

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293152

研究課題名(和文) 生後6ヵ月未満児のインフルエンザ予防に関する疫学調査

研究課題名(英文) Analytic epidemiology about protection against influenza among infants under 6 months of age

研究代表者

大藤 さとこ (OHFUJI, Satoko)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：70433290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,800,000円

研究成果の概要(和文)：生後6ヵ月未満児のインフルエンザ予防に対する母親のワクチン接種の効果を検討するため、シーズン前に出生した児4,068人を対象にコホート研究を実施した。シーズン中、85人(2%)がインフルエンザの診断を受け、うち19人(0.5%)が入院した。児のインフルエンザに対する母親のワクチン接種の有効性は、妊娠中の接種で60%、出産後の接種で48%であった。母親のワクチン接種は児のインフルエンザ入院に対しても予防効果を認めた(有効性70%)、入院例が少なく有意差を検出するには至らなかった。出生児のインフルエンザを予防するため、児の母親に対するワクチン接種(特に妊娠中の接種)が重要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To examine the effectiveness of maternal influenza vaccination on preventing influenza in infants under 6 months of age, we conducted a cohort study among 4,068 infants born before 2013/14 influenza season in Osaka. During 2013/14 season, a total of 85 infants (2%) were diagnosed with influenza and 19 infants (0.5%) were hospitalized with influenza. Maternal influenza vaccination (especially prenatal vaccination) revealed to have a decreasing effect on infants' influenza. Vaccine effectiveness of prenatal vaccination was 60% (95% confidence interval: 13%-82%), whereas that of postpartum vaccination was 48% (-41-81%). Although maternal influenza vaccination was also associated with decreasing infants' influenza-related hospitalization, vaccine effectiveness (70%) could not reach to the statistically significance due to limited number of hospitalized cases. Present findings indicated that pregnant women should receive influenza vaccination in order to protect their infants.

研究分野：疫学・公衆衛生学

キーワード：感染症 インフルエンザ 乳児 疫学 ワクチン有効性

1. 研究開始当初の背景

生後6ヵ月未満児はインフルエンザ重症化のハイリスク集団であるが、インフルエンザワクチンを接種することができない。そこで、欧米では、当該年齢層の乳児を世話する者(特に妊婦)へのワクチン接種を積極的に推奨している<sup>1)</sup>。また、世界保健機構は、2012年11月に、季節性インフルエンザワクチンの優先接種対象の第一位に「妊婦」を位置付けるよう推奨するというposition paperを示した。その理由として「妊婦のインフルエンザ予防」に関する直接的効果のみならず、「出生児のインフルエンザ予防」に対する副次的効果を期待したと記載されている<sup>2)</sup>。

しかし、「生後6ヵ月未満児のインフルエンザ」に対する「妊婦のワクチン接種」の効果を示した研究は非常に少ない。また、統計学的に有意なワクチン有効性を示した報告がある一方で<sup>3,4)</sup>、ワクチン有効性を検出しえなかった報告もあり<sup>5,6)</sup>、結果は一貫していない。また、「生後6ヵ月未満児のインフルエンザ」に直接関与するのは「移行したインフルエンザ抗体」であると考えられている。

2. 研究の目的

本研究では、前向きコホート研究の手法により「母親のワクチン接種」と「生後6ヵ月未満児のインフルエンザ・入院」との関連を検討することを主な目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象者

対象候補の母親として2013/14シーズン開始前(2013年10月~12月)に大阪の産科医療機関に通院していた妊婦を同定した。妊婦は本研究内容等について文書による説明を受け、同意した後、登録時の質問票に回答した。このうち、本研究では2013年10月~12月の期間に出生した児4,068人を対象とした。

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。

(2) 情報収集

登録時に実施した質問票調査では、対象児の母親の特性(年齢、基礎疾患、妊娠中の喫煙・飲酒状況、2013/14シーズンのワクチン接種状況など)に関する情報を収集した。

また、追跡調査として、2013/14シーズン終了後(2014年5月以降)に2回目の質問票調査を行なった。調査項目は、出生日、出生児体重、出生児の通園状況、出生児のインフルエンザ診断、出生児の入院(入院時期、入院時病名、入院先の病院名)、登録時以降に実施した対象児の母親のワクチン接種、対象児の母親のインフルエンザ診断、などである。この追跡調査において、インフルエンザで入院したと回答した児については、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、病名、検査所見などである。

さらに、母親の妊娠経過について情報を得るため、産科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、出産日、在胎週数、出生児体重、先天奇形の有無、過去の分娩歴(回数、出産日、在胎週数)などである。

(3) 解析

主要曝露変数である「母親のワクチン接種」については、「未接種・接種」の2カテゴリーでの検討に加えて、「未接種・妊娠中に接種・出産後に接種」の3カテゴリーに分けた検討も行なった。

結果指標は、「児のインフルエンザ診断」または「児のインフルエンザ診断による入院」とした。

調整変数は、収集項目のうち、「母親のワクチン接種」と関連する因子、「児のインフルエンザ診断」と関連する因子、および過去の研究から「児のインフルエンザ診断」との関連が疑われている因子とし、以下の10変数を選択した：母親の年齢、基礎疾患、妊娠中の喫煙、飲酒、2013/14シーズンのインフルエンザ罹患、児の出生月、出生児体重、先天奇形、年上の兄弟数、通園状況。なお、「母親の年齢」は、25歳未満、25-29歳、30-34歳、35-39歳、40歳以上の5カテゴリーに分類した。また、母親の基礎疾患は、過去の文献から、以下に該当する状態を含めた：慢性の呼吸器疾患(喘息を含む)、心血管疾患、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)、肥満(BMI 25.0kg/m<sup>2</sup>)<sup>1)</sup>。年上の兄弟数は、医師用調査票から収集した「過去の分娩回数」の情報

表1. 対象児と母親の特性

特性	n (%)
<b>母親の特性</b>	
年齢(歳)	平均値(標準偏差) 32.1 ( 4.9 ) 中央値(範囲) 32.0 ( 17-49 )
基礎疾患	あり 898 ( 22 )
妊娠中の喫煙	あり 107 ( 3 ) 不明 235
妊娠中の飲酒	あり 27 ( 1 ) 不明 235
2013/14シーズンのインフルエンザワクチン	未接種 2485 ( 61 ) 接種 1583 ( 39 )
ワクチン接種時期	妊娠中 1119 ( 27 ) 出産後 464 ( 11 )
2013/14シーズンのインフルエンザ罹患	あり 172 ( 4 )
<b>児の特性</b>	
出生月	10月 1021 ( 25 ) 11月 1456 ( 36 ) 12月 1591 ( 39 )
在胎週数(週)	平均値(標準偏差) 39.3 ( 1.6 ) 中央値(範囲) 39.6 ( 23.1-42.4 ) 22-36 215 ( 5 ) 37-41 3834 ( 94 ) 42+ 19 ( 1 )
出生児体重(g)	平均値(標準偏差) 3009 ( 431 ) 中央値(範囲) 3022 ( 428-4716 ) <2500 374 ( 9 ) 2500+ 3690 ( 91 ) 不明 4
先天奇形	あり 173 ( 4 )
年上の兄弟数	0 1922 ( 52 ) 1 1227 ( 33 ) 2+ 516 ( 14 ) 不明 403
通園	あり 292 ( 7 ) 不明 8

を使用した。

解析には、ロジスティック回帰モデルを用いて、各結果指標に対する「母親のワクチン接種」のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95% CI) を算出した。また、適宜、2 検定や Wilcoxon の順位和検定、Kruskal-Wallis 検定を使用した。総ての解析は、両側検定とし、SAS version 9.3 を用いて行なった。

#### 4. 研究成果

##### (1) 対象児の特性 (表 1)

母親の年齢の中央値は 32 歳、基礎疾患を有した母親は 22% を占めた。妊娠中に喫煙習慣があった者は 3%、飲酒習慣があった者は 1% であった。2013/14 シーズンにインフルエンザワクチン接種を受けた母親は 39% であり、うち 27% は妊娠中に接種を受けていた。在胎週数 37 週未満の早産で出生した児は 5%、低出生体重児は 9%、先天奇形を有した児は 4% であった。約半数が年上の兄弟を有しており、2013/14 シーズン中に保育所への通園を始めた児は 7% を占めた。

##### (2) 母親のワクチン接種と関連する要因 (表 2)

ワクチン未接種の母親は、年齢が低く、妊娠中に喫煙歴を有した者が多かった。また、児の出生月は、母親のワクチン接種時期 (妊娠中に接種または出産後に接種) に影響していた。ワクチン未接種の母親では、早産、低出生体重児、先天奇形児の頻度が高かった。ワクチン接種を受けた母親は、経産婦 (すなわち出生児に年上の兄弟がいる) が多かった。

##### (3) 児のインフルエンザ診断と関連する要因 (表 3)

2013/14 シーズンにインフルエンザの診断を受けた児は 85 人 (2%) であった。単変量解析の結果、母親の妊娠中の飲酒、母親のインフルエンザ罹患、年上の兄弟数、通園状況が、児のインフルエンザ診断に関連していた。一方、母親がインフルエンザワクチン接種を受けていた場合、未接種に比べて、児のインフルエンザ診断に対する OR が 0.45 に低下した。特に妊娠中にワクチン接種を受けていた場合には、有意な OR 低下を示した (OR=0.40, 95% CI: 0.21-0.74)。また、12 月生まれの子や低出生体重児ではインフルエンザ診断が少なかった。

これらの変数を考慮し、多変量解析を行なった。母親のワクチン接種は、児のインフルエンザ診断に対する調整 OR を 0.43 に低下させ、特に妊娠中のワクチン接種は有意な調整 OR の低下を示した (OR=0.40, 95% CI: 0.18-0.87)。一方、母親がインフルエンザに罹患した場合、児のインフルエンザ診断が 41 倍高く、年上の兄弟を有する児や通園児では、インフルエンザ診断に対する調整 OR が上昇した。

ただし、多変量解析に含めた変数のいずれかに欠損値を有した児が 627 人 (15%) を占めたため、多変量解析に付すことができた者は 3,441 人となった。そこで、選択バイアスの可能性を検討するため、多変量解析に付した児 (Perfect responder) と、欠損値のために付すことができなかった児 (Imperfect responder) の特性を比較した (表 4)。多変量解析に付した児 (Perfect responder) は、欠損値を有した児 (Imperfect responder)

表 2. 母親のワクチン接種と関連する要因

特性		未接種			妊娠中に接種			出産後に接種			P値*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
<b>母親の特性</b>											
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	31.7 ( 5.1 )	32.9 ( 4.5 )	32.9 ( 4.7 )	<0.01						
	中央値 (範囲)	32.0 ( 17-49 )	33.0 ( 19-47 )	33.0 ( 17-46 )							
基礎疾患	あり	541 ( 22 )	259 ( 23 )	98 ( 21 )	0.57						
妊娠中の喫煙	あり	86 ( 4 )	13 ( 1 )	8 ( 2 )	<0.01						
	不明	124	80	31							
妊娠中の飲酒	あり	21 ( 1 )	4 ( 0 )	2 ( 0 )	0.22						
	不明	125	80	30							
2013/14シーズンのインフルエンザ罹患	あり	118 ( 5 )	40 ( 4 )	14 ( 3 )	0.10						
<b>児の特性</b>											
出生月	10月	654 ( 26 )	61 ( 5 )	306 ( 66 )	<0.01						
	11月	901 ( 36 )	414 ( 37 )	141 ( 30 )							
	12月	930 ( 37 )	644 ( 58 )	17 ( 4 )							
在胎週数 (週)	平均値 (標準偏差)	39.3 ( 1.6 )	39.2 ( 1.6 )	39.4 ( 1.7 )	<0.01						
	中央値 (範囲)	39.6 ( 23.1-42.4 )	39.4 ( 26.0-42.1 )	39.7 ( 25.9-42.0 )							
	22-36	142 ( 6 )	56 ( 5 )	17 ( 4 )	0.04						
	37-41	2334 ( 94 )	1056 ( 94 )	444 ( 96 )							
	42+	9 ( 0 )	7 ( 1 )	3 ( 1 )							
出生児体重 (g)	平均値 (標準偏差)	2999 ( 436 )	3004 ( 416 )	3069 ( 438 )	<0.01						
	中央値 (範囲)	3011 ( 500-4580 )	3016 ( 428-4716 )	3075 ( 484-4336 )							
	<2500	247 ( 10 )	93 ( 8 )	34 ( 7 )	0.10						
	2500+	2235 ( 90 )	1026 ( 92 )	429 ( 93 )							
不明	3		1								
先天奇形	あり	124 ( 5 )	31 ( 3 )	18 ( 4 )	<0.01						
年上の兄弟数	0	1275 ( 58 )	448 ( 44 )	199 ( 47 )	<0.01						
	1	638 ( 29 )	423 ( 41 )	166 ( 39 )							
	2+	304 ( 14 )	151 ( 15 )	61 ( 14 )							
	不明	268	97	38							
通園	あり	189 ( 8 )	61 ( 5 )	42 ( 9 )	0.02						
不明	6	2									

\* 2検定、またはKruskal-Wallis検定にて算出

表3. 児のインフルエンザ診断に関連する要因

特性	児のインフルエンザ診断			単変量解析		多変量解析 <sup>†</sup>	
	n / N	(%)	オッズ比 (95%信頼区間) P	オッズ比 (95%信頼区間) P	オッズ比 (95%信頼区間) P	オッズ比 (95%信頼区間) P	
<b>母親の特性</b>							
年齢(歳)	<24 9 / 267 25-29 14 / 963 30-34 32 / 1492 35-39 27 / 1093 40+ 3 / 253	( 3 ) ( 1 ) ( 2 ) ( 2 ) ( 1 )	1.59 ( 0.75-3.37 ) 0.23 0.67 ( 0.36-1.27 ) 0.22 1.00 1.16 ( 0.69-1.94 ) 0.58 0.55 ( 0.17-1.80 ) 0.32	(Trend P=0.90)	2.76 ( 1.07-7.15 ) 0.04 1.35 ( 0.62-2.93 ) 0.45 1.00 1.43 ( 0.73-2.80 ) 0.30 0.86 ( 0.17-4.21 ) 0.85	(Trend P=0.29)	
基礎疾患	なし 70 / 3170 あり 15 / 898	( 2 ) ( 2 )	1.00 0.75 ( 0.43-1.32 ) 0.32		1.00 0.72 ( 0.36-1.44 ) 0.35		
妊娠中の喫煙	なし 77 / 3726 あり 4 / 107 不明 4 / 235	( 2 ) ( 4 ) ( 2 )	1.00 1.84 ( 0.66-5.13 ) 0.24		1.00 0.53 ( 0.11-2.53 ) 0.43		
妊娠中の飲酒	なし 77 / 3806 あり 3 / 27 不明 5 / 235	( 2 ) ( 11 ) ( 2 )	1.00 6.05 ( 1.79-20.5 ) <0.01		1.00 5.23 ( 0.77-35.7 ) 0.09		
2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種	なし 66 / 2485 あり 19 / 1583	( 3 ) ( 1 )	1.00 0.45 ( 0.27-0.75 ) <0.01		1.00 0.43 ( 0.23-0.83 ) 0.01		
ワクチン接種時期	妊娠中 12 / 1119 出産後 7 / 464	( 1 ) ( 2 )	0.40 ( 0.21-0.74 ) <0.01 0.56 ( 0.26-1.23 ) 0.15		0.40 <sup>‡</sup> ( 0.18-0.87 ) 0.02 0.52 <sup>‡</sup> ( 0.19-1.41 ) 0.20		
2013/14シーズンのインフルエンザ罹患	なし 38 / 3896 あり 47 / 172	( 1 ) ( 27 )	1.00 38.2 ( 24.0-60.7 ) <0.01		1.00 41.4 ( 23.7-72.2 ) <0.01		
<b>児の特性</b>							
出生月	10月 28 / 1021 11月 35 / 1456 12月 22 / 1591	( 3 ) ( 2 ) ( 1 )	1.00 0.87 ( 0.53-1.45 ) 0.60 0.50 ( 0.28-0.87 ) 0.02		1.00 0.98 ( 0.52-1.84 ) 0.95 0.48 ( 0.23-0.99 ) 0.05		
出生児体重(g)	<2500 3 / 374 2500+ 81 / 3690 不明 1 / 4	( 1 ) ( 2 ) ( 25 )	0.36 ( 0.11-1.15 ) 0.08 1.00		0.27 ( 0.06-1.24 ) 0.09 1.00		
先天奇形	なし 63 / 3895 あり 3 / 173	( 2 ) ( 2 )	1.00 0.54 ( 0.13-2.20 ) 0.39		1.00 0.47 ( 0.10-2.31 ) 0.35		
年上の兄弟数	0 19 / 1922 1 34 / 1227 2+ 22 / 516 不明 10 / 403	( 1 ) ( 3 ) ( 4 ) ( 2 )	1.00 2.85 ( 1.62-5.03 ) <0.01 4.46 ( 2.40-8.31 ) <0.01 (Trend P<0.01)		1.00 1.96 ( 0.99-3.85 ) 0.05 3.51 ( 1.64-7.52 ) <0.01 (Trend P=0.01)		
通園	なし 71 / 3768 あり 14 / 292 不明 0 / 8	( 2 ) ( 5 ) ( 0 )	1.00 2.62 ( 1.46-4.71 ) <0.01		1.00 2.05 ( 0.95-4.42 ) 0.07		

\* 多変量解析の対象者は3441人。

† 表内の変数をモデルに含めた

‡ 「2013/14シーズンの母親のインフルエンザワクチン接種」の代わりに、「ワクチン接種時期」をモデルに組み込んで、オッズ比を算出。

に比べて、母親の妊娠中の飲酒が少なく、年上の兄弟を有する者が少ない、通園児が多いという傾向があった。

(4) 児のインフルエンザ診断による入院に関連する要因(表5)  
2013/14シーズンにインフルエンザで入院

表4. 多変量解析に付すことができた対象者(Perfect responder)と欠損値のために多変量解析に付すことができなかった対象者(Imperfect responder)の特性を比較

特性	欠損値を有した人数	n (%)または中央値(範囲)		P値*
		Perfect responders (N=3441)	Imperfect responders (N=627)	
<b>母親の特性</b>				
年齢(歳)	0	32 (17-49)	33 (19-49)	0.44
基礎疾患	あり	758 (22)	140 (22)	0.87
妊娠中の喫煙	あり	235	97 (3)	0.76
妊娠中の飲酒	あり	235	20 (0.6)	0.02
2013/14シーズンのインフルエンザワクチン	未接種	2101 (61)	384 (61)	0.81
	妊娠中に接種	943 (27)	176 (28)	
	出産後に接種	397 (12)	67 (11)	
2013/14シーズンのインフルエンザ罹患	あり	153 (4)	19 (3)	0.11
<b>児の特性</b>				
出生月	10月	0	886 (26)	0.07
	11月		1227 (36)	
	12月		1328 (39)	
出生児体重(g)	<2500	4	317 (9)	0.96
先天奇形	あり	0	155 (5)	0.06
年上の兄弟数	0	403	1825 (53)	0.02
	1		1137 (33)	
	2+		479 (14)	
通園	あり	8	260 (8)	0.03
インフルエンザ診断	あり	0	71 (2)	0.79
インフルエンザ診断による入院	あり	0	13 (0.4)	0.06

\* <sup>2</sup>検定またはWilcoxonの順位検定にて算出

表 5. 児のインフルエンザ診断による入院と関連する要因

特性	インフルエンザ入院		単変量解析		多変量解析 <sup>†</sup>	
	n / N	( % )	オッズ比 ( 95%信頼区間 )	P	オッズ比 ( 95%信頼区間 )	P
<b>母親の特性</b>						
年齢 ( 歳 )	<24	1 / 267 ( 0.4 )	0.80 ( 0.10-6.51 )	0.83	1.93 ( 0.19-19.8 )	0.58
	25-29	4 / 963 ( 0.4 )	0.89 ( 0.26-3.03 )	0.85	2.35 ( 0.53-10.5 )	0.26
	30-34	7 / 1492 ( 0.5 )	1.00		1.00	
	35-39	6 / 1093 ( 0.5 )	1.17 ( 0.39-3.49 )	0.78	1.20 ( 0.25-5.61 )	0.82
	40+	1 / 253 ( 0.4 )	0.84 ( 0.10-6.87 )	0.87	2.26 ( 0.23-22.4 )	0.49
			(Trend P=0.73)		(Trend P=0.63)	
基礎疾患	なし	14 / 3170 ( 0.4 )	1.00		1.00	
	あり	5 / 898 ( 0.6 )	1.26 ( 0.45-3.51 )	0.66	1.15 ( 0.30-4.43 )	0.84
妊娠中の喫煙	なし	16 / 3726 ( 0.4 )	1.00		1.00	
	あり	2 / 107 ( 1.9 )	4.42 ( 1.00-19.5 )	0.05	0.66 ( 0.03-13.2 )	0.78
	不明	1 / 235 ( 0.4 )				
妊娠中の飲酒	なし	16 / 3806 ( 0.4 )	1.00		1.00	
	あり	1 / 27 ( 3.7 )	9.11 ( 1.17-71.3 )	0.04	6.83 ( 0.34-136.4 )	0.21
	不明	2 / 235 ( 0.9 )				
2013/14シーズンのインフルエンザワクチン	なし	16 / 2485 ( 0.6 )	1.00		1.00	
	あり	3 / 1583 ( 0.2 )	0.29 ( 0.09-1.01 )	0.05	0.30 ( 0.06-1.42 )	0.13
ワクチン接種時期	妊娠中	3 / 1119 ( 0.3 )	0.42 ( 0.12-1.43 )	0.16	0.38 <sup>‡</sup> ( 0.08-1.83 )	0.23
	出産後	0 / 464 ( 0.0 )	Not applicable		Not applicable	
2013/14シーズンのインフルエンザ罹患	なし	12 / 3896 ( 0.3 )	1.00		1.00	
	あり	7 / 172 ( 4.1 )	13.7 ( 5.34-35.3 )	<0.01	15.5 ( 4.76-50.5 )	<0.01
<b>児の特性</b>						
出生月	10月	2 / 1021 ( 0.2 )	1.00		1.00	
	11月	6 / 1456 ( 0.4 )	2.11 ( 0.43-10.5 )	0.36	1.95 ( 0.35-10.7 )	0.44
	12月	11 / 1591 ( 0.7 )	3.55 ( 0.78-16.0 )	0.10	2.47 ( 0.46-13.2 )	0.29
出生児体重 ( g )	<2500	1 / 374 ( 0.3 )	0.58 ( 0.08-4.37 )	0.60	Not applicable	
	2500+	17 / 3690 ( 0.5 )	1.00			
	不明	1 / 4 ( 25.0 )				
先天奇形	なし	18 / 3895 ( 0.5 )	1.00		1.00	
	あり	1 / 173 ( 0.6 )	1.25 ( 0.17-9.44 )	0.83	1.98 ( 0.23-16.9 )	0.53
年上の兄弟数	0	2 / 1922 ( 0.1 )	1.00		1.00	
	1	7 / 1227 ( 0.6 )	5.51 ( 1.14-26.6 )	0.03	4.13 ( 0.79-21.7 )	0.09
	2+	5 / 516 ( 1.0 )	9.39 ( 1.82-48.6 )	0.01	7.09 ( 1.19-42.3 )	0.03
	不明	5 / 403 ( 1.2 )	(Trend P=0.004)		(Trend P=0.025)	
通園	なし	16 / 3768 ( 0.4 )	1.00		1.00	
	あり	3 / 292 ( 1.0 )	2.43 ( 0.71-8.40 )	0.16	1.11 ( 0.19-6.62 )	0.91
	不明	0 / 8 ( 0.0 )				

\* 多変量解析の対象者は3441人。

† 表内の変数をモデルに含めた

‡ 「2013/14シーズンの母親のインフルエンザワクチン接種」の代わりに、「ワクチン接種時期」をモデルに組み込んで、オッズ比を算出。

した児は 19 人 ( 0.5% ) であった。単変量解析の結果、母親のワクチン接種は、児のインフルエンザによる入院を低下させ ( OR=0.29 ) 境界域の有意性を示した。交絡因子で調整後の OR は、単変量解析での OR とほぼ同様であったが、有意差を認めるには至らなかった ( OR=0.30, 95%CI:0.06-1.42 )。一方、母親がインフルエンザに罹患した場合には、児のインフルエンザによる入院が約 16 倍高かった。また、年上の兄弟を有する児では、インフルエンザによる入院が多く、調整 OR は有意な上昇を示した。

#### ( 5 ) 考察

本研究の結果、「母親のワクチン接種 ( 特に妊娠中の接種 ) は、児のインフルエンザやインフルエンザによる入院を低下させる」という結果を得た。この結果は、諸外国における研究結果と一致している<sup>3-4)</sup>。

このメカニズムについては、2 つの可能性が考えられる。1 つ目は、妊娠中のワクチン接種により誘導された抗体が、臍帯を通じて胎児に移行し、出生児のインフルエンザを予防するというメカニズムである。これまでの研究でも、妊娠中にワクチン接種をした者では、新生児に抗体の移行が生じて、予防効果をもたらす可能性が報告されている<sup>7)</sup>。2 つ目のメカニズムは、母親のワクチン接種により、( 児が最も多く接するであろう ) 母親のインフルエンザ罹患が減少し、その結果、児

のインフルエンザを予防するというものである。「妊娠中のワクチン接種」には、これら 2 つのメカニズムが含まれている。

しかし、「児のインフルエンザ予防に対する母親のワクチン接種の効果」を示したこれまでの研究では、「母親のワクチン接種」として「妊娠中のワクチン接種」のみに着目しており「出産後のワクチン接種」については考慮されていない。「出産後のワクチン接種」は移行抗体によるメカニズムを含まず、2 つ目のメカニズムのみを示唆する変数である。従って、理論的には「妊娠中のワクチン接種」による有効性と「出産後のワクチン接種」による有効性の差が、移行抗体によるメカニズムを示唆するものであると考えられる。そこで、本研究では「母親のワクチン接種」について「妊娠中の接種」と「出産後の接種」に分けた検討も行なった。

多変量解析の結果、「児のインフルエンザ診断」に対する「妊娠中のワクチン接種」の有効性は 60%、「出産後のワクチン接種」の有効性は 48% であった。この結果から、「児のインフルエンザ診断」に対する「移行抗体」の有効性は 12% と推計される。この数値は、想定よりも少ないと考えるかもしれない。しかし、「妊娠中のワクチン接種」の有効性は有意差を示しており、両方のメカニズムの組み合わせによる効果と考えられる。一方、「出産後のワクチン接種」については、有意差を示していないが、対象者が少なかったことに

よる検出力不足の影響も否定できない。また、「出産後のワクチン接種」が示す有効性 48% は「児のインフルエンザ予防」を十分に期待できる数値である。従って、「妊娠中にワクチン接種」を受けそびれた場合には「出産後にワクチン接種」を受けることが、児のインフルエンザ予防に有用であると考えている。

生後数ヵ月の乳幼児は、冬季に外出を控える傾向があると考えられるため、同居家族はインフルエンザの主要な感染源である。また、通園児では、保育所内でのインフルエンザウイルス曝露が懸念される。本研究においても、母親のインフルエンザ罹患や年上の兄弟の存在、通園状況は、児のインフルエンザ診断に対して、強い関連を示した。従って、ワクチン接種可能年齢に達していない生後 6 ヶ月未満児と同居する家族（特に母親）は、児のインフルエンザを予防するため、インフルエンザワクチンを接種すべきであるし、仮に同居家族（特に母親）がインフルエンザを発症した場合には児との接触を可能な限り避けるのが望ましいであろう。

本研究では、12 月生まれの児や低出生体重児で、インフルエンザのリスクが低下していた。この解釈については、以下の可能性がある。12 月生まれの児では、10 月生まれの児に比べて、インフルエンザシーズン中に月齢が低いため、より外出を避ける傾向にあるかもしれない。また、低出生体重児は出生後、体重がある程度まで増加する間、保育器での治療が施されるため、シーズン中に家庭内で過ごした期間が短かったかもしれない。ただし、本研究では、出生児の外出頻度や、出産後の退院日に関する情報を収集していないため、これ以上の考察は困難である。

また、本研究では、母親が妊娠中に飲酒習慣を有した場合、児のインフルエンザ罹患リスクが高いという結果を得た。我々が調べた限り、これまでの研究で、妊娠中の飲酒習慣が児のインフルエンザ罹患に影響したことを示した報告はない。従って、この結果を考察するには、更なる研究が必要であろう。

ただし、本研究には、以下の限界点がある。1 点目、母親のワクチン接種状況に関する情報は、母親からの自己申告に基づいているため、情報バイアスの可能性が考えられる。2 点目、児のインフルエンザ診断に関して、ある程度の誤分類の可能性は否定できない。例えば、発熱しても受診せずに自宅で経過観察を行なった場合にはインフルエンザであっても「発病なし」と誤分類されている可能性がある。しかし、本研究対象は出生後の月齢が低い乳児であるため、発熱した場合には医療機関に連れて行く母親がほとんどであろう。従って、母親の受診行動による児のインフルエンザ診断の誤分類は比較的少ないと考えている。

#### <引用文献>

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.

WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Weekly Epidemiol Rec 2012;87:461-76.

Benowitz I, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clin Infect Dis. 2010;51:1355-61.

Zaman K, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008;359:1555-64.

Black SB, et al. 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.

Reuman PD, et al. 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.

Steinhoff MC, et al. Influenza immunization in pregnancy—antibody responses in mothers and infants. N Engl J Med 2010;362:1644-6.

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

大藤さとこ、廣田良夫：特集 クローズアップインフルエンザ、各論 インフルエンザワクチンの有効性、小児内科、査読無、45 巻、2013、2005-2008.

〔学会発表〕(計 0 件)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

大藤 さとこ (OHFUJI, Satoko)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：70433290

##### (2) 研究分担者

福島 若葉 (FUKUSHIMA, Wakaba)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70420734

近藤 亨子 (KONDO, Kyoko)  
大阪市立大学・医学部・附属病院運営本部・技術職員  
研究者番号：80420727

前田 章子 (MAEDA, Akiko)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：40250279