

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金  
特別研究事業

A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株  
(新型インフルエンザワクチン) の安全性に関する疫学研究

平成 22 年度 総合研究報告書

平成 23 (2011) 年 5 月

研究代表者  
山梨大学大学院  
医学工学総合研究部社会医学講座  
教授 山縣 然太郎

# 目次

I. 総括研究報告書	
A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株 (新型インフルエンザワクチン) の安全性に関する疫学研究	----- 1
山縣然太朗	
II. 研究報告書	
1. 研究の経緯	----- 7
河野茂、多屋馨子、栗原慎太郎	
2. 新型インフルエンザワクチン接種による特発性間質性肺炎患者の死亡リスクについての症例対照研究	----- 14
横道洋司、栗原慎太郎、横山徹爾、井上永介、河野茂、多屋馨子、山縣然太朗	
3. 新型インフルエンザワクチン接種による COPD 患者の死亡リスクについての症例対照研究	----- 32
横道洋司、栗原慎太郎、横山徹爾、井上永介、河野茂、多屋馨子、山縣然太朗	
Appendix	----- 44

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金特別事業  
総括研究報告書

**A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：  
新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究**

研究代表者 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座 教授)

### I. 研究目的

平成 21 年度のインフルエンザ (H1N1) 2009 の流行において、新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業\*において、接種後に基礎疾患を有する者の死亡が 131 例報告されるという状況が発生した。基礎疾患を有する者の接種時期と流行のピークが同時期に重なっていることや、重度の基礎疾患を有する者へ優先的に接種されたこと等から、特に呼吸器の基礎疾患 (間質性肺炎、COPD) をもつ患者の個別症例を収集する副反応報告では、そのリスクを十分に検討できないと考えられる。そこで疫学的な手法を用い、新型ワクチン接種が呼吸器基礎疾患の症状悪化のリスクファクターであるかどうか、を検討することを本研究の目的とする。この研究の結果は、慎重な接種を要する患者群の設定など、今後の接種事業の改善にあたって不可欠である。

### II. 研究内容

1. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究 研究の経緯
2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究
3. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

### III. 研究成果

1. 新型インフルエンザワクチンが基礎疾患を増悪させるか否かについては、本研究の開始時点では不明であった。
2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究  
110 施設より回答が得られ、症例—対照 75 ペアが研究に組み込まれた。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.63 (95 信頼区間: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は 1.17 (CI: 0.33-4.49)であった。

3. A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

110 施設より回答が得られ、症例—対照 36 ペアが研究に組み込まれた。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.33 (95%信頼区間: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は 0.89 (95%信頼区間: 0.13-6.25)であった。

**IV. 結論**

呼吸器内科認定施設の、特発性間質性肺炎患者診療録に基づく研究および COPD 患者診療録に基づく研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

\*新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業実施要項・実施要領

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful\\_list.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_list.html)

## 新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究 研究者名簿

### 主任研究者

山縣然太郎 山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座教授

### 分担研究者

河野茂 国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長

多屋馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長

### 研究協力者

横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部部長

栗原慎太郎 長崎大学病院感染制御教育センター助教

井上永介 北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学）助教

横道洋司 山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教

## A. 研究の目的

平成 21 年度新型インフルエンザワクチン接種が実施される中で、副反応の疑い事例として基礎疾患を持つ高齢者の死亡が報告されている。特に呼吸器の基礎疾患（特発性間質性肺炎）を持つ患者にとり、ワクチン接種が症状増悪のリスク要因となるかどうかという点は、その患者数の規模と毎年の死亡数の大きさからも重要であるが、個別症例毎の副作用報告では限界がある旨指摘されている。平成 21 年度新型インフルエンザの流行においては、基礎疾患を有する者の接種時期と流行のピークが同時期に重なっていることや、様々な環境変化で重症化しやすい重度の基礎疾患を有する者を優先的に接種したこともあり、疫学的にワクチンの死亡リスクへの寄与についての検討が必要である。平成 21 年冬シーズンに初めて施行された新型インフルエンザワクチンの呼吸器ハイリスク者に対する死亡リスクの軽減又は増加の有無を検討することが本研究の目的である。

## B. 研究方法と結果

B-1. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する症例対照研究

### 【方法】

18 歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内 310 の日本呼

吸器学会認定施設に調査票を送付した。

日本国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。18 歳以上の患者のうち、性、年齢、診断からの期間で症例と対照をマッチングした。同時に死亡に関するリスク要因の情報も採取した。条件付きロジスティック回帰を用いて新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比とその 95%信頼区間を計算した。合併症や接種しなかった理由などの交絡要因で調整した解析も行った。

### 【結果】

110 施設より回答が得られ、マッチされている 75 の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群の IIP 診断からの期間の平均は、2.53(SD 2.79) 年、両群の男性は 58/75 (77.3%)、症例群の年齢平均は 72.84 (SD 7.85) 歳、対照群の年齢平均は 72.65 (SD 7.57) 歳であった。症例の死亡原因は IIP の増悪がもっとも多かった

(57/75 76.0%)。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.63 (CI: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は 1.17 (CI: 0.33-4.49)であった。

B-2. A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する症例対照研究

### 【方法】

18 歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする

症例対照研究を行った。国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

日本国内 310 の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。2009 年 10 月 1 日から 2010 年 3 月 31 日までの診療録に基づき、COPD の患者を対象とした。がんと肺性心または肺高血圧のある者は除き、18 歳以上の患者のうち、性、年齢、診断からの期間で症例と対照をマッチングした。同時に死亡に関するリスク要因の情報も採取した。条件付きロジスティック回帰を用いて新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比とその 95%信頼区間を計算した。合併症や接種しなかった理由などの交絡要因で調整した解析も行った。

### 【結果】

110 施設より回答が得られ、マッチされている 36 の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群の HOT 導入からの期間の平均は、1.80 (SD 2.06) 年、両群の男性は 32/36(88.9%)、症例群の年齢平均は 76.64 (SD 8.56) 歳、対照群の年齢平均は 76.92 (SD 8.32) 歳であった。症例の死亡原因は肺炎(14/36 38.9%)、次いで COPD の増悪(9/36 25.0%)が多かった。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は 0.33 (CI: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は 0.89 (CI: 0.13-6.25)であった。

### C. 結論

呼吸器内科認定施設の、特発性間質性肺炎患者診療録に基づく研究および COPD 患者診療録に基づく研究では、新型インフル

エンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

### D. 研究発表

なし

### E. 知的財産権への出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 分担研究報告書

**A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：  
新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究  
研究の経緯**

研究分担者 河野茂 (国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)

多屋馨子 (国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)

研究協力者 栗原慎太郎 (長崎大学病院感染制御教育センター助教)

平成 21 年 10 月 1 日からの新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業\*において、接種後に基礎疾患を有する者の死亡が 131 例報告されるという状況が発生した。ワクチン接種は基礎疾患を有する者が優先的になされたため、基礎疾患による死亡なのか、ワクチンの副反応による死亡リスク上昇によるものか、を検証することが急務であると新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの安全性評価を行う専門家から指摘された。これを受けて本研究は実施された。本稿はこの経緯について述べるものである。

\*新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種事業実施要項・実施要領

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful\\_list.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/inful_list.html)

(1) はじめに

インフルエンザ (H1N1) 2009 は、流行当時国内では、新型インフルエンザと呼称されており、世界中で急速な拡大が認められた。疾患の重症度そのものは、従来の季節性インフルエンザと変わらない程度であると考えられた<sup>1)</sup>。しかし、従来の季節性インフルエンザであっても重症化が危惧される対象者はインフルエンザ (H1N1) 2009 においても同様に重症化が懸念される対象者<sup>2)</sup>である。このウイルスは、1930 年代以降に発見された米国由来のブタインフルエンザウイルス、ヒトインフルエンザ

ウイルス (H3N2)、鳥インフルエンザウイルスの 3 つのウイルスの遺伝子が豚インフルエンザとして再集合してできたウイルスに、さらにユーラシア大陸由来のブタインフルエンザウイルスの遺伝子の一部の分節が再集合して加わったものであると推察され、このインフルエンザウイルスの 8 つの RNA 遺伝子分節は全てブタ型であり、ヒト型への適応はほとんどみられていないとされた。また流行初期に分離されたウイルスの遺伝子配列を調べた結果、99%以上の配列が同一であることから<sup>3)</sup>、インフルエンザウイルスの変異の速度から考えて数ヶ月

以内に新しく発生したものであろうと推定された。ことから重症化とともに、総数の増大も懸念された。このためインフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンへの需要は従来よりも大きく拡大している一方で、有効なワクチンの開発期間が短く、またすでに流行期に入っていたため十分な供給が得られず、需給バランスが崩れていたことは特徴的な事項の一つである。

日本においては2009年10月9日、まず57万人分のワクチンが出荷され、各都道府県において順次接種が開始された。接種対象は、「受託医療機関における新型インフルエンザ（A/H1N1）ワクチン接種実施要領」により<sup>4)</sup>、優先接種者として、①医療従事者、②基礎疾患を有するもの、③妊婦、④1歳から小学3年生の年齢に相当するもの、⑤1歳未満の小児の保護者及び優先接種対象者のうち、身体的な理由により予防接種が受けられない者の保護者等が示され、需給バランスを解消し、より効果的で、円滑な接種が実施されるよう取り組まれた。

以後供給が整うとともに順次接種対象者は拡大されたが、接種の実施途中において日本におけるインフルエンザ（H1N1）2009の流行がピークを過ぎ終息へ向かったことから、①接種対象として既罹患者が外れた、②優先接種者への接種が遂行された、③流行に対する意識が低下したなどにより、接種対象者および希望者が減少し、最終的には需給バランスが逆転することになった。

このインフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンの接種において、厚生労働省の発表によると<sup>5)</sup>、2009年11月9日以降ワクチン接種後の死亡例の報告数が増大し、その基礎疾患として呼吸器疾患を有する例

が多数を占めた<sup>6)</sup>ことは、我が国に特徴的な事象である。

海外からの報告では<sup>7)</sup>、ワクチン接種に伴う副反応と関連が否定できないような死亡例の背景となる基礎疾患は心・血管系の場合が多く、呼吸器疾患は必ずしも多いわけではない。そこで日本に起こった事象を解析することは、今後のインフルエンザワクチンに対する施策に対して大きな役割を果たすことになると考えられる。

## (2) ワクチン接種と死亡の関連する因子

2009/2010シーズンの国産インフルエンザ（H1N1）2009に対するワクチンは一般的に季節性インフルエンザとされるインフルエンザに対するワクチンと製造方法は同じであるが、接種方法に関して例年とは異なる多くの付帯状況が認められており、これらの因子がワクチン接種と呼吸器疾患を基礎疾患とする対象における接種後の死亡との関連を検討するにあたって、その解釈を困難にする因子となっていることから、以下に列挙し、説明する。

- ① 副反応報告方法の変更
- ② 流行期途中での接種
- ③ 優先接種者への接種
- ④ ワクチン供給不足への懸念と関心の高まり

以上のような要件はインフルエンザ（H1N1）2009と季節性インフルエンザに対するワクチンの間の違いではなく、背景となる事象の違いであり、考慮しなければならない。

## 1) 副反応報告方法の変更

インフルエンザ（H1N1）2009 に対するワクチンによる副反応の報告体制<sup>5)</sup>は、ワクチン接種との関連性に関わらず報告するものであった。季節性インフルエンザに対するワクチンに対する副反応の報告では、65 歳以上あるいは 60～64 歳で一定の基礎疾患を有する者に予防接種法に基づいて接種する定期接種の場合は、実施要領に基づき、予防接種後副反応報告が市区町村長に提出される。一方、定期接種対象者以外に接種する場合は、ワクチンとの関連性があると考えられた場合に薬事法下で報告が必要とされている。しかしインフルエンザ（H1N1）2009 に対するワクチンによる副反応の報告では、接種後に起こった事象に対してすべて報告するようにした方法の変更と上記<sup>5)</sup>にも示すように世論の関心および医療従事者自身の積極的な関わりの中で、より多くの事象が報告された可能性が考えられる。

ただし、2009 年の 11 月、12 月の死亡例は 2010 年 1 月以降の同一ワクチンの接種者と比較しても頻度が高く、2010 年 1 月以降接種者が減少したことは考えられるが、報告方法の変更だけが要因とは考えられない。また関心の低下が報告例の減少を招いた可能性は否定できない。

## 2) 流行期中途での接種

通常インフルエンザワクチンの接種は、流行期には免疫が獲得されているように接種計画が示されているが、2009/2010 シーズンの流行では不可能であった。インフル

エンザワクチンの接種による十分な免疫の獲得が得られない時期において罹患する症例も含まれているばかりでなく、インフルエンザそのものの感染者数の増加により、季節性インフルエンザの流行期との比較には注意が必要である。

またワクチン接種計画の早期に接種された対象は、そのままインフルエンザにおいて重症化しやすいと考えられる集団であり、インフルエンザの流行が死亡等の重篤な事象に与える影響は考慮されなければならない。

## 3) 優先接種者への接種

接種対象者として最初に示された優先接種者のなかで、医療従事者や妊婦などでは 2009 年 10 月 9 日以前の初回出荷以前に実施された、医療従事者への接種コホートで示された 1 例の死亡例（交通事故による）を除いて死亡例が認められなかった。

つまり基礎疾患を有するものにおいて死亡例の集積が認められたと考えられる。死亡が集積した時期の優先接種者は「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準の手引き<sup>8)</sup>」として 2009 年 10 月 13 日付で示された。

基礎疾患として示された枠組みを以下に示す。

- ① 慢性呼吸器疾患
- ② 慢性心疾患
- ③ 慢性腎疾患
- ④ 慢性肝疾患
- ⑤ 神経疾患・神経筋疾患
- ⑥ 血液疾患

- ⑦ 糖尿病
- ⑧ 疾患や治療に伴う免疫抑制状態
- ⑨ 小児科領域の慢性疾患

厚生労働省が公表している 2009 年 10 月 19 日から 2010 年 3 月 8 日までのインフルエンザ (H1N1) 2009 に対するワクチン接種後の死亡例 131 例の報告<sup>9)</sup>を検討したところ、COPD を有する場合は 14 例/131 例、間質性肺炎を有する場合は 11 例/131 例、気管支喘息を有する場合は 11 例/131 例と呼吸器疾患を基礎疾患として有する場合は多いことが特徴と考えられる。

特に 2009 年 11 月 9 日以降、ワクチン接種後の死亡例の集積において慢性呼吸器疾患を有する場合は多く認められたため、ワクチンと安全性に関する検討を特に呼吸器疾患を背景とする場合に注意深く検討する必要がある。ただし上記の因子はインフルエンザに罹患した場合の重症化しやすい因子として選定されており、ワクチン接種した場合に副反応が起こりやすい因子を考慮するものではないことに注意する必要がある。

以下に慢性呼吸器疾患を有する者の中で最優先接種対象者として示された因子を以下に示す。

- ① 気管支喘息患者と COPD (肺気腫、慢性気管支炎) を有し、継続して治療を受けているか、治療を受けていなくとも経過観察のために定期的に受診している者
- ② 陳旧性を含む肺結核、非結核性抗酸菌症、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎、塵肺症等のうち、Hugh-Jones

分類で、Ⅲ以上 (Ⅲ, Ⅳ、Ⅴ) の者

- ③ 過去 1 年以内に誤嚥性肺炎の既往がある者

(脳性麻痺、認知機能障害、精神運動発達障害等を含む)

上記はいずれも季節性インフルエンザおよびインフルエンザ (H1N1) 2009 において重症化する因子として示されていたものである<sup>10 11 12)</sup>。ただし、これらの因子を有する場合であっても、自治体や病院における需給バランスなどにより、実際にワクチンを接種された場合の基礎疾患としての重篤度にはバラつきが認められる可能性は否定できない。

ワクチン接種と死亡との関連因子の中で、疾患そのものの重症度は大きく影響される因子と考えられる。疾患そのものによる死亡がワクチン接種と関連したように報告される可能性がある。

ワクチン接種との関連を調査する場合において非接種あるいは生存群などの対照群との比較する場合には基礎疾患に関する情報を加味しなければならない。しかしそれぞれの疾患についての情報や診断の確からしさを検討することは簡単ではない。

そこで検討に当たって、呼吸器疾患において特徴的な疾患である間質性肺炎や COPD の中でも保険の要件として検査が実施されている可能性が高い在宅酸素療法 (HOT) 導入例においては、比較的専門的な診療施設において診療されていると考えられる。

#### 4) ワクチン供給不足への懸念と関心の高まり

インフルエンザ(H1N1)2009の特徴は、これまでの新型インフルエンザの登場時とは異なり、全世界的な情報の集約が早まり、流布が行われたことで関心が高まったことも特徴の一つと考えられる。特にこれまで接種を希望しなかった場合や対象ではなかったような症例でも接種を希望するほか、副反応に対する意識が高まっていたと考えられる。また接種に関しては特定の受託医療機関での接種に限られており、情報の集積とも相まって、副反応報告が増加した可能性は否定できない。またこれまでも新しいワクチンなどの登場によって副反応報告が多くなることはWeber効果<sup>7,13)</sup>として知られるところである。

#### (3) 呼吸器疾患を基礎疾患とする症例でのワクチン接種後の死亡集積について

呼吸器疾患を基礎疾患とする症例において、2009年11月9日以降、ワクチン接種の時間後に起こった死亡の情報は、季節性インフルエンザワクチンの場合よりも多く情報が収集される可能性については上記した。ただしこの情報の解釈については、専門家のなかでも議論が分かれるところとなった。

それぞれの症例についての検討では、ワクチンと死亡の間に明確な関連を示したものは認めなかった。しかし、呼吸器疾患を有する例では、他の基礎疾患を有する場合よりも、接種後の死亡例が多い傾向にあると考えられたことから、ワクチン接種と死

亡の関連について、特に呼吸器疾患を基礎疾患とする症例を対象として検討する研究が実施されるべきと判断された。

2009/2010シーズンのワクチン接種と死亡例の関連については、接種対象者となった集団は重篤化しやすい集団であることからランダム化した研究は今後も困難であると考えられる。

そのため症例-対照研究が基本となると考えられるが、できる限り対象の選定や研究計画の段階でバイアスの排除を試みる必要がある。今回はこれらの情報がより明確になるように情報量と質の安定化を図る目的で、呼吸器疾患のなかで、HOTを導入されているCOPDと特発性間質性肺炎に対する罹患群が適当と考えられた。

#### (参考文献)

- 1) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med.* 2009 Jun 18;360(25):2605-15. Epub 2009 May 7.
- 2) Skarbinski J, Jain S, Bramley A, Lee EJ, Huang J, Kirschke D, Stone A, Wedlake T, Richards SM, Page S, Ragan P, Bullion L, Neises D, Williams RM, Petruccioli BP, Vandermeer M, Lofy KH, Gindler J, Finelli L: 2009 Pandemic Influenza A H1N1 Virus Fall Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in the United States--September-October 2009. *Clin Infect Dis.* 2011 Jan 1;52 Suppl 1:S50-9.

- 3) 国立感染症研究所 感染症情報センターIDWR (感染症発生動向調査 週報) 第17号ダイジェスト 2009年4月20日～2009年4月26日  
<http://idsc.nih.gov/idwr/douko/2009d/17douko.html#chumoku1>
- 4) 厚生労働省発健 1013 第3号平成 21 年 10 月 13 日付け厚生労働事務次官通知
- 5) 厚生労働省 新型インフルエンザ (A/H1N1)対策関連情報  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/index.html>
- 6) Nakada H, Narimatsu H, Tsubokura M, Murashige N, Matsumura T, Kodama Y, Kishi Y, Kami M. Risk of fatal adverse events after H1N1 influenza vaccination. Clin Infect Dis. 2010 Jun 1;50(11):1548-9.
- 7) Vellozzi C, Broder KR, Haber P, Guh A, Nguyen M, Cano M, Lewis P, McNeil MM, Bryant M, Singleton J, Martin D, DeStefano F. Adverse events following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, October 1, 2009-January 31, 2010. Vaccine. 2010 Oct 21;28(45):7248-55. Epub 2010 Sep 16.
- 8)<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091013-01.pdf>
- 9)<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 10) CDC:MMWR Use of Influenza A(H1N1)2009 Monovalent Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP),2009, August 21, 2009;58(Early Release):1-8
- 11) WHO : Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses
- 12) CDC:MMWR :Prevention and Control of Seasonal influenza with Vaccines.Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),2009. July 31, 2009 / 58(RR08);1-52
- 13) Weber J. Epidemiology of adverse reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. Advances in Inflammation Research 1984;6:1-7.
- (4) 研究発表  
なし
- (5) 知的財産権への出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金特別事業

研究報告書

**A型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：  
新型インフルエンザワクチン接種と特発性間質性肺炎患者の死亡に関する  
症例対照研究**

研究協力者 横道洋司 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)  
横山徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部部長)  
栗原慎太郎 (長崎大学病院感染制御教育センター助教)  
井上永介 (北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学) 助教)

研究分担者 河野茂 (国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)  
多屋馨子 (国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)

研究代表者 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)

**【背景】**

2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ(H1N1)2009(以下、新型インフルエンザ)に対する初めてのA型インフルエンザHAワクチンH1N1株(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の新型ワクチン接種後の死亡が131例報告された。新型ワクチンの副反応により死亡したか、基礎疾患を重篤化させたか、もとの基礎疾患による死亡か、については意見の一致をみていない。これを明らかにするために、本研究は実施された。

**【方法】**

18歳以上の特発性間質性肺炎(IIP)患者について、新型ワクチンを曝露、2009年10月1日から2010年3月31日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

**【結果】**

110施設より回答が得られ、マッチされている75の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群のIIP診断からの期間の平均は、2.53(SD 2.79)年、両群の男性は58/75(77.3%)、症例群の年齢平均は72.84(SD 7.85)歳、対照群の年齢平均は72.65(SD 7.57)歳であった。症例の死亡原因はIIPの増悪がもっとも多かった(57/75 76.0%)。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は0.63(CI: 0.25-1.47)、共変量で調整したオッズ比は1.17(CI: 0.33-4.49)であった。

**【結論】**

呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

## <背景>

2009年4月にメキシコとアメリカで同定されたインフルエンザ（H1N1）2009 ウイルスは、その後世界に拡大し、WHOが2009年6月11日にphase 6のパンデミックとして警報を発令するに至った<sup>1)</sup>。ワクチン接種はインフルエンザの重症化を阻止する有力な方法であり、またそれによりインフルエンザの罹患率と死亡率は減少させられる。現在使われている季節性インフルエンザワクチン（以下、季節性ワクチン）は新型インフルエンザウイルスについて予防効果は期待されず<sup>2)</sup>、それゆえ有効で安全な新型ワクチンの開発は喫緊の課題であった。

季節性ワクチン（の副反応として、急性散在性脳脊髄炎やギランバレー症候群が起る可能性が指摘されているが<sup>3,4,5)</sup>、副反応としての死亡は存在したとしても極めてまれであるとされる<sup>5)</sup>。2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ

（H1N1）2009に対する初めての新型インフルエンザワクチン（以下、新型ワクチン）の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の接種後の死亡例が131例報告された（2009年10月19日-2010年3月8日）<sup>6)</sup>。これらはいずれも、新型ワクチンの副反応による死亡であるとは確認されていない。これについて専門家により議論がなされたが、このような患者の死亡が新型ワクチンの副反応により増加させたか、または新型ワクチンの接種が基礎疾患を増悪させ、死亡を増加させたか、もとの基礎疾患による死亡であったか、については意見の一致をみていない。

これらを明らかにするためには、同じ基礎疾患をもつ患者で死亡例と生存例とでワクチンの接種率が異なるか、を検討する方法がある。死亡例と生存例でワクチン接種率が異なる場合、ワクチン接種と死亡との関連が示される。そこで、新型ワクチン接種後の患者の死亡リスクの増減について、症例対照研究により検討することとした。

## <方法>

筆者らは、日本国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付することにより症例対照研究を行った。2009年10月1日から2010年3月31日までの診療録に基づき、特発性間質性肺炎（IIP）の患者を対象とした。なお、日本において新型ワクチンの接種は2009年10月以降に初めて行われた。

## 研究デザイン

特発性間質性肺炎患者の死亡を症例とし、生存を対照とし、性・年齢・重症度でマッチさせた症例対照研究である。

## 症例の定義と対照の採取

対象は調査の基準となる日（インデックス日）において18歳以上の者である。症例（Case）は、特発性間質性肺炎の診断がなされている患者で、2009年10月1日から2010年3月31日までのあいだに死亡した患者である。症例の死亡日をマッチングの基準となるインデックス日とした。対照（Control）はインデックス日において、同一施設内の特発性間質性肺炎の診断がなさ

れている患者で、性、年齢（症例と±3歳）、特発性間質性肺炎診断されてからの期間（年）で症例とマッチさせた生存患者である。1人の症例に対して、1人の対照を選択した。同一施設内でマッチすべき対照が複数人いる場合は、アルファベット表記による姓・名の順で辞書式に優先する患者を対照とした。

### ワクチンの接種情報

ワクチン接種の情報については、主治医より当該患者のインデックス日以前の診療録から得た。

### 目標症例数及び設定根拠

標本数は、症例・対照を1ペアとして2373ペア程度である。根拠は、有意水準0.025、検出力0.8、症例と対照は1:1マッチングとし、事前に呼吸器内科施設で実施した新型インフルエンザワクチンの患者への接種率から症例・対照とも患者の新型インフルエンザワクチンへの曝露率を0.6とし、対照のオッズに対する症例のオッズの比が1.05以上であることを帰無仮説としたマッチングに基づくオッズ比についての非劣性の検定による。本研究では研究前に症例・対照合わせて最大で数百例の標本数が見積もられており、2373ペアには達しないことが予想される。本研究では新型インフルエンザワクチン曝露に対する死亡のオッズ比の点推定を目指す。

### 共変量

アウトカムである死亡についてのリスク要因として診療録から以下の項目が同定された。すなわち、がんの既往（癌腫および

肉腫とその診断名）、心臓疾患の既往（心不全・虚血性心疾患・不整脈・弁膜症・心筋症・その他）、脳卒中の既往（脳梗塞・くも膜下出血・脳出血・その他）、腎疾患の既往（透析中・腎疾患・腎機能障害・その他）、肝機能障害（慢性肝炎・アルコール性肝機能障害・脂肪肝・その他）、糖尿病の有無、喫煙の有無である。また、新型ワクチンを接種している場合は接種日、新型ワクチンを接種していない場合には接種していない理由（供給の不足・患者の全身状態・本人または家族の拒否・その他）、季節性ワクチン接種の有無とその接種日、である。これらはすべてインデックス日までの記録に基づく。また、調査の期間のインフルエンザの罹患も調査した。

### 解析

新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比を推定し、その95%信頼区間を計算するのに条件付きロジスティック回帰を用いた。つぎに合併症や接種しなかった理由と新型ワクチン接種との関連を検討し、それらによる条件付きオッズ比の推定と、それらで調整した解析を行った。新型ワクチン曝露による条件付きオッズ比の推定はすべて正確検定による。また、新型ワクチン接種からインデックス日までの期間を比較した。

すべての解析は統計ソフトウェアであるSAS v9.2. (Cary, NC, USA)により行った。研究プロトコルは山梨大学医学部倫理委員会に承認された。

## <結果>

110施設より回答が得られ、マッチされている75の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照についての特徴は、表1に示した。

表1. インデックス日における症例と対照の特性

	症例	対照
男性/総数	58 / 75 ( 77.3%)	
年齢(歳)	72.84 (SD 7.85) <sup>1</sup>	72.65 (SD 7.57)
IIP診断からの期間(年)	2.53 (SD 2.79)	
新型ワクチン接種	23 / 75 ( 30.7%) <sup>1</sup>	29 / 75 ( 38.7%)
季節性ワクチン接種	9 / 68 ( 13.2%) <sup>1</sup>	24 / 70 ( 34.3%)
インフルエンザの罹患	3 / 71 ( 4.2%) <sup>1</sup>	0 / 68 ( 0%)
癌の既往	23 / 74 ( 31.1%) <sup>1</sup>	12 / 72 ( 16.7%)
糖尿病の既往	35 / 75 ( 46.7%) <sup>1</sup>	17 / 73 ( 23.3%)
喫煙中	5 / 75 ( 6.7%) <sup>1</sup>	12 / 75 ( 16.0%)

表2は症例の死亡原疾患である。症例の死亡原因として、特発性間質性肺炎の増悪によるものが最も多かった。原死因として、特発性肺線維症 (IPF)、気胸と記されたものも、特発性間質性肺炎の増悪であるとした。

表2. 症例の死亡原因

症例の死因	
IIP増悪, IPF, 気胸	57 (76.0%)
肺炎	13 (17.3%)
心不全	1 (1.3%)
肺癌	1 (1.3%)
骨髄異形成症候群	1 (1.3%)
不明	2 (2.7%)
計	75 (100%)

表3は症例、対照の新型ワクチンを接種しなかった理由である。症例群で、新型ワクチンを接種しなかった理由として、「入院中または全身状態不良」が最も多かった。「供給が不足していた」ことにより新型ワクチンを接種しなかった、とした患者は症例群よりも対照群に多かった。

表 3. 新型ワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由（重複なし）	症例	対照
入院中・全身状態不良	16 (34.0%)	3 (7.5%)
供給が不足していた	4 (8.5%)	11 (27.5%)
ステロイド使用中	2 (4.3%)	2 (5.0%)
本人希望	4 (8.5%)	7 (17.5%)
経済的理由	1 (2.1%)	0 (0%)
うつ病	0 (0%)	1 (2.5%)
(医師が)必要と感じない	0 (0%)	1 (2.5%)
不明・他院通院中	20 (42.6%)	15 (37.5%)
計	47 (100%)	40 (100%)

ほか、症例群、対照群の既往歴を表 4 から表 8 に記す。

表 4. 癌の既往

癌の既往（複数回答可）	症例	対照
肺癌	7 (9.5%)	6 (8.3%)
胃癌	5 (6.8%)	1 (1.4%)
腎細胞癌	2 (2.7%)	0 (0%)
前立腺癌	2 (2.7%)	0 (0%)
大腸癌	1 (1.4%)	1 (1.4%)
悪性リンパ腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)
膀胱癌	2 (2.7%)	0 (0%)
多発性骨髄腫	0 (0%)	2 (2.8%)
膵・胆のう胆管癌	1 (1.4%)	0 (0%)
舌癌	1 (1.4%)	0 (0%)
鼻癌	1 (1.4%)	0 (0%)
肝癌	0 (0%)	1 (1.4%)
無	51 (68.9%)	55 (76.4%)
計	74 (100%)	72 (100%)

表 5. 心疾患の既往

心疾患の既往（複数回答可）	症例	対照
心不全	7 ( 9.6%)	6 ( 8.3%)
虚血性心疾患	2 ( 2.7%)	2 ( 2.8%)
心筋症	2 ( 2.7%)	3 ( 4.2%)
肺性心	2 ( 2.7%)	0 ( 0%)
高血圧	1 ( 1.4%)	2 ( 2.8%)
弁膜症	0 ( 0%)	1 ( 1.4%)
動脈瘤	0 ( 0%)	1 ( 1.4%)
不整脈	0 ( 0%)	0 ( 0%)
無	61 (83.6%)	64 (88.9%)
計	73 ( 100%)	72 ( 100%)

表 6. 脳卒中の既往

脳卒中の既往（複数回答可）	症例	対照
脳梗塞	5 ( 6.8%)	4 ( 5.5%)
脳出血	0 ( 0%)	1 ( 1.4%)
クモ膜下出血	0 ( 0%)	0 ( 0%)
無	69 (93.2%)	68 (93.2%)
計	74 ( 100%)	73 ( 100%)

表 7. 腎疾患の既往

腎疾患の既往（複数回答可）	症例	対照
透析中	0 ( 0%)	0 ( 0%)
慢性腎不全	0 ( 0%)	2 ( 3.0%)
腎障害	2 ( 3.0%)	1 ( 1.5%)
腎細胞癌	2 ( 3.0%)	0 ( 0%)
ネフローゼ	0 ( 0%)	1 ( 1.5%)
腎結石	0 ( 0%)	1 ( 1.5%)
無	64 (97.0%)	61 (92.4%)
計	66 ( 100%)	66 ( 100%)

表 8. 肝機能障害の有無

肝機能障害の有無（複数回答可）	症例	対照
慢性肝炎	2 ( 2.7%)	1 ( 1.4%)
アルコール性肝炎	1 ( 1.3%)	1 ( 1.4%)
肝硬変	1 ( 1.3%)	0 ( 0%)
肝転移	1 ( 1.3%)	0 ( 0%)
低酸素性ショック肝	1 ( 1.3%)	0 ( 0%)
脂肪肝	0 ( 0%)	0 ( 0%)
無	69 (92.0%)	70 (97.2%)
計	75 (100%)	72 (100%)

つぎに表 9. に新型ワクチン接種による死亡の条件付き粗オッズ比の根拠を示す。表 10. 表 11. はそれぞれインデックス日が 2009 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに限定した表、2010 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに限定した表である。当初専門医の許可による優先接種がなされており、2009 年 12 月中旬まで新型ワクチンの供給が十分でなかったことから参考のため作成した表である。信頼区間は条件付きロジスティック回帰(Clogit)の正確法による。

表 9. 評価項目 結果

特発性間質性肺炎

	(ペア数)	対照	
		接種	非接種
症例	接種	13	10
	非接種	16	36
			計75

条件付きオッズ比=10/16=0.63 (Clogit 正確法による 95%CI 0.25-1.47 )

表 10. 2009 年 10 月 1 日-2009 年 12 月 31 日の結果

特発性間質性肺炎（12月まで）

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	3	2	
	非接種	6	25	
				計36

条件付きオッズ比=2/6=0.33（Clogit 正確法による 95%CI 0.03-1.86）

表 11. 2010 年 1 月 1 日-2010 年 3 月 31 日の結果

特発性間質性肺炎（1月から）

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	10	8	
	非接種	10	11	
				計39

条件付きオッズ比=8/10=0.80（Clogit 正確法による 95%CI 0.27-2.25）

季節性ワクチン、糖尿病の有無、癌の既往、全身状態不良、供給不足と新型ワクチン接種との関係を示すクロス表集計結果をつぎに示す。

表 12. 季節性ワクチンとの関連

季節性ワクチンとの関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
季節性ワクチン	接種	9	5	
	非接種	28	23	
				計65

Fisher's exact test p 値=0.762

表 13. 糖尿病との関連

糖尿病との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
糖尿病との関連	有	3	3	
	無	36	27	
				計148

Fisher's exact test p 値=1.000

表 14. 癌の既往との関連

癌の既往との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
癌の既往	有	9	26	
	無	42	69	
				計146

カイ 2 乗検定 p=0.2258

表 15. 「全身状態不良・入院中・ステロイド使用中により新型ワクチン接種を控えた」との関連

全身状態不良との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
全身状態不良	有		23	
	無		75	
				計150

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

表 16. 「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」との関連

「供給が不足していた」との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
供給が不足	有		18	
	無		80	
				計150

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

評価項目である新型ワクチンの条件付き粗オッズ比と、各共変量による条件付き粗オッズ比を表 17. に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての条件付きロジスティック回帰の正確検定に基づくものである。

表 17. 新型ワクチン接種と各共変量の条件付き粗オッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)
新型ワクチン (75)	0.63 ( 0.25-1.47)
糖尿病 (73)	3.25 ( 1.43-8.31)
全身状態不良 (75)	7.50 (1.74-67.60)
季節性ワクチン (67)	0.33 ( 0.08-1.10)
癌の既往 (71)	2.13 ( 0.87-5.69)
供給不足 (75)	0.71 ( 0.18-2.61)

各共変量で調整した新型ワクチン接種の調整済み条件付きオッズ比を表 18. に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての正確な検定に基づくものである。

表 18. 調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比	モデル1	モデル2	モデル3	モデル4
新型ワクチン	1.00 (0.37-2.77)	0.47 (0.17-1.21)	0.72 (0.29-1.74)	1.01 (0.38-2.72)
季節性ワクチン	0.33 (0.10-1.09)			
糖尿病		3.74 (1.62-8.61)		
癌の既往			2.06 (0.09-4.79)	
全身状態不良				7.54 (1.63-34.94)
供給不足				

条件付き回帰によるオッズ比	モデル5	モデル6	モデル7	モデル8
新型ワクチン	0.56 (0.22-1.37)	0.71 (0.23-2.14)	0.75 (0.24-2.32)	1.17 ( 0.33-4.49)
季節性ワクチン		0.32 (0.09-1.14)	0.36 (0.09-1.34)	0.51 ( 0.13-1.99)
糖尿病		3.37 (1.40-8.09)	3.30 (1.37-7.95)	3.48 ( 1.35-9.01)
癌の既往			1.79 (0.72-4.47)	1.45 ( 0.55-3.79)
全身状態不良				7.32 (1.35-39.78)
供給不足	0.56 (0.17-1.87)			1.02 ( 0.24-4.33)

また、マッチングの条件を解き、「全身状態不良のため新型ワクチンを接種しなかった」層、季節性ワクチン接種の有無による層、癌の既往の有無による層、「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」層、で層別して新型ワクチン接種による死亡のオッズ比を算出した。これらで1を越えるものはなかった。

## <考察>

本研究は、日本呼吸器学会認定施設にかかる特発性間質性肺炎患者の2009年から2010年に渡る半年間の診療録に基づいている。解析からは、本研究の対象集団で新型ワクチンが死亡リスクを増加させているとはいえなかった。オッズ比の点推定値は様々な要因で調整を行っても1より小さくなっていった。ただし、強い交絡要因と考えられる全身状態不良で調整したときに死亡オッズ比が1.2程度となっていた。これに関しては慎重に考察する必要があると考えられる。

本研究のサンプリングでは重症度が十分に調整できていない可能性がある。重症度についてはサンプリングの開始前に実施したマッチングに加えて、季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の有無、癌の既往の有無、「全身状態不良のため接種を控えた」との回答、「供給が不足していたため接種を控えた」との回答、によって調整し、新型ワクチンの死亡オッズ比を算出した（表18）。

特発性間質性肺炎患者は重症あるいは疾患の活動性によって種々の量のステロイドを用いるため、糖尿病などの背景因子を種々の程度で有することになる。そこで糖尿病の有無により調整した結果、新型ワクチンの条件付きオッズ比は、0.47であった。

またその他の検討すべき因子として考えられる「全身状態不良のため接種を控えた」との回答は、新型ワクチンを接種していない群にのみ「全身状態不良のため接種を控えた」が有り、となる可能性があり、新型

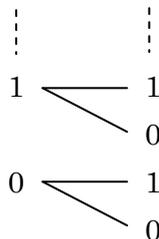
ワクチンを接種した群の患者には「全身状態不良のため接種を控えた」はすべて無し、となった。このことはつまり新型ワクチン接種群とその非接種群とを横断して「全身状態が不良か否か」を調査していないため、「全身状態不良のため接種を控えた」により調整した条件付きオッズ比は、それが大きくなる方向へバイアスをもつと考えられる。そのバイアスをもつと考えられるワクチンのオッズ比は1.01であり、有意差はなかった。最後に、糖尿病の有無、「全身状態不良のため接種を控えた」か否か、季節性ワクチン接種の有無、がんの既往の有無、「供給不足により摂取ができなかった」か否か、のすべてについて調整したモデルによる条件付きオッズ比を示した。この推定値は1.17であり、大きくなる方向へのバイアスが入っていると考えられる。

この「全身状態不良のため接種を控えた」との回答により調整した条件付きオッズ比が正のバイアスをもつことについて考察を加える。

$p_i$ を死亡する確率、 $i$ を患者のID、 $\beta_0$ を切片、 $x_{1i}$ を患者 $i$ が新型ワクチンを接種する/しないときに1/0となる共変量、 $\beta_1$ を推定すべき $x_{1i}$ の回帰係数、 $x_{2i}$ を「全身状態不良である」に、はいいいえと答えたときに1/0となる共変量、 $\beta_2$ をその推定すべき $x_{2i}$ の回帰係数とすれば、

新型ワクチン接種の有無に関わらず、「全身状態不良であった」か否かが調査されている場合のロジスティック回帰モデル式は：

$$\log\{p_i/(1-p_i)\} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 1})$$

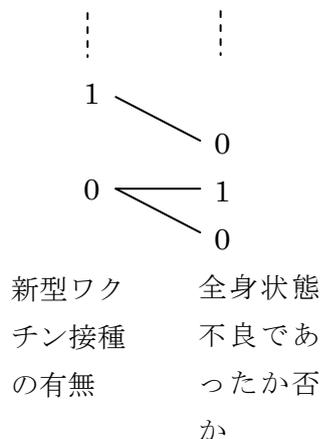


新型ワクチン接種の有無      全身状態不良であったか否か

ここで、 $x_{1i}$  が 1 と 0 である場合それぞれに、 $x_{2i}$  は 1 と 0 である可能性がある。ロジスティック回帰モデルでは、 $x_{1i}$  の値のいかんに関わらない  $x_{2i}$  の回帰係数  $\beta_2$  を推定する。また同時に  $\beta_1$  も推定する。この  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  の推定値はその値が大きいほど、共変量  $x_1$ 、 $x_2$  による死亡のオッズ比の推定値が大きくなる数である。

一方、「全身状態不良のため接種を控えた」かどうか、を質問するかたちで調査を行ったため、新型ワクチンを接種した患者で、その患者が「全身状態不良であった」かどうかは分からず、その場合  $x_{2i}$  がすべて 0、として記録されている。つまり、モデル式は同じだが、下のように  $x_{1i}$  が 1 のときには必ず  $x_{2i}$  が 0 を取るような場合である：

$$\log\{p_i/(1-p_i)\} = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 2})$$



本研究では、後者によって  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  を推定した結果の  $x_1$ 、 $x_2$  の効果、つまりそれに対応するオッズ比が、表 18. のモデル 4、およびモデル 8 に記されている。

本来あるべき形の (式 1) に比べ、この研究での調査の仕方による (式 2) による推定は、どのような結果を生むか、を考える。 $x_{1i}$  が 1 であるときに、 $x_{2i}$  は本来 1 または 0 を取るはずであるのに、強制的に 0、を付けられる場合である。今、「全身状態不良である」ときの方がそうでないときに比べ死亡リスクが高い、つまり  $\beta_2$  が正の値であると仮定することは自然である。そのとき、 $x_{2i}$  が本来 1 であるチャンスを (式 2) では一部失っているから、 $x_{2i}$  が 1 である場合に死亡リスクの効果の指標である  $\beta_2$  の値が (式 2) においては小さい方へバイアスされて推定される。左辺は (式 1)、(式 2) で共通であるから、 $\beta_1$  の推定値は (式 2) では (式 1) にくらべて大きい方へバイアスされて推定される。この結果、新型ワク

チン接種による死亡オッズ比も、大きい方へバイアスされて推定されることになる。つまり、表 18. における、モデル 4、モデル 8 の新型ワクチン接種による死亡オッズ比 1.01、1.17 は大きい方へバイアスされた数字と考えられる。

この「全身状態不良」により調整した新型ワクチン接種の死亡オッズ比が「正の方向へバイアスをもつ」ことの証明を試みる。

(証) D、E、B をそれぞれ死亡の有無、ワクチン曝露の有無、全身状態不良有無の確率変数とする。それぞれ有りするとき 1 となる二値確率変数とする。

全身状態不良有無で調整した曝露オッズ比は

$$\frac{\Pr(E = 1 | D = 1, B = b) / \Pr(E = 0 | D = 1, B = b)}{\Pr(E = 1 | D = 0, B = b) / \Pr(E = 0 | D = 0, B = b)}$$

であり、ベイズの定理より新型ワクチン接種による死亡の調整オッズ比は

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = b) / \Pr(D = 0 | E = 1, B = b)}{\Pr(D = 1 | E = 0, B = b) / \Pr(D = 0 | E = 0, B = b)}$$

となる。このオッズ比の分子は E=1 に関するものであるから B に関する情報は計算することができない。E=1 の群で B はすべて 0 として扱われる。よって、実際はオッズ比の分子を

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = 0) + \Pr(D = 1 | E = 1, B = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1, B = 0) + \Pr(D = 0 | E = 1, B = 1)} = \frac{\Pr(D = 1 | E = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1)}$$

と推定してしまうことになる。もし、B=0 に比べ B=1 で死亡の確率が高ければ

$$\frac{\Pr(D = 1 | E = 1, B = 0)}{\Pr(D = 0 | E = 1, B = 0)} < \frac{\Pr(D = 1 | E = 1)}{\Pr(D = 0 | E = 1)}$$

である。ここで、左辺は本来推定したいオッズ、右辺は実際に推定しているオッズである。したがって、本研究の全身状態不良有無で調整した死亡のオッズ比は正の方向にバイアスが入ったものであることがわかる。□

新型ワクチン非接種者についてのみ「全身状態不良であった」という回答が得られ、接種者については共変量「全身状態不良」がすべて「0」と設定されることによりそれにより調整された新型ワクチンの条件付きオッズ比がバイアスをもつ、との考察を検証するため、シミュレーションスタディを行った。

シミュレーションの設定は、新型ワクチンの接種者が、確率  $p$  ( $p=0.1, 0.2, \dots, 0.9$ ) で「全身状態不良」と回答している、と実データを書き替え、そのデータを用いて表 18. モデル 8 により新型ワクチン接種による死亡の条件付きオッズ比を推定するものである。各  $p$  につき、100 回乱数によりデータを書き替え、そのたびに条件付きオ

ッズ比を推定した。乱数発生の種類はすべて異なる。各  $p$  ごとに、100 回の条件付きオッズ比を推定した結果の平均値とその標準誤差を計算したものを表 19 に記す。

この結果より、モデル 8 による新型ワクチンの条件付きオッズ比は正のバイアスをもっていると考えられる。なお、仮に接種群の「全身状態不良」の割合が非接種群のそれと同様であるとしたら、その値は表 15. より

$p=23 / (23+75)=0.23$  程度である。この研究において「接種しなかった理由」として「全身状態不良」が挙げられていることから、新型ワクチン接種群において、この「全身状態不良」である割合は、0.23 よりも小さいことが予想される。

表 19. バイアスについての検討：シミュレーションスタディ

条件付きオッズ比の推定： 各 $p$ 100 回のシミュレーション		
新型接種した患者が全身状態不良である確率 $p$	推定されたオッズ比の平均値	オッズ比の標準誤差
0	1.17	0
0.1	0.83	0.09
0.2	0.70	0.07
0.3	0.63	0.08
0.4	0.57	0.07
0.5	0.52	0.07
0.6	0.47	0.07
0.7	0.42	0.09
0.8	0.35	0.08
0.9	0.27	0.07

## 他研究との比較

### 米国の Vaccine Adverse Event

Reporting System(VAERS)によれば、2009年10月5日から同年11月20日までに米国で462万人が新型ワクチンを接種したが、そのなかで接種後の死亡報告は13例で、うち9例が重篤な基礎疾患をもつ患者のもので、1例は交通事故によるものであった<sup>7)</sup>。

中国のCDCに2010年3月21日までに集められた89.6万の市販後調査においては、接種後の突然死は10例報告されている。そのうち9名については心血管系や非代償性の肝硬変、脳卒中と脳ヘルニア、の既往症があったとされる<sup>8)</sup>。

中国の計12691人の3歳以上の健常者が対象の、プラセボを対照とした新型ワクチンの安全性と免疫獲得性を検討した研究においては、局所反応と全身性反応はみられたものの、死亡は報告されていない<sup>9)</sup>。

ハンガリーで行われたプライマリケア医にかかる患者を対象とした、新型ワクチン単独群と、新型ワクチンと季節性ワクチンとの組み合わせた群の、安全性と免疫獲得性を比較する1群176人のRCTにおいても、死亡症例はみられなかった<sup>10)</sup>。

## 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目には、サンプリングの問題がある。本研究の目的は、国内の特発性間質性肺炎患者に対する新型ワクチンの安全性を照らすことである。方法は、国内の呼吸器内科認定施設への郵送調査によっている。また、回

答施設は全郵送先の35.1%であり、回答するだけのシステムが存在する施設からの回答に限られていると考えられる。本研究では、特発性間質性肺炎患者を対象としているが、それは入院患者と外来患者の区別はつけず、かかりつけ医である当該施設の診療録への記載によっている。

2つ目には、症例群と対照群の重症度が均一でない可能性があげられる。特発性間質性肺炎には、重度の異なるその疾患の分類と重症度の指標は存在するが、それをマッチングすべき重症度の基準としてしまうと、各施設での患者集団サイズの小ささに由来してマッチングが困難になることや、施設でその重症度基準について診療録を遡ることが難しいと考え、単に特発性間質性肺炎の診断からの年単位の期間をマッチングすべき重症度として設けた。2つの群の糖尿病の既往の有無の頻度や「全身状態不良のため新型ワクチン接種を控えた」の頻度からも想像されるように、症例群は対照群にくらべ、本研究のマッチング後においても、特発性間質性肺炎の重症度は高いものと考えられる。一方で、この冬季シーズンにおいて死亡した患者を症例とおていることから、症例群の疾患の重症度が高いのは避けられない問題ともいえる。それでもなお、症例群と対照群のワクチン接種率から、ワクチンが死亡リスクを上げていないか、を検討する必要があるこの研究は開始された。この重症度が十分にマッチングされていない限界は、研究に必ず付随するものである。

3つ目には、患者の新型ワクチン接種の有無をかかりつけ施設で十分に把握できて

いないことがあるかもしれない。本研究は、かかりつけ施設の診療録を根拠にしている。本疾患の患者は、新型ワクチンの接種の判断を基本的にはその施設の主治医に委ねている。このシーズンの少なくとも前半、すなわち12月中旬までにおいては、新型ワクチンの基礎疾患による優先接種の対象者は、その基礎疾患を診る主治医の診断書がなければ新型ワクチンを接種して貰えなかったことを考えると、他の施設で接種している情報が漏れている可能性は少ない、と考えている。

4つ目には、ワクチンの安全性を検証する研究の困難さが挙げられる。本来安全であるべき、またそのようであると承認されたワクチンについて、副反応が接種されない群に比べて頻度が多い、ということを立て証するためには莫大なサンプル数を必要とするはずである。今日までにまとめられている治験のデータでは、新型ワクチンは季節性ワクチンと同程度安全であるとされている。現在までに報告されている新型ワクチンの副反応は季節性ワクチンと同様、接種部位の局所反応（疼痛、腫脹、発赤ほか）と全身性反応（発熱、頭痛、筋肉痛または関節痛ほか）である。たとえ大規模の治験を行ったとしても、何億人かにワクチンを接種する場合にしか認められないような稀に起こる事象を突き止めることはできない<sup>11)</sup>と報告されている。

## 結論

呼吸器内科認定施設の特発性間質性肺炎患者診療録に基づく本研究では、新型イン

フルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

## 謝辞

本研究にあたり、貴重な患者情報を提供くださいました、呼吸器学会認定施設の先生方に厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

## 参考文献

- 1) WHO. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249–57.
- 2) Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 521–24.
- 3) Saito H, Endo M, Takase S, Itahara K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol.* 1980 Sep;37(9):564-6.
- 4) Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. *Clin Immunol.* 2003 May;107(2):116-21.
- 5) <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm#whatare>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 7) Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines — United States,

October 1– November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 1351–1356.

- 8) Liang XF, Li L, Liu DW. et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med*. 2011 Feb 17;364(7):638-47.
- 9) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ. et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):56-66.
- 10) Vajo Z, Tamas F, Sinka L. et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):49-55.
- 11) WHO. Global Alert and Response (GAR). Pandemic influenza vaccines: current status. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 11

<研究発表>

なし

<知的財産権への出願・登録状況>

なし

**A 型インフルエンザ HA ワクチン H1N1 株：  
新型インフルエンザワクチン接種と COPD 患者の死亡に関する  
症例対照研究**

研究協力者	横道洋司	(山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)
	横山徹爾	(国立保健医療科学院生涯健康研究部部长)
	栗原慎太郎	(長崎大学病院感染制御教育センター助教)
	井上永介	(北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学)助教)
研究分担者	河野茂	(国立大学法人長崎大学理事 長崎大学病院病院長)
	多屋馨子	(国立感染症研究所感染症情報センター第三室室長)
研究代表者	山縣然太朗	(山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部社会医学講座助教)

**【背景】**

2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ(H1N1)2009(以下、新型インフルエンザ)に対する初めてのA型インフルエンザHAワクチンH1N1株(以下、新型ワクチン)の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の新型ワクチン接種後の死亡が131例報告された。新型ワクチンの副反応により死亡したか、基礎疾患を重篤化させたか、もとの基礎疾患による死亡か、については意見の一致をみていない。これを明らかにするために、本研究は実施された。

**【方法】**

18歳以上のHOTを導入されているCOPD患者について、新型ワクチンを曝露、2009年10月1日から2010年3月31日の死亡患者を症例、その間の生存患者を対照とする症例対照研究を行った。国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付した。

**【結果】**

110施設より回答が得られ、マッチされている36の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照両群のHOT導入からの期間の平均は、1.80(SD 2.06)年、両群の男性は32/36(88.9%)、症例群の年齢平均は76.64(SD 8.56)歳、対照群の年齢平均は76.92(SD 8.32)歳であった。症例の死亡原因は肺炎(14/36 38.9%)、次いでCOPDの増悪(9/36 25.0%)が多かった。新型ワクチン曝露による当該冬シーズンの粗死亡オッズ比は0.33(CI: 0.06-1.34)、共変量で調整したオッズ比は0.89(CI: 0.13-6.25)であった。

**【結論】**

呼吸器内科認定施設のCOPD患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

## <背景>

2009年4月にメキシコとアメリカで同定されたインフルエンザ（H1N1）2009 ウイルスは、その後世界に拡大し、WHOが2009年6月11日に phase 6 のパンデミックとして警報を発令するに至った<sup>1)</sup>。ワクチン接種はインフルエンザの重症化を阻止する有力な方法であり、またそれによりインフルエンザの罹患率と死亡率は減少させられる。現在使われている季節性インフルエンザワクチン以下、季節性ワクチン）は新型インフルエンザウイルスについて予防効果は期待されず<sup>2)</sup>、それゆえ有効で安全な新型ワクチンの開発は喫緊の課題であった。

季節性ワクチン（の副反応として、急性散在性脳脊髄炎やギランバレー症候群が起こる可能性が指摘されているが<sup>3,4,5)</sup>、副反応としての死亡は存在したとしても極めてまれであるとされる<sup>5)</sup>。2009年9月以降日本において拡大したインフルエンザ

（H1N1）2009 に対する初めての新型インフルエンザワクチン（以下、新型ワクチン）の接種事業後の症例報告として、全身状態に関わる基礎疾患をもつ者の接種後の死亡例が131例報告された（2009年10月19日-2010年3月8日）<sup>6)</sup>。これらはいずれも、新型ワクチンの副反応による死亡であると確認されていない。これについて専門家により議論がなされたが、このような患者の死亡が新型ワクチンの副反応により増加させたか、または新型ワクチンの接種が基礎疾患を増悪させ、死亡を増加させたか、もとの基礎疾患による死亡であったか、については意見の一致をみていない。

これらを明らかにするためには、同じ基礎疾患をもつ患者で死亡例と生存例とでワクチンの接種率が異なるか、を検討する方法がある。死亡例と生存例でワクチン接種率が異なる場合、ワクチン接種と死亡との関連が示される。そこで、新型ワクチン接種後の患者の死亡リスクの増減について、症例対照研究により検討することとした。

## <方法>

筆者らは、日本国内310の日本呼吸器学会認定施設に調査票を送付することにより症例対照研究を行った。期間は2009年10月1日から2010年3月31日までの診療録に基づき、在宅酸素療法（以下、HOT）が導入されているCOPDの患者を対象とした。なお、日本において新型ワクチンの接種は2009年10月以降に初めて行われた。

## 研究デザイン

HOTが導入されているCOPD患者の死亡を症例とし、生存を対照とし、性・年齢・重症度でマッチさせた症例対照研究である。

## 症例の定義と対照の採取

対象は調査の基準となる日（インデックス日）において18歳以上の者である。がん（癌腫および肉腫）の既往のある者、肺性心または肺高血圧を合併している者は除かれた。症例（Case）は、COPDの診断がなされているHOT導入患者で、2009年10月1日から2010年3月31日までのあいだに死亡した患者である。症例の死亡日をマッチングの基準となるインデックス日とした。対照（Control）はインデックス日にお

いて、同一施設内の COPD の診断がなされている HOT 導入患者で、性、年齢（症例と±3歳）、HOT が導入されてからの期間（年）で症例とマッチさせた生存患者である。1人の症例に対して、1人の対照を選択した。同一施設内でマッチするべき対照が複数人いる場合は、アルファベット表記による姓・名の順で辞書式に優先する患者を対照とした。

### ワクチンの接種情報

ワクチン接種の情報については、主治医より当該患者のインデックス日以前の診療録から得た。

### 目標症例数及び設定根拠

標本数は、症例・対照を1ペアとして2373ペア程度である。根拠は、有意水準0.025、検出力0.8、症例と対照は1:1マッチングとし、事前に呼吸器内科施設で実施した新型インフルエンザワクチンの患者への接種率から症例・対照とも患者の新型インフルエンザワクチンへの曝露率を0.6とし、対照のオッズに対する症例のオッズの比が1.05以上であることを帰無仮説としたマッチングに基づくオッズ比についての非劣性の検定による。本研究では研究前に症例・対照合わせて最大で数百例の標本数が見積もられており、2373ペアには達しないことが予想される。本研究では新型インフルエンザワクチン曝露に対する死亡のオッズ比の点推定を目指す。

### 共変量

アウトカムである死亡についてのリスク要因として診療録から以下の項目が同定さ

れた。すなわち、心臓疾患の既往（心不全・虚血性心疾患・不整脈・弁膜症・心筋症・その他）、脳卒中の既往（脳梗塞・くも膜下出血・脳出血・その他）、腎疾患の既往（透析中・腎疾患・腎機能障害・その他）、肝機能障害能（慢性肝炎・アルコール性肝機能障害・脂肪肝・その他）、糖尿病の有無、喫煙の有無である。また、新型ワクチンを接種している場合は接種日、新型ワクチンを接種していない場合には接種していない理由（供給の不足・患者の全身状態・本人または家族の拒否・その他）、季節性ワクチン接種の有無とその接種日、である。これらはすべてインデックス日までの記録に基づく。また、調査の期間のインフルエンザの罹患も調査した。

### 解析

新型ワクチン接種の非接種に対する死亡のオッズ比を推定し、その95%信頼区間を計算するのに条件付きロジスティック回帰を用いた。つぎに合併症や接種しなかった理由と新型ワクチン接種との関連を検討し、それらによる条件付きオッズ比の推定と、それらで調整した解析を行った。新型ワクチン曝露による条件付きオッズ比の推定はすべて正確検定による。また、新型ワクチン接種からインデックス日までの期間を比較した。

すべての解析は統計ソフトウェアであるSAS v9.2. (Cary, NC, USA)により行った。研究プロトコルは山梨大学医学部倫理委員会に承認された。

## <結果>

110施設より回答が得られ、マッチされている36の症例と対照患者が解析対象となった。症例と対照についての特徴は、表1に示した。

表1. インデックス日における症例と対照の特性

	症例	対照
男性/総数	32 / 36 (88.9%)	
年齢(歳)	76.64 (SD 8.56)	76.92 (SD 8.32)
HOT導入からの期間(年)	1.80 (SD 2.06)	1.81 (SD 2.14)
新型ワクチン接種	17 / 36 (47.2%)	23 / 36 (63.9%)
季節性ワクチン接種	5 / 32 (15.6%)	9 / 33 (27.3%)
インフルエンザの罹患	0 / 32 ( 0%)	0 / 33 ( 0%)
糖尿病の既往	2 / 34 ( 5.9%)	4 / 35 (11.4%)
喫煙中	1 / 34 ( 2.9%)	1 / 35 ( 2.9%)

症例の死亡原因を表2に示す。原死因は、肺炎の増悪、COPDの増悪の順に多かった。

表2. 症例の死亡原因

症例の死因	
肺炎	14 (38.9%)
COPD	9 (25.0%)
心不全	4 (11.1%)
肺癌	2 ( 5.6%)
急性心筋梗塞	1 ( 2.8%)
動脈瘤破裂	1 ( 2.8%)
敗血症	1 ( 2.8%)
腎不全	1 ( 2.8%)
不明	3 ( 8.3%)
計	36 (100%)

表3は症例、対照の新型インフルエンザワクチンを接種しなかった理由である。症例群で、新型ワクチンを接種しなかった理由として、「入院中または全身状態不良」が最も多かった。「供給が不足していた」ことにより新型ワクチンを接種しなかった、とした患者も同様に対照群よりも症例群に多かった。

表 3. 新型インフルエンザワクチンを接種しなかった理由

接種しなかった理由（重複なし）	症例	対照
供給が不足していた	5 (26.3%)	1 (11.1%)
入院中・全身状態不良	4 (21.1%)	0 (0%)
ステロイド使用中	0 (0%)	1 (11.1%)
本人希望	5 (26.3%)	6 (66.7%)
不明・他院通院中	5 (26.3%)	1 (11.1%)
計	19 (100%)	9 (100%)

ほか、症例群、対照群の既往歴を表 4 から表 7 に記す。

表 4. 心疾患の既往

心疾患の既往（複数回答可）	症例	対照
心不全	3 (9.4%)	5 (14.3%)
虚血性心疾患	2 (6.3%)	1 (2.9%)
心筋症	2 (6.3%)	0 (0%)
不整脈	1 (3.1%)	0 (0%)
動脈瘤	1 (3.1%)	0 (0%)
無	23 (71.9%)	29 (82.9%)
計	33 (100%)	35 (100%)

表 5. 脳卒中の既往

脳卒中の既往（複数回答可）	症例	対照
脳梗塞	1 (2.9%)	2 (5.6%)
脳出血	0 (0%)	0 (0%)
クモ膜下出血	0 (0%)	0 (0%)
無	33 (97.1%)	34 (94.4%)
計	34 (100%)	36 (100%)

表 6. 腎疾患の既往

腎疾患の既往（複数回答可）	症例	対照
透析中	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性腎不全	1 (2.9%)	1 (2.9%)
腎障害	1 (2.9%)	0 (0%)
DM性腎	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性糸球体腎炎	0 (0%)	1 (2.9%)
腎結石	0 (0%)	1 (2.9%)
無	31 (88.6%)	32 (91.4%)
計	35 (100%)	35 (100%)

表 7. 肝機能障害の有無

肝機能障害の有無（複数回答可）	症例	対照
肝膿瘍	1 (2.9%)	0 (0%)
薬剤性肝炎	1 (2.9%)	0 (0%)
慢性肝炎	0 (0%)	1 (2.8%)
無	33 (94.3%)	35 (97.2%)
計	35 (100%)	36 (100%)

次に表 8. に新型ワクチン接種による死亡の条件付き粗オッズ比の根拠を示す。表 9. 表 10. はそれぞれインデックス日が 2009 年 10 月 1 日から 12 月 31 日までに限定した表、2010 年 1 月 1 日から 3 月 31 日までに限定した表である。当初専門医の許可による優先接種がなされており、2009 年 12 月中旬まで新型ワクチンの供給が十分でなかったことから参考のため作成した表である。信頼区間は条件付きロジスティック回帰(Clogit)の正確法による。

表 8. 評価項目 結果

COPD		対照	
(ペア数)		接種	非接種
症例	接種	14	3
	非接種	9	10
			計 36

条件付きオッズ比=3/9=0.33 (Clogit 正確法による 95%CI 0.06-1.34)

表 9. 2009 年 10 月 1 日-2009 年 12 月 31 日の結果

COPD (12月まで)

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	6	2	
	非接種	4	6	
				計18

条件付きオッズ比=2/4=0.50 (Clogit 正確法による 95%CI 0.05-3.49)

表 10. 2010 年 1 月 1 日-2010 年 3 月 31 日の結果

COPD (1月まで)

	(ペア数)	対照		
		接種	非接種	
症例	接種	8	1	
	非接種	5	4	
				計18

条件付きオッズ比=1/5=0.20 (Clogit 正確法による 95%CI 0.00-1.79)

季節性ワクチン、糖尿病の有無、癌の既往、全身状態不良、供給不足と新型ワクチン接種との関係を示すクロス表集計結果を次に示す。

表 11. 季節性ワクチンとの関連

季節性ワクチンとの関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
季節性ワクチン	接種	23	5	
	非接種	28	9	
				計65

カイ 2 乗検定 p=0.5300

表 12. 糖尿病との関連

糖尿病との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
糖尿病	有	23	29	
	無	29	67	
				計69

カイ 2 乗検定  $p=0.7359$

表 13. 「全身状態不良により新型ワクチン接種を控えた」との関連

全身状態不良との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
全身状態不良	有		5	
	無		27	
				計72

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

表 14. 「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」との関連

供給不足との関連		新型ワクチン		
		接種	非接種	
供給が不足	有		7	
	無		25	
				計72

この新型ワクチンを接種しなかった理由については、非接種者についてしか質問されていない。したがってカイ 2 乗検定はしない。

新型ワクチンの条件付き粗オッズ比と、各共変量による条件付き粗オッズ比を表 15 に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての条件付きロジスティック回帰の正確検定に基づくものである。「全身状態不良のため接種を控えた」による条件付きオッズ比、「供給が不足していたため接種を控えた」による条件付きオッズ比はサンプルサイズの小ささから推定できなかった。各共変量で調整した新型ワクチン接種の調整済み条件付きオッズ比を同表 15 に示す。信頼区間は新型ワクチン接種の有無についての正確な検定に基づくものである。

表 15. 新型ワクチン接種と各共変量の条件付き粗オッズ比、調整した新型ワクチンの条件付きオッズ比

条件付き回帰によるオッズ比 (ペア数)	粗オッズ比 (95% CI)	モデル1	モデル2	モデル3
新型ワクチン (36)	0.33 (0.06-1.34)	0.43 (0.07-1.81)	0.31 (0.05-1.26)	0.89 (0.13-6.25)
季節性ワクチン (32)	0.43 (0.07-1.88)	0.47 (0.11-1.95)		0.80 (0.17-3.78)
糖尿病 (33)	0.50 (0.05-3.49)		0.36 (0.06-2.37)	1.69 (0.11-25.35)

また、マッチングの条件を解き、季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の無い者による層、「全身状態不良のため新型ワクチンの摂取を控えた」とは回答していない層、「供給が不足していたため新型ワクチンを接種しなかった」とは回答していない層、で層別して新型ワクチン接種による死亡のオッズ比を算出した。これらで 1 を越えるものはなかった。

#### <考察>

本研究は、日本呼吸器学会認定施設にかかる HOT が導入されている COPD 患者の 2009 年から 2010 年に渡る半年間の診療録に基づいている。有意ではないものの、新型インフルエンザワクチンはこの患者群で死亡リスクを増加していない。

季節性ワクチン接種の有無、糖尿病の有無、によって調整した、新型ワクチンの条

件付き死亡オッズ比についても、それらは有意ではないものの、1 を超えなかった (表 15)。

#### 他研究との比較

米国の Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) によれば、2009 年 10 月 5 日から同年 11 月 20 日までに米国で 462 万人が新型ワクチンを接種したが、

そのなかで接種後の死亡報告は13例で、うち9例が重篤な基礎疾患をもつ患者のもので、1例は交通事故によるものであった<sup>7)</sup>。

中国のCDCに2010年3月21日までに集められた89.6万の市販後調査においては、接種後の突然死は10例報告されている。そのうち9名については心血管系や非代償性の肝硬変、脳卒中と脳ヘルニア、の既往症があったとされる<sup>8)</sup>。

中国の計12691人の3歳以上の健常者が対象の、プラセボを対照とした新型ワクチンの安全性と免疫獲得性を検討した研究においては、局所反応と全身性反応はみられたものの、死亡は報告されていない<sup>9)</sup>。

ハンガリーで行われたプライマリケア医にかかる患者を対象とした、新型ワクチン単独群と、新型ワクチンと季節性ワクチンとの組み合わせた群の、安全性と免疫獲得性を比較する1群176人のRCTにおいても、死亡症例はみられなかった<sup>10)</sup>。

## 研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目には、サンプリングの問題がある。本研究の目的は、国内のHOTが導入されているCOPD患者に対する新型ワクチンの安全性を照らすことである。方法は、国内の呼吸器内科認定施設への郵送調査によっている。また、回答施設は全郵送先の35.1%であり、回答するだけのシステムが存在する施設からの回答に限られていると考えられる。本研究では、HOTを導入されているCOPD患者を対象としている。それは入院患者と外来患者の区別はつけず、かかりつけ医である当該施設の診療録への記載によっている。

2つ目には、症例群と対照群の重症度が均一でない可能性があげられる。GOLDのCOPDの病期分類では、本研究の対象患者であるHOT導入者はほぼすべてIV期に分類される。ただしその他の重症度の指標についてすべてマッチングすることは、各施設での患者集団サイズの小ささに由来してマッチングが困難になると考えられ、HOT導入からの年単位の期間をマッチングすべき重症度として設けた。2つの群の「全身状態不良のため新型ワクチン接種を控えた」の頻度からも想像されるように、症例群は対照群に比べ、本研究のマッチング後においても、患者の重症度は高い可能性がある。一方で、この冬季シーズンにおいて死亡した患者を症例とおていることから、症例群の疾患の重症度が高いのは避けられない問題ともいえる。それでもなお、症例群と対照群のワクチン接種率から、ワクチンが死亡リスクを上げていないか、を検討する必要がありこの研究は開始された。この重症度が十分にマッチングされていない限界は、研究に必ず付随するものである。

3つ目には、患者の新型ワクチン接種の有無をかかりつけ施設で十分に把握できていないことがあるかもしれない。本研究は、かかりつけ施設の診療録を根拠にしている。本疾患の患者は、新型ワクチンの接種の判断を基本的にはその施設の主治医に委ねている。このシーズンの少なくとも前半、すなわち12月中旬までにおいては、新型ワクチンの基礎疾患による優先接種の対象者は、その基礎疾患を診る主治医の診断書がなければ新型ワクチンを接種して貰えなかったことを考えると、他の施設で接種している

情報が漏れている可能性は少ないものと考えている。

4つ目には、ワクチンの安全性を検証する研究の困難さが挙げられる。本来安全であるべき、またそのようであると承認されたワクチンについて、副反応が接種されない群に比べて頻度が多い、ということを立証するためには莫大なサンプル数を必要とするはずである。今日までにまとめられている治験のデータでは、新型ワクチンは季節性ワクチンと同程度安全であるとされている。現在までに報告されている新型ワクチンの副反応は季節性ワクチンと同様、接種部位の局所反応（疼痛、腫脹、発赤ほか）と全身性反応（発熱、頭痛、筋肉痛または関節痛ほか）である。たとえ大規模の治験を行ったとしても、何億人かにワクチンを接種する場合にしか認められないような稀に起こる事象を突き止めることはできない<sup>1)</sup>と報告されている。

## 結論

呼吸器内科認定施設の HOT 導入後の COPD 患者診療録に基づく本研究では、新型インフルエンザワクチンがその患者の死亡リスクを上昇させているとはいえない。

## 謝辞

本研究にあたり、貴重な患者情報を提供くださいました、呼吸器学会認定施設の先生方に厚く御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

## 参考文献

1) WHO. New influenza A (H1N1) virus:

global epidemiological situation, June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 249–57.

- 2) Katz J, Hancock K, Veguilla V, et al. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 521–24.
- 3) Saito H, Endo M, Takase S, Itahara K. Acute disseminated encephalomyelitis after influenza vaccination. *Arch Neurol.* 1980 Sep;37(9):564-6.
- 4) Geier MR, Geier DA, Zahalsky AC. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome small star, filled. *Clin Immunol.* 2003 May;107(2):116-21.
- 5) <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/flushot.htm#whatare>
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0312-12e.pdf>
- 7) Safety of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccines — United States, October 1– November 24, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58: 1351–1356.
- 8) Liang XF, Li L, Liu DW. et al. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med.* 2011 Feb 17;364(7):638-47.
- 9) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ. et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010 Jan 2;375(9708):56-66.

- 10) Vajo Z, Tamas F, Sinka L. et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2010 Jan 2;375(9708):49-55.
- 11) WHO. Global Alert and Response (GAR). Pandemic influenza vaccines: current status. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 11

<研究発表>

なし

<知的財産権への出願・登録状況>

なし

## <Appendix>

### (1) 条件付きロジスティック回帰モデル

マッチングを伴う症例対照研究では、マッチング項目を層とした層別解析を行う。この際に条件付きロジスティック回帰モデルにより条件付きオッズ比は計算できる。

当該文章中の論旨から離れるため、Ⅲ. 研究 1 本文 (式 1)、(式 2) には記載しなかったが、マッチングを行った症例対照研究においては、マッチング因子 (ここでは「性」「年齢」「疾病の重症度」の 3 次元) を 1 次元の層と考えたときに、 $\gamma_k$  を  $k$  番目の層に入ることを表す層化パラメータ、 $\beta_1, \beta_2, \dots$  を条件付きオッズ比を推定したい共変量のロジスティック回帰係数、 $x_{1i}, x_{2i}, x_{3i}, \dots$  ( $x_{1i}$  は患者  $i$  の「新型ワクチン接種の有無」を表し、 $x_{2i}, x_{3i}, \dots$  は例えば患者  $i$  の「糖尿病の有無」等の調整するための共変量である) を第  $k$  層  $i$  番目の患者の共変量  $x_1, x_2, x_3, \dots$  の実現値とする。 $p_{ki}$  を第  $k$  層  $i$  番目の患者がこの研究で死亡、すなわち症例対照研究の「症例」になる確率とすれば、条件付きオッズ比は、以下のようなロジスティック回帰分析により計算される：

$$\log\{p_{ki}/(1-p_{ki})\} = \gamma_k + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots \quad (\text{式 3})$$

この回帰の結果、例えば  $\beta_1$  の推定値  $\hat{\beta}_1$  が算出されたとして、共変量  $x_1$  が 1 単位大きくなることによる共変量  $x_1$  の条件付きオッズ比は  $\exp(\beta_1)$  となる。

ここで層化パラメータ  $\gamma_k$  は、「性」「年齢」「疾病の重症度」といった交絡を制御するためにマッチングを行う症例対照研究で導入される、その推定値に興味のないパラメータである。マッチングを行う症例対照研究において、たとえ集めた標本数が多くとも、それにともないこの層別化パラメータ  $\gamma_k$  の数が増加することになり、条件付きロジスティック回帰分析ではなく通常のロジスティック回帰分析を行うと、オッズ比の推定値は容易にバイアスをもつ結果となることが示されている。

## (2)条件付きロジスティック回帰分析における正確法

稀な疾患を研究する場合には、標本数が小さく、マッチングのプロファイルごとに標本数が極端に異なる状況となることが少なくない。この場合、興味のある共変量の条件付きオッズ比の推定値が大きくバイアスをもつため、並べ替え検定の考えを使った、正確法と呼ばれる方法がより適切な解析方法となる。

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金  
厚生労働科学特別研究事業

「新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究」

平成 22 年度 研究報告書

発行日 平成 23 (2011) 年 5 月

編集・発行 山縣然太朗 (山梨大学大学院医学工学総合研究部・医学部社会医学講座)  
「新型インフルエンザワクチンの安全性に関する疫学研究」班

研究代表者 山縣然太朗  
〒409-3821 山梨県中央市下河東 1110  
山梨大学大学院医学工学総合研究部・医学部社会医学講座  
TEL: 055-273-9566 FAX: 055-273-7882  
E-Mail: zenymgt@yamanashi.ac.jp

印刷 株式会社 内田印刷  
〒400-0032 山梨県甲府市中央二丁目 10-18  
TEL: 055-233-0188 FAX: 055-233-0180