクルートしたので、研究対象者のインフルエンザ曝露歴が似通っているという利点がある。

ただし、本調査には、以下の限界点がある。1 点目、Self-control method という研究デザイン上、調査シーズン、および比較シーズンの流行規模によ

る影響を受けるという限界がある。特に本調査では、2013/14 シーズン開始前に妊娠していた者を対象としたので、「妊娠中 (リスク期間)」の入院率は 2013/14 シーズンの流行規模に影響を受けた可能性がある。しかし、本調査では、調査シーズン (2013/14) より、流行規模が大きかったシーズン (2011/12) の「非妊娠期 (コントロール期間)」と比べても、調査シーズン (2013/14) の「妊娠中」では入院率が高いという結果が得られている。従って、本調査で得られた結果は、シーズンの流行規模による見かけ上の関連とは考えにくい。2 点目、「妊婦が、非妊娠期と比べて、入院リスクが高い」という結果は、単に「妊婦は、非妊娠期と比べて、軽症であっても入院を勧められやすい」という現象を表しているに過ぎないという解釈がある。このような医師による入院勧奨の違いによって、観察された相対危険が過大評価されている可能性がある。しかし、非妊娠期に入院していた者と、妊娠中に入院していた者の入院時所見を比較したところ、妊娠中に入院していたの方が、非妊娠期に入院していた者に比べて、ヘモグロビン値やアルブミン値が低く、むしろ入院時にやや重症であった可能性がある。従って、医師による入院勧奨の違いがあったとしても、相対危険の過大評価に影響した可能性は低いと考えられる。3 点目、本調査対象は、2013/14 シーズン前に大阪府下の産科医療機関に通院していた妊婦であるので、別のシーズン、別の地域で実施した場合に、同様の結果が得られるか、また、本調査の結果をわが国の結果と考えてよいかという一般化の面で限界がある。従って、別のシーズン、別の地域の更なる研究結果の蓄積があれば、本調査結果の妥当性がより堅固なものとなる。

E. 結論

「妊婦のインフルエンザ健康影響」を検討するため、大阪産婦人科医会と共同で、2013/14 シーズンに self-control methods による調査を実施した。2010/11～2013/14 の 4 シーズンにおける「妊娠中」の呼吸器疾患による入院率 (per 10,000 woman-months) は 2.54、「非妊娠期」の入院率は 1.08 であり、「妊娠中」の入院率は「非妊娠期」に比べて、4.30 倍、高いことが示唆された。また、特にインフルエンザ関連の基礎疾患を有する者では、「妊娠中」に「流行期の呼吸器疾患と関連する入院」のリスク増加がより顕著であるため、インフルエンザ罹

患に対する予防対策（ワクチン接種など）に努めるべきであると考えられた。

参考文献

- 1) WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Weekly Epidemiol Rec* 2012;87:461-476.
- 2) Ministry of Health, Labour and Welfare. The number of hospitalized patients who diagnosed influenza A(H1N1)pdm09 in Japan [in Japanese]. Available at <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html> Accessed 13 February 2015.
- 3) 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: 463-468.
- 4) IARC. Mantel-Haenszel rate ratio. In: Isabel dos Santos Silva, eds. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. France: IARC Press, 1999: 311-313.
- 5) IARC. Confidence interval for Mantel-Haenszel rate ratio. In: Isabel dos Santos Silva, eds. *Cancer Epidemiology: Principles and Methods*. France: IARC Press, 1999: 330.
- 6) CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices- United States, 2013-14. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(No. RR-7): 1-43.
- 7) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *AJOG* 2012; 207: s3-8.
- 8) Goodnight WH, Soper DE. Pneumonia in pregnancy. *Crit Care Med* 2005; 33: S390-397.
- 9) Laibl VR, Sheffield JS. Influenza and pneumonia in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32: 727-738.

謝辞

本調査は、以下に示す 117 医療機関の協力を得て、実施した（五十音順）；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、石田病院、泉大津市立病院 産婦人科、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、海野産婦人科、大賀医院、大阪医科大学産婦人科学教室、大阪警察病院 産婦人科、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、大平産婦人科、奥野病院、笠原産婦人科医院、笠松産婦人科・小児科、梶本クリニック、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、くりにつたつみ、国立循環器病研究センター 産婦人科、国立病院機構大阪医療センター 産婦人科、国立病院機構大阪南医療センター 産婦人科、小阪産病院、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、沢田レディースクリニック、至誠会産科婦人科、志村ウィメンズクリニック、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、たかばたけウィメンズクリニック、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、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、府中病院 産婦人科、ベルランド総合病院 産婦人科、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、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 産婦人科、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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大藤さとこ. “Vaccine Epidemiology: Principles and methods” 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査 Self-control method. 臨床医薬 2015; 31(4): 317-323.

2. 学会発表

- 1) 大藤さとこ. “Vaccine epidemiology: Principles and Methods.” 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響に関する調査－ Self-control method －. 第 18 回日本ワクチン学会学術集会 (2014 年 12 月 6 日～7 日、福岡)
- 2) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫. for the Osaka Pregnant Women Influenza Study Group. 妊婦における季節性インフルエンザの健康影響について. 第 26 回日本疫学会学術総会 (2016 年 1 月 21 日～23 日. 米子)

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

Table 1. Baseline characteristics among pregnant women according to the status of influenza-related underlying illnesses.

Variables		Total subjects (N=12,838)	Subject without influenza- related underlying illnesses (N=10,929)	Subject with influenza- related underlying illnesses (N=1,909)	P
Age at the time of recruitment (years)	Median (range)	32.0 (15-51)	32.0 (15-51)	33.0 (15-49)	<0.01
Gestational age at the time of recruitment (weeks)	Median (range)	23.0 (4-42)	23.0 (5-42)	23.0 (4-41)	0.44
Body mass index before pregnancy (kg/m ²)	Median (range)	20.4 (9.1-62.5*)	20.3 (9.1-62.5)	20.6 (12.3-42.9)	<0.01
Pregnancy-induced complications					
Hospitalization due to threatened abortion	Present	588 (5)	502 (5)	86 (5)	0.74
Pregnancy-induced hypertension	Present	375 (3)	293 (3)	82 (5)	<0.01
Gestational diabetes	Present	310 (3)	246 (3)	64 (4)	<0.01
Intrauterine growth restriction	Present	315 (3)	267 (3)	48 (3)	0.94
Multiple pregnancy	Present	168 (2)	151 (2)	17 (1)	0.07
Intrauterine infection	Present	98 (0.9)	82 (0.9)	16 (0.9)	0.73
Placenta previa	Present	56 (0.5)	51 (0.5)	5 (0.3)	0.20
Placental abruption	Present	43 (0.4)	39 (0.4)	4 (0.2)	0.29
Smoking habit					
Before pregnancy	Present	2,376 (19)	1,993 (19)	383 (20)	0.06
During pregnancy	Present	386 (3)	319 (3)	67 (4)	0.16
Drinking habit					
Before pregnancy	Present	4,790 (38)	4,093 (38)	697 (37)	0.36
During pregnancy	Present	82 (0.7)	68 (0.7)	14 (0.8)	0.58
Duration of residence in Osaka Prefecture (years)	3 years or more	11,045 (91)	9,429 (91)	1,616 (90)	0.12

Data in the Table expressed as n (%) unless otherwise indicated.

* including 9 subjects whose body weight before pregnancy was less than 35.0 kg and 14 subjects whose body weight before pregnancy was more than 100.0 kg. When excluding these 23 subjects, body mass index before pregnancy ranged from 14.1 to 40.2 kg/m².

図. 大阪府のインフルエンザ流行状況 (2010/11~2013/14 シーズン)

定点あたり
報告数

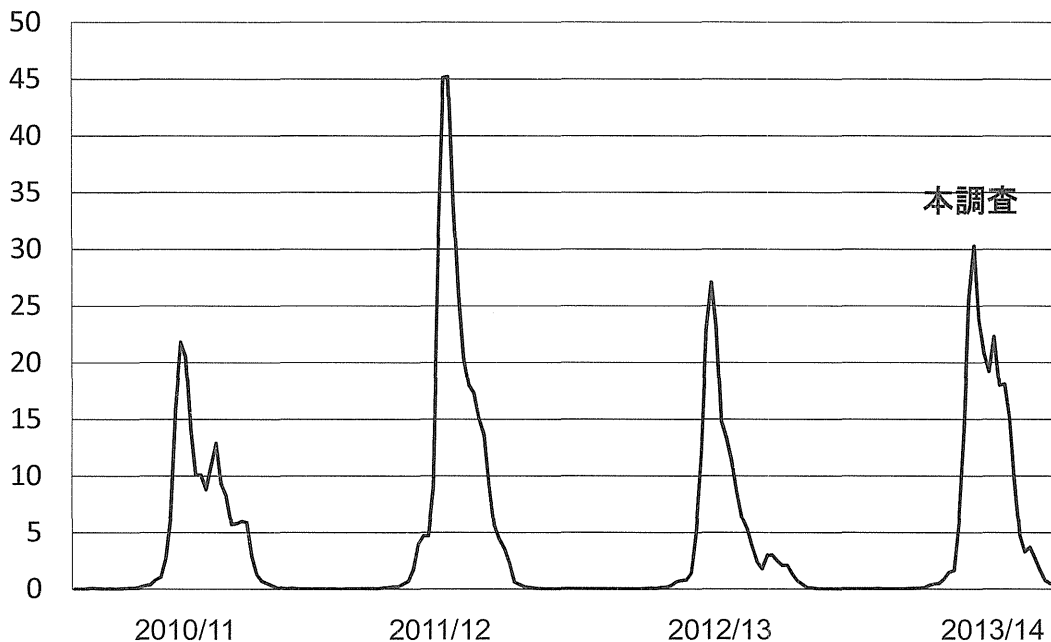


Table 2. Hospitalization due to respiratory illnesses between 2010/11 and 2013/14 influenza seasons according to the status of influenza-related underlying illnesses.

Influenza season	Pregnancy status	Total subjects (N=12,838)			Subject without influenza-related underlying illnesses (N=10,929)			Subject with influenza-related underlying illnesses (N=1,909)		
		Observation period (woman-months)	No. of hospitalizations	Rate per 10,000 woman-months	Observation period (woman-months)	No. of hospitalizations	Rate per 10,000 woman-months	Observation period (woman-months)	No. of hospitalizations	Rate per 10,000 woman-months
2013/14	Pregnant	19,785	8	4.04	16,838	5	2.97	2,946	3	10.18
	Nonpregnant	18,712	2	1.07	15,936	2	1.26	2,776	0	0
2012/13	Pregnant	4,398	0	0	3,813	0	0	585	0	0
	Nonpregnant	34,109	4	1.17	28,969	3	1.04	5,140	1	1.95
2011/12	Pregnant	3,874	1	2.58	3,349	1	2.99	525	0	0
	Nonpregnant	47,464	5	1.05	40,356	3	0.74	7,108	2	2.81
2010/11	Pregnant	7,418	0	0	6,551	0	0	867	0	0
	Nonpregnant	57,186	6	1.05	48,444	6	1.24	8,742	0	0

Table 3. Hospitalization due to respiratory illnesses between 2010/11 and 2013/14 influenza seasons according to pregnancy status.

Analyzed subjects	Pregnancy status	Observation period (woman-months)	No. of hospitalizations	Rate per 10,000 woman-months	RR _{MH} (95%CI)
Total subjects	Nonpregnant	157,471	17	1.08	1.00
	Pregnant	35,475	9	2.54	4.30 (1.96 - 9.41)
Subjects without influenza-related underlying illnesses	Nonpregnant	133,705	14	1.05	1
	Pregnant	30,551	6	1.96	3.65 (1.41 - 9.40)
Subjects with influenza-related underlying illnesses	Nonpregnant	23,765	3	1.26	1
	Pregnant	4,924	3	6.09	6.58 (1.58 - 27.4)

Table 4. Comparison of characteristics between women hospitalized during non-pregnancy and those during pregnancy.

Variables		Women hospitalized during non-pregnancy (N=17)	Women hospitalized during pregnancy (N=9)	P
Name of disease that led to hospitalization	Influenza	2 (12)	3 (33)	0.38
	Pneumonia	2 (12)	2 (22)	
	Bronchitis	1 (6)	0 (0)	
	Common cold	0 (0)	1 (11)	
	Infectious disease	1 (6)	0 (0)	
	Asthma	2 (12)	2 (22)	
	High fever	1 (6)	0 (0)	
	Tonsillitis	6 (35)	0 (0)	
	Otitis media	1 (6)	0 (0)	
	Sinusitis	1 (6)	1 (11)	
The number of women whose hospital data could be obtained		13 (76)	6 (67)	0.66
Information from their hospital records				
Hospitalized period (days)*	Median (range)	5 (2-9)	4.5 (1-12)	0.60
Laboratory data at the time of hospitalization [†]				
White blood cell (μL)	Median (range)	9200 (2100-18500)	11000 (6170-17400)	0.65
Hemoglobin (g/dL)	Median (range)	13.3 (10.8-14.9)	11.4 (8.5-12.5)	<0.01
Platelet count (×10 ⁴ /μL)	Median (range)	24.2 (7.7-39.5)	22.9 (19.6-35.1)	0.96
C-reactive protein (mg/dL)	Median (range)	3.0 (0.01-14.3)	5.9 (0.26-9.89)	0.88
Albumin (g/dL)	Median (range)	4.0 (3.3-6.1)	3.0 (2.8-3.8)	0.02
Aspartate aminotransferase (IU/L)	Median (range)	22 (10-51)	18.0 (12-23)	0.21
Alanine aminotransferase (IU/L)	Median (range)	20 (5-40)	10.0 (8-33)	0.26
Blood urea nitrogen (mg/dL)	Median (range)	7.0 (3.0-17.0)	6.7 (3.0-9.2)	0.39
Creatinin (mg/dL)	Median (range)	0.54 (0.41-0.71)	0.54 (0.42-0.63)	0.78
Therapy during hospitalization*				
Medication for influenza	Present	2 (15)	1 (17)	1.00
Antibiotics	Present	10/11 (91)	3 (50)	0.09
Oxygen inhalation	Present	2/12 (17)	0 (0)	0.53
Use of respirator	Present	2 (15)	0 (0)	1.00
Therapies under the intensive care unit	Present	2 (15)	0 (0)	1.00

Data in the Table expressed as n (%) unless otherwise indicated.

* Analyses were based on data from 13 women hospitalized during non-pregnancy and 6 women hospitalized during pregnancy.

† Analyses were based on data from 11 women hospitalized during non-pregnancy and 6 women hospitalized during pregnancy, except for aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen and creatinin.

Analyses for aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen and creatinin were based on data from 11 women hospitalized during non-pregnancy and 5 women hospitalized during pregnancy.

3) インフルエンザ分科会

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

健康成人における不活化インフルエンザワクチン接種歴と
免疫原性との関連性についての探索的研究

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
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
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
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所 感染症部
共同研究者	五味 康行	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

研究要旨

米国予防接種諮問委員会は、すべての国民に対して毎年のワクチン接種を勧告している。しかしながら、不活化インフルエンザワクチン（IIV）の毎年接種が健康成人の免疫応答に与える影響は十分明らかにはされていない。また、本邦には依然として IIV 接種の効果を疑問視する風潮がある。適切にデザインされた臨床研究に基づいたエビデンスを国民に提供していくことが必要であると考えられる。医療法人相生会では職員に対して毎年 IIV 接種を実施しており、同集団を継続的に観察することによって、毎年接種の免疫応答への影響についての所見が得られると考える。そこで 2014/15、2015/16 および 2016/17 の 3 シーズンに、IIV 接種者を対象として接種前後の抗体価を測定することとした。現在 1 シーズン目（2014/15）の抗体価の測定と発病調査を終了し、2 シーズン目（2015/16）の調査を継続中である。本報告では 2014/15 シーズンの免疫原性データについて検討した。接種前抗体価が 1:40 未満のものの接種 4 週後の幾何平均抗体価は 1:40 以上に達することが難しい傾向にあった。接種前抗体価が 1:40 未満のものを対象に解析したところ、年齢が高いことと接種前抗体価が低いことは、接種 4 週後の seroprotection proportion (1:40 以上の抗体価を獲得した割合) を有意に減少させた。一方で、有意性はないものの、過去の IIV 接種やインフルエンザ罹患と免疫原性との間の関連性は測定抗原により異なった。今後、期間中の発病調査結果、野生株に対する抗体価等も含め、詳細に解析を進める。さらに、後続する 2015/16、2016/17 シーズンの同集団を継続的に観察することによって、毎年の抗原曝露を受けている健康な成人における、IIV の免疫原性について知見を蓄積したいと考えている。

A. 研究目的

2014/15、2015/16、2016/17 シーズンに、医療法人相生会施設（東京都 1 施設、福岡県 2 施設）で IIV 接種を受け、本研究への同意を得られた職員を対象として、IIV 接種前後の抗体価を評価し、接種歴と免疫原性との関連を中心に検討する。併せて、副反応や臨床的有効性との関連も検討する。本報告書では 1 シーズン目（2014/15）の免疫原性について報告する。

B. 研究方法

対象

2014/15、2015/16、2016/17 シーズンに対象施設で IIV 接種を受け、本研究への参加に同意した職員を対象とする。対象者数は、東京地区 50 人、福岡地区 50 人を目標とする。

ワクチン接種

2014 年 11 月 10 日～20 日に、下記 3 抗原を含む市販の IIV (0.5mL) を 1 回接種した：

A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1) pdm09

A/New York/39/2012 (X-233A) (H3N2)

B/Massachusetts/02/2012 (BX-51B) (山形系統)
以下、AH1、AH3、B と記す。

抗体価測定

接種前 (S0)、接種 4 週後 (S1)、流行後 (S2) の計 3 回の血清を採取し、ワクチン株に対する赤血球凝集抑制 (Hemagglutination inhibition、HI) 抗体価を、一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センターにて測定した。

免疫原性評価尺度

免疫原性の評価尺度として、幾何平均抗体価、平均上昇倍数、Seroprotection Proportion (SP、接種前抗体価が 1:40 未満で、接種後に防御レベルの抗体価 1:40 以上を獲得したものの割合) を算出した。

ベースライン調査

年齢、過去 3 シーズンの IIV 接種歴およびインフルエンザ罹患歴などについて、予診票および自記式質問票により調査した。

統計解析

対象を年齢、接種前抗体価レベル (1:10 未満、

1:10、1:20、1:40 以上)、過去 3 シーズンの IIV 接種歴 (なし、1 回以上接種) およびインフルエンザ罹患歴 (なし、1 回以上罹患) で層化して、幾何平均抗体価を比較した。また、多変量ロジスティックモデルを用いて、各因子の SP に対する調整オッズ比を推定した。

(倫理面への配慮)

本研究は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。なお、IIV 接種は医療法人相生会が、職員に対して福利厚生の一環として実施した。したがって、本研究による介入はなく、調査対象者に与える負担は、採血ならびに調査票への記入のみであった。

C. 研究結果

参加者特性

2014/15 シーズンには脱落を考慮して目標対象者数よりも多い、156 人 (東京 80 人、福岡 76 人) を本研究に登録した。表 1 に参加者のベースライン特性をまとめた。参加者の年齢は 25-29 歳 22 人、30-39 歳 62 人、40-49 歳 47 人、50-65 歳 25 人であった。AH1 に対して接種前に防御レベルの抗体価 1:40 以上を持つものが、156 人中 99 人 (63%) いた。AH3 に対しては 59 人 (38%)、B に対しては 134 人 (86%) のものが 1:40 以上の抗体価を持っていた。AH1 に対して seronegative (抗体価 1:10 未満) であったものはいなかった。AH3 では 14 人 (9%)、B については 1 人が seronegative であった。過去 3 シーズンに 1 回以上 IIV を接種したものは 137 人 (88%) であり、対象者のほとんどが接種を受けていた。また、過去 3 シーズンにインフルエンザに罹患していないものは 130 人 (83%) であり、対象者のほとんどが罹患経験を持たなかった。対象者を年齢階級で分けても、上記の傾向は共通していた。

幾何平均抗体価

図 1～4 に、それぞれ年齢階級、接種前抗体価、過去 3 シーズンの IIV 接種歴およびインフルエンザ罹患歴別に幾何平均抗体価の推移を示した。年齢と幾何平均抗体価の間に明瞭な dose-response は認められなかった (図 1)。接種前抗体価が高いほど、接種後抗体価は高かった。また、接種前抗体価 1:40 未満のものは、接種後も 1:40 以上に達することが難しい傾向にあった (図 2)。過去 3 シーズンに IIV を接種しなかったものと、1 回以上接種した

ものの幾何平均抗体価に差はなかった(図3)。過去3シーズンにインフルエンザに罹患しなかったものと、1回以上罹患したものの幾何平均抗体価に差はなかった(図4)。

Seroprotection Proportion

AH1に対する接種前抗体価が1:40未満のもの57人を対象として、接種後に防御レベルの抗体価1:40以上を獲得したものの割合(SP)、ならびにSPに対する各因子の調整オッズ比および95%信頼区間を表2に示した。解析対象57人における、接種4週後SPは53%(30/57)であった。年齢が高いほどSPは低く、調整オッズ比は有意に減少した(Trend P=0.05)。接種前抗体価1:10のものは、1:20のものに比べてSPが低く、調整オッズ比は有意に減少した(調整オッズ比:0.10;95%信頼区間(0.02~0.48))。また、有意性はなかったものの、過去3シーズンにIIVを接種したもののSPは、接種しなかったものに比べ低かった(49% vs. 75%)。過去3シーズンにインフルエンザに罹患したもののSPは、罹患しなかったものに比べ高かった(67% vs. 50%)。流行後、解析対象57人におけるSPは11%(6/57)に減少した。有意性はないものの、各因子とSPとの間には接種4週後と同様の傾向が認められた。

AH3に対する接種前抗体価が1:40未満のもの97人について、接種後のSP、各因子の調整オッズ比および95%信頼区間を表3に示した。解析対象97人における、接種4週後SPは61%(59/97)であった。有意性はないものの年齢が高いほどSPは低く、調整オッズ比は減少した。接種前抗体価が低いほどSPは低く、調整オッズ比は有意に減少した(Trend P<0.01)。接種前抗体価1:20を対照とした接種前<1:10の調整オッズ比は0.08(0.02~0.36)、接種前1:10の調整オッズ比は0.18(0.06~0.51)と推定された。過去3シーズンにIIVを接種したもののSPは、接種しなかったものに比べ高く(63% vs. 44%)、AH1とは傾向が逆転した。過去3シーズンにインフルエンザに罹患したもののSPは、罹患しなかったものとほぼ等しかった(62% vs. 61%)。流行後、解析対象97人におけるSPは46%(45/97)に減少した。過去3シーズンにIIVを接種したもののSPは、接種しなかったものに比べ低くなり(45% vs. 56%)、接種4週後とは傾向が逆転した。その他の因子とSPの間には接種4週後と同様の傾向が認められた。

Bに対する接種前抗体価が1:40未満のもの22人について、接種後のSP、各因子の調整オッズ比および95%信頼区間を表3に示した。解析対象22人における、接種4週後SPは50%(11/22)であった。流行後は23%(5/22)に減少した。接種4週後、流行後ともに有意性は得られなかったものの、各因子とSPとの間にはAH1と同様の傾向が認められた。

D. 考察

本研究では、2014/15、2015/16、2016/17シーズンに、医療法人相生会施設(東京都1施設、福岡県2施設)でIIV接種を受けた職員を対象として、IIV接種前後の抗体価を評価し、接種歴と免疫原性との関連を検討している。現在1シーズン目(2014/15)の抗体価の測定と発病調査を終了し、2シーズン目(2015/16)の調査を継続中である。本報告書では1シーズン目(2014/15)の免疫原性について検討した。

幾何平均抗体価は、接種前抗体価が低いほど低かった。接種前抗体価1:40未満のものは、接種後も1:40以上に達しない傾向があった。接種前抗体価1:40未満のものが接種4週後に1:40以上の抗体価を獲得した割合(SP)は、AH1に対して53%、AH3は61%、Bは50%であった。AH1、AH3に対するSPは年齢が高くなるほど減少し、接種前抗体価が低いほど減少した。

過去3シーズンのIIV接種歴・インフルエンザ罹患歴とSPとの関連性は、測定抗原によって異なった。AH3については、IIVを少なくとも1回接種したもののSPは、接種しなかったものに比べて高かった。AH3の測定抗原A/New York/39/2012は、2013/14シーズンのワクチン株A/Texas/50/2012、2012/13シーズンのワクチン株A/Victoria/361/2011の類似株であることから、過去のIIV由来の獲得抗体による交差免疫反応を反映しているかもしれない。

AH1およびBに対するSPについては、IIVを少なくとも1回接種したものが、接種しなかったものに比べて低くなった。一方、過去3シーズンにインフルエンザに罹患したものは、罹患しなかったものに比べて高くなった。AH1は2009年のパンデミック以降、同一の抗原A/California/7/2009が流行し、ワクチン抗原として用いられてきた。特に前2013/14シーズンは当該株が国内分離株の94%を占めた。また、近年B型は山形系統とVictoria

系統の混合流行が続いているが、本研究での測定抗原 B/Massachusetts/02/2012(山形系統)は前2013/14シーズンの流行株であり、ワクチン株でもあった。本研究対象者においては、AH1およびBに対して1:40以上の接種前抗体価を持つものの割合が高かった(AH1:63%、B:86%)。これらのものは、過去の抗原曝露によって十分な抗体を獲得したと考えられるが、接種前抗体価1:40未満のものを対象としたSPの解析には含まれていない。一方で、解析対象者の中には poor responder が含まれている可能性がある。さらに、対象者数も少なく、特にBについてはSPの解析対象者のうち、罹患歴を持つものは2人にすぎない。これらの理由から推定値が不安定となった可能性がある。

なお、過去3シーズンのIIV接種歴は、記憶の相違によるバイアスを受けている可能性を否定できない。また、過去3シーズンのインフルエンザ罹患については、受診行動、インフルエンザ迅速診断の適用および記憶の相違によるバイアスを受けている可能性が否定できない。

流行後のSPと年齢・接種前抗体価との関連に有意性がなかった点については、2つの説明が考えられる。1つは、防御レベルを示した例数が減少したことが挙げられる。これはワクチンによって誘導された抗体が減衰したことを反映しており、ワクチン免疫原性関連因子の影響も弱まったと考えられる。2つ目として、調査期間中のインフルエンザ感染が影響している可能性が挙げられる。今後、流行株に対する抗体価、発病調査の情報を基に、自然感染の影響を検討する予定である。

E. 結論

2014/15シーズンの免疫原性データからは、年齢が高いこと、接種前抗体価が低いことは、ワクチンの免疫原性を有意に減少させることが確認された。一方で、有意性はないものの、過去のIIV接種やインフルエンザ罹患と免疫原性との間の関連性は測定抗原により異なった。今後、期間中の発病調査結果、野生株に対する抗体価等も含め、詳細に解析を進める。さらに、後続する2015/16、2016/17シーズンの同集団を継続的に観察することによって、毎年の抗原曝露を受けている健康な成人における、IIVの免疫原性について知見を蓄積したいと考えている。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. ベースライン特性

	Enitre n (%)	25-29 yrs n (%)	30-39 yrs n (%)	40-49 yrs n (%)	50-65 yrs n (%)
N	156	22	62	47	25
AH1 S0					
< 1:10	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
1:10	17 (11)	0 (0)	10 (16)	4 (9)	3 (12)
1:20	40 (26)	5 (23)	14 (23)	14 (30)	7 (28)
≥ 1:40	99 (63)	17 (77)	38 (61)	29 (62)	15 (60)
AH3 S0					
< 1:10	14 (9)	1 (5)	7 (11)	6 (13)	0 (0)
1:10	34 (22)	5 (23)	15 (24)	11 (23)	3 (12)
1:20	49 (31)	8 (36)	15 (24)	17 (36)	9 (36)
≥ 1:40	59 (38)	8 (36)	25 (40)	13 (28)	13 (52)
B S0					
< 1:10	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
1:10	8 (5)	2 (9)	2 (3)	3 (6)	1 (4)
1:20	13 (8)	0 (0)	3 (5)	6 (13)	4 (16)
≥ 1:40	134 (86)	20 (91)	57 (92)	37 (79)	20 (80)
過去3シーズンIIV接種					
なし	19 (12)	4 (18)	8 (13)	6 (13)	1 (4)
≥ 1回	137 (88)	18 (82)	54 (87)	41 (87)	24 (96)
過去3シーズンFlu罹患					
なし	130 (83)	20 (91)	56 (90)	33 (70)	21 (84)
≥ 1回	26 (17)	2 (9)	6 (10)	14 (30)	4 (16)

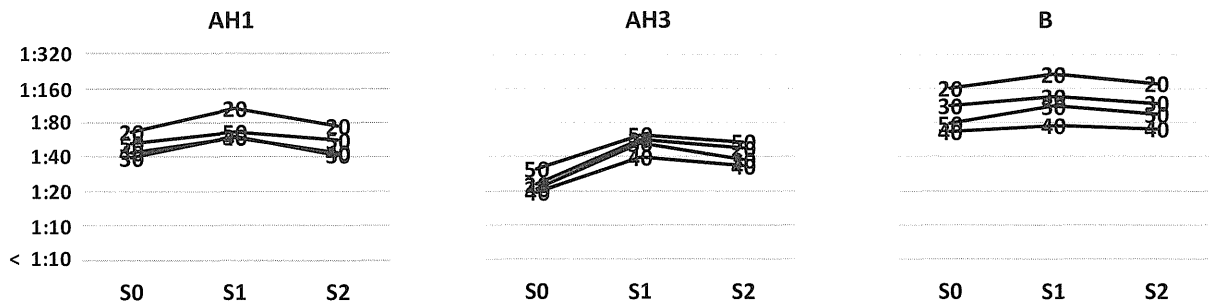


図 1. 年齢別 幾何平均抗体価

S0: 接種前、S1: 流行前(接種 4 週後)、S2: 流行後。マーカーは年齢を示した (20:25-29 歳; 30:30-39 歳; 40:40-49 歳; 50:50-65 歳)。

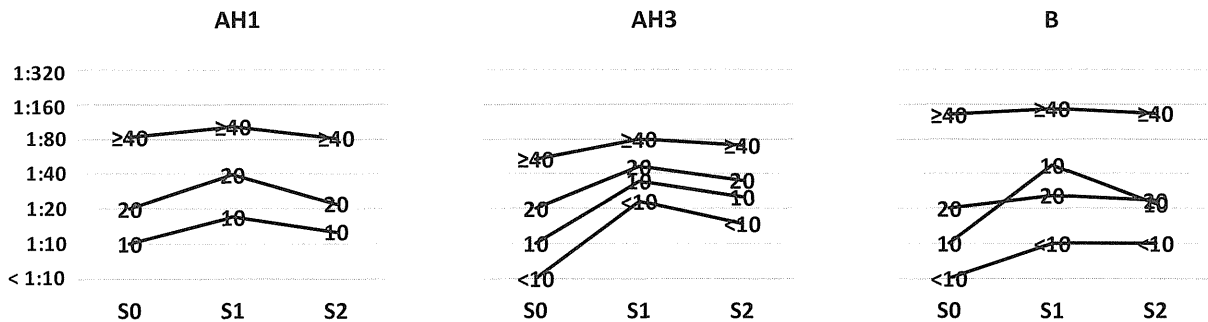


図 2. 接種前抗体価別 幾何平均抗体価

S0: 接種前、S1: 流行前(接種 4 週後)、S2: 流行後。マーカーは接種前抗体価を示した。

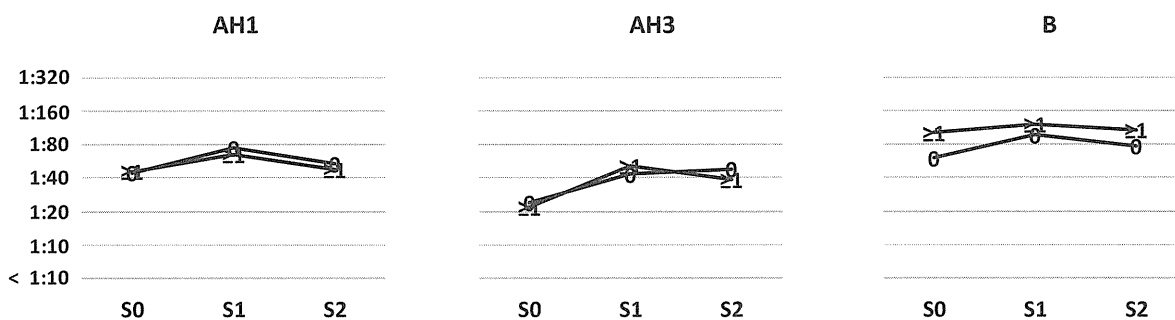


図 3. IIV 接種歴別 幾何平均抗体価

S0: 接種前、S1: 流行前(接種 4 週後)、S2: 流行後。マーカーは 0: 過去 3 シーズンに一度も IIV を接種しなかったもの、 ≥ 1 : 1 回以上の接種を受けたものを示した。

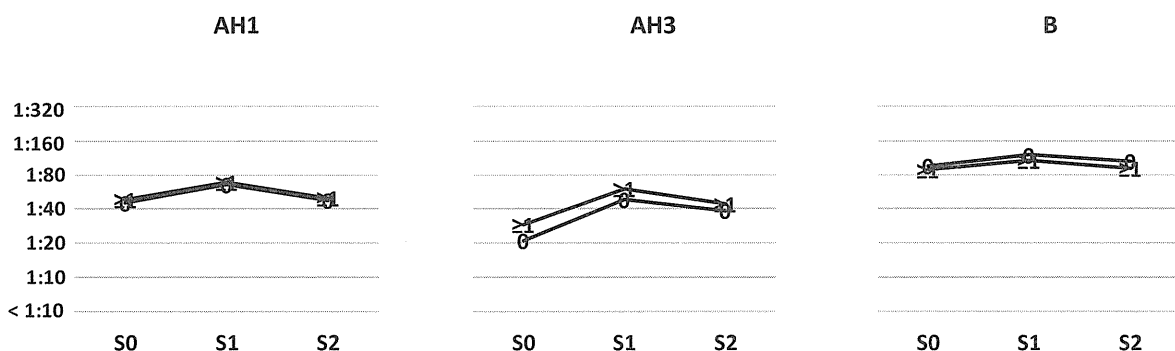


図 4. インフルエンザ罹患歴別 幾何平均抗体価

S0: 接種前、S1: 流行前(接種 4 週後)、S2: 流行後。マーカーは 0: インフルエンザに罹患しなかったものと、 ≥ 1 : 1 回以上罹患したものを示した。

表 2. AH1 の seroprotection proportion に対する各因子の調整オッズ比および 95%信頼区間

	N	AH1 S1 $\geq 1:40$		AH1 S2 $\geq 1:40$	
		n (%)	adjOR (95% CI)	n (%)	adjOR (95% CI)
Entire	57	30 (53)		6 (11)	
年齢階級					
25-29	5	5 (100)	NA	2 (40)	2.3 (0.18, 30)
30-39	24	13 (54)	2.7 (0.47, 16)	1 (4)	0.13 (0.01, 2.0)
40-49	18	8 (44)	0.95 (0.16, 5.5)	1 (6)	0.21 (0.01, 2.9)
50-65	10	4 (40)	1.0	2 (20)	1.0
Trend Test		p=0.05		p=0.82	
AH1 S0抗体価					
<1:10	0	0 (0)	NA	0 (0)	NA
1:10	17	3 (18)	0.10 (0.02, 0.48)	1 (6)	0.97 (0.08, 12)
1:20	40	27 (68)	1.0	5 (13)	1.0
Trend Test		p<0.01		p=0.46	
過去3シーズンIIV接種					
なし	8	6 (75)	1.0	2 (25)	1.0
≥ 1 回	49	24 (49)	0.48 (0.08, 3.0)	4 (8)	0.20 (0.02, 1.9)
過去3シーズンFlu罹患					
なし	48	24 (50)	1.0	5 (10)	1.0
≥ 1 回	9	6 (67)	2.1 (0.40, 11)	1 (11)	1.3 (0.11, 16)

解析対象は AH1 に対する接種前抗体価(S0)が 1:40 未満のものとした。

多変量ロジスティックモデルを用いて表に示したすべての因子を調整したオッズ比を推定した。

表 3. AH3 の seroprotection proportion に対する各因子の調整オッズ比および 95%信頼区間

	N	AH3 S1 \geq 1:40		AH3 S2 \geq 1:40	
		n (%)	adjOR (95% CI)	n (%)	adjOR (95% CI)
Entire	97	59 (61)		45 (46)	
年齢階級					
25-29	14	9 (64)	2.1 (0.36, 12)	7 (50)	1.9 (0.36, 10)
30-39	37	25 (68)	3.8 (0.81, 18)	18 (49)	2.8 (0.64, 12)
40-49	34	18 (53)	1.4 (0.31, 6.5)	15 (44)	2.0 (0.46, 8.9)
50-65	12	7 (58)	1.0	5 (42)	1.0
Trend Test		p=0.38		p=0.58	
AH3 S0抗体価					
<1:10	14	4 (29)	0.08 (0.02, 0.36)	2 (14)	0.05 (0.01, 0.32)
1:10	34	16 (47)	0.18 (0.06, 0.51)	12 (35)	0.27 (0.10, 0.71)
1:20	49	39 (80)	1.0	31 (63)	1.0
Trend Test		p<0.01		p<0.01	
過去3シーズンHIV接種					
なし	9	4 (44)	1.0	5 (56)	1.0
\geq 1回	88	55 (63)	1.5 (0.28, 7.5)	40 (45)	0.26 (0.04, 1.6)
過去3シーズンFlu罹患					
なし	84	51 (61)	1.0	39 (46)	1.0
\geq 1回	13	8 (62)	0.97 (0.23, 4.1)	6 (46)	0.86 (0.22, 3.4)

解析対象は AH3 に対する接種前抗体価(S0)が 1:40 未満のものとした。

多変量ロジスティックモデルを用いて表に示したすべての因子を調整したオッズ比を推定した。

表 4. B の seroprotection proportion に対する各因子の調整オッズ比および 95%信頼区間

	N	B S1 \geq 1:40		B S2 \geq 1:40	
		n (%)	adjOR (95% CI)	n (%)	adjOR (95% CI)
Entire	22	11 (50)		5 (23)	
年齢階級					
25-29	2	2 (100)	NA	1 (50)	0.82 (0.01, 63)
30-39	5	4 (80)	1.6 (0.07, 37)	0 (0)	NA
40-49	10	2 (20)	0.10 (0.01, 1.8)	1 (10)	0.09 (0.01, 1.6)
50-65	5	3 (60)	1.0	3 (60)	1.0
Trend Test		p=0.15		p=0.27	
B S0抗体価					
<1:10	1	0 (0)	NA	0 (0)	NA
1:10	8	6 (75)	6.2 (0.39, 100)	2 (25)	1.0 (0.04, 24)
1:20	13	5 (38)	1.0	3 (23)	1.0
Trend Test		p=0.46		p=0.81	
過去3シーズンHIV接種					
なし	6	4 (67)	1.0	1 (17)	1.0
\geq 1回	16	7 (44)	0.56 (0.04, 7.4)	4 (25)	2.1 (0.11, 43)
過去3シーズンFlu罹患					
なし	20	10 (50)	1.0	5 (25)	1.0
\geq 1回	2	1 (50)	2.5 (0.04, 154)	0 (0)	NA

解析対象は B に対する接種前抗体価(S0)が 1:40 未満のものとした。

多変量ロジスティックモデルを用いて表に示したすべての因子で調整したオッズ比を推定した。

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

健康成人における3価不活化インフルエンザワクチン接種歴と
免疫原性との関連性についての探索的研究

— Antibody Efficacy を用いたワクチン有効性の推定 —

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
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
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所 感染症部
共同研究者	五味 康行	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

研究要旨

2014/2015 シーズンに東京と福岡で IIV 接種を受けた 25～65 歳の健康成人 155 人を対象として、接種前後の抗体価測定および発病調査を実施した。得られた情報に基づいて、流行前 HI 抗体価 1:40 未満のものと 1:40 以上のもの間でインフルエンザ発病率を比較し、Antibody Efficacy (AE) の手法を用いて Vaccine Effectiveness (VE) を推定した。疾病定義には「流行期の 37.5℃以上の発熱を伴う呼吸器症状 (Febrile Respiratory Illness, FRI)」と「流行期の迅速診断陽性」の 2 通りを設定した。155 人中 19 人が FRI を発病し、8 人が迅速診断で A 型陽性となった、B 陽性例はなかった。いずれの疾病定義を用いた場合でも、主流株 A (H3N2) に対する抗体価が流行前に 1:40 以上であったものは、1:40 未満のものに比べ発病率が低下した。FRI に対する調整オッズ比は 0.6、AE は 41%、VE は 25%と推定された。A 型陽性に対する調整オッズ比は 0.3、AE は 69%、VE は 42%と推定された。2014/2015 シーズンはワクチン株と流行株の抗原類似性は低かったと報告されているものの、ワクチン接種により防御レベルの抗体価を獲得することが、迅速診断陽性となるリスクを 42%程度減少させることが示唆された。複数シーズンに亘って定量的な知見を重ねていくことが必要であると考えられる。

A. 研究目的

不活化インフルエンザワクチン（IIV）接種者を対象に、ワクチン接種により防御レベルの抗体価を獲得することと、発病リスクの減少と関連を検討した。

B. 研究方法

対象

2014/2015 シーズンに東京都あるいは福岡県の治験を専門とする医療機関において、IIV 接種を受けた 25～65 歳の健康な職員 155 人を対象とした。なお、われわれは当該対象集団において IIV の免疫原性と有効性を 3 シーズンに亘り追跡しており、本報告は 1 年目のデータに基づいている。

ワクチン接種

2014 年 11 月 10 日～20 日に、下記 3 抗原を含む市販の IIV(0.5mL) を 1 回接種した：

- A/California/7/2009(X-179A) (H1N1)pdm09
- A/New York/39/2012(X-233A) (H3N2)
- B/Massachusetts/02/2012(BX-51B) (山形系統) 以下、AH1、AH3、B と記す。

抗体価測定

接種前、流行前（接種 4 週後）、シーズン後の血清を採取し、ワクチン株に対する HI 抗体価（以下「抗体価」）を一般財団法人 阪大微生物病学会 観音寺研究所瀬戸センターにて測定した。

対象者特性に関する情報収集

自記式質問票を用いて対象者の年齢、過去 3 シーズンの IIV 接種歴・インフルエンザ罹患歴、喫煙習慣などを調査した。

発病調査

自記式質問票を用いて週毎の発熱、最高体温、呼吸器症状、医療機関受診、迅速診断結果を調査した。

疾病定義

2 通りの定義を用いた：

1. インフルエンザ流行期の 37.5℃ 以上の発熱を伴う呼吸器症状 (Febrile Respiratory Illness, FRI)
2. インフルエンザ流行期の迅速診断陽性

流行期定義

流行期は東京都ならびに福岡県の感染症発生動向調査定点あたりの患者報告数 5 人以上の期間（福岡県 49～8 週、東京都 51～9 週）とした。当該シーズンの主流株は AH3 であり、全検出・分離株数の 92% を占めた。ワクチン株との抗原類似性は低かった。

統計解析

対象者特性を集計した。幾何平均抗体価、Achievement Proportion (AP、接種前 < 1:40 であったもののうち接種後（流行前） \geq 1:40 に達したものの割合) を求めた。発病を応答変数、各株に対する流行前抗体価 (\geq 1:40、< 1:40)、年齢（連続値）、過去 3 シーズンの IIV 接種（1 回以上接種あり、接種なし）、過去 3 シーズンのインフルエンザ罹患（1 回以上罹患あり、なし）、喫煙習慣（現在喫煙、過去喫煙、喫煙なし）の有無を説明変数とする多変量ロジスティックモデルを用いて、発病に対する調整オッズ比 (adjOR) と 95% 信頼区間を推定した。さらに、調整オッズ比から Antibody Efficacy (AE=1-adjOR)、Vaccine Effectiveness (VE = AE × AP) を推定した。

（倫理面への配慮）

本研究は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。なお、IIV3 接種は医療法人相生会が、職員に対して福利厚生の一環として実施した。したがって、本研究による介入はなく、調査対象者に与える負担は、採血ならびに調査票への記入のみであった。

C. 研究結果

対象者特性

表 1 に、対象者を、各ワクチン株に対する接種後抗体価について 1:40 未満と、1:40 以上のものに分けて、対象者の特性を比較した。AH3 に対する流行前抗体価 1:40 未満のもの年齢の中央値は 41 歳（範囲：26～60 歳）、1:40 以上のもの年齢の中央値は 39 歳（25～65 歳）であり、差は認められなかった。その他、過去 3 シーズンの IIV 接種歴、インフルエンザ罹患歴、喫煙習慣についても、比較集団の間に差は認められなかった。AH1 および B の流行前抗体価で対象者を分けた場合についても同様であった。