

全寮制のある大学における新型インフルエンザ事例 での実地疫学調査

～ワクチンの有効性の検討～

平成24年8月17日

9:00-10:30

防衛医学研究センター 感染症疫学対策研究官

教授 加來浩器 (KAKU KOKI)

プロローグ

- 平成21年4月～翌年3月にかけて、新型のウイルスによるインフルエンザが世界規模で流行した。
- 当時、WHOを始めとした国際機関は、同年1月からエジプト、中国などで高病原性鳥インフルエンザのヒト感染事例が多発していたことから、このウイルスが変異をして、ヒトに容易に感染するパンデミックとなることを最も警戒し、注視していた。
- ところが、この新型のウイルスが認知されたのは、想定外のメキシコ、米国、カナダであり、かつ鳥型でなく豚型のインフルエンザウイルスであった。
- また当初、メキシコからは、多くの死者がでていたとの報道が多かった。

- 当初、日本政府は、高病原性鳥インフルエンザがヒトに容易に感染しパンデミックとなることを想定した対応ガイドラインを基に、検疫所による水際対策や感染症法の規定による入院措置、大阪・神戸地区での一斉学校閉鎖や集会の自粛などの公衆衛生的な処置を行った。
- しかし、国内での発生状況に応じて、それらの対応策を緩和させ、むしろ重症化対策に力点を置くようになった。
- 平成21年10月からは、国内での新型インフルエンザワクチンの生産量に限界があることから、海外で生産されたワクチンの導入を行った。

- わが国では、孵化鶏卵をもちいてワクチンを製造しているために、元来、パンデミックの様な急な需要の増大に十分対応できない。
- 一方欧米諸国では、自国民のほぼ100%をカバーできるワクチンの備蓄を開始していた。
- そこで政府は、インフルエンザワクチンが不活化ワクチンであることから2回接種を前提とした場合、平成21年度末までに国内産ワクチンを5,400万回分を確保出来る目途が立った段階で、海外産ワクチン9,900万回分程度を輸入することを決定した。
- これは、国民の60%以上をカバーできるとしたものである。

- 新型インフルエンザワクチンは、流行当初は人口に比して相対的に不足するために、**ワクチン接種の優先順位**が検討された。
- WHOは、医療従事者、妊婦、特定の慢性疾患をもつ者、健康な若い成人(15-49歳)、健康な子供、健康な成人(50～64歳)、健康な成人(65歳以上)の順で接種することを提案した。
- 国内産ワクチンの有効性の検討で、国内200名を対象とした研究により、単回投与で抗体陽転率が73.5%以上、抗体価変化率9.28倍などの結果が得られた。
- その後の知見により、**単回投与と2回接種とにその有効率に差が無い**(上乗せ効果に差が無い)ことが示唆され、大量のワクチンが余る結果となった。

- 1年生は、平日の外出が制限されているが、土日曜・祝日は、許可を得て外出が可能である。2年生以上になると、外泊が認められるようになる。
- 6月17日(木)夕方、医務室に3名の男子学生が、発熱、頭痛、咳、痰などの症状を訴えて受診した。2名は38℃台の発熱だったので入室としたが、1名には総合感冒薬を処方して、経過を診ることにした。
- 翌18日(金)には、別の7名がインフルエンザ様の症状を訴えて受診してきた。昨年発生した新型インフルエンザは、今年の3月には鎮静化していたが、迅速診断キットを用いて検査を行ったところ、陽性反応が出た。
- 診察した医師は、昨シーズン同様に学生でアウトブレイクすることが懸念されたために、直ちに学校本部に通報した。

問1 あなたであれば、これらの10名の患者からどのような情報を入手し、学校本部に連絡しますか？

- 時
- 場所
- ヒト

- 学校本部は、**寮生活に大きな影響**を与える**季節はずれ**のインフルエンザが発生しているとの連絡を受け、患者の早期発見と医務室での療養が大切であると判断した。
- そのためには、現段階で、インフルエンザ様症状を呈している者を把握するとともに、全体の広がり具合などの概要を知る必要がある。
- そこで、あなたがその調査を担当することになった。

問2 調査に先立って、まず行うべきことは？

- 症例定義

- 時

- 場所

- ヒト

2010年6月						
日	月	火	水	木	金	土
30	31	1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10

問3 症例定義に合う人を探し出すために、具体的にどのようなことを行いますか？

- 医務室は、全学生を対象として、アンケート調査をおこなった。
- 6月11日(金)から現時点において、突然の発熱、悪寒、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛などの症状を呈したか、有症状者の場合は医務室又は部外病院を受診したか、部外病院を受診した人はインフルエンザの検査を受けたか、抗インフルエンザ薬の投薬を受けたか等について調査した。
- また、前シーズンにインフルエンザに罹患したか、ワクチン接種を受けたか否かについても調査した。

- 6月19日の段階で、症例定義に合致する者は15名であり、表1にまとめた。「発症日」は、インフルエンザ様症状のいずれかが最初に出現した日とした。
- 初発患者は、A-1棟の学生で少林寺拳法部に所属していた。7日(月)～15(火)の間で、12日(土)にY市内へ買い物のために外出したほかは、キャンパスから出ていない。
- 15日(火)から頭痛、鼻水の症状が出現していたが放置していた。17日(木)に咳、痰の症状により医務室を受診したが、感冒の診断によりPL[®]を処方された。18日(金)には、39.2℃の発熱、悪寒、全身倦怠感、関節痛が出現したため、再度医務室を受診した。
- 昨シーズンは、11月に新型インフルエンザのワクチン接種を単回受けていた。

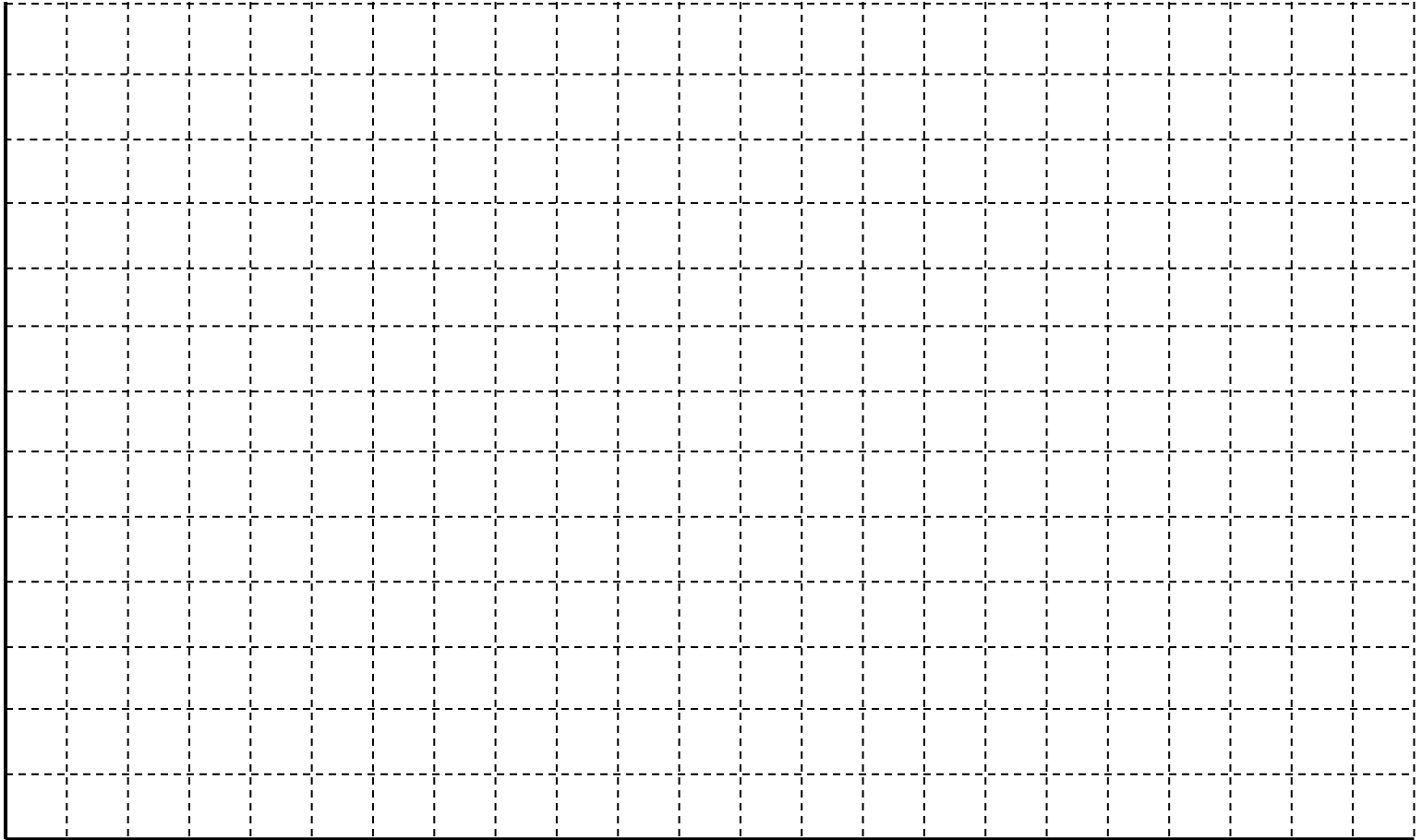
表1 B大学におけるインフルエンザ発生状況(6月11日～19日現在)

No.	初診年月日	診断年月日	性別	学年	寮棟	フロア	所属部	発症日	最高発熱	熱感	悪感	頭痛	咽頭痛	関節痛	咳	痰	全身倦怠	鼻汁	下痢	腹痛	医務、病院	予防接種(新型)	昨シーズン罹患歴
1	6/17	6/18	男	1	A-1棟	2階3班	少林	6/15	39.2		6/18	6/15	6/6	6/18	6/17	6/17	6/18	6/15			医務	+	-
2	6/18	6/18	男	1	A-1棟	1階3班	空手	6/17	40.2	6/17		6/17	6/17		6/17	6/17					医務	-	-
3	6/17	6/18	男	1	D棟	1階3班	サッカー	6/17	40.3		6/17	6/17		6/17	6/17	6/17					医務	+	-
4	6/17	6/18	女	1	D棟	3階3班	グラ	6/16	40.1	6/17	6/18		6/16		6/16	6/16	6/18				医務	-	-
5	6/18	6/18	男	1	A-1棟	1階3班	短艇	6/17	38.9	6/17	6/17	6/17	6/17	6/17	6/17	6/17	6/17				医務	-	-
6	6/18	6/18	男	2	A-1棟	1階2班	ヨット	6/17	38.6			6/17			6/17	6/17		6/17			医務	-	-
7	6/18	6/18	男	1	B棟	2階3班	ラグビ	6/17	38.5	6/17		6/17			6/17	6/17	6/17				医務	+	-
8	6/18	6/18	男	1	A-1棟	1階3班	吹奏	6/16	37	6/17	6/17	6/17	6/17	6/18	6/17	6/16	6/16		6/18	6/20	医務	+	-
9	6/18	6/18	男	1	A-1棟	2階3班	レス	6/18	40.1	6/18	6/18	6/18					6/18		6/19		医務	+	-
10	6/18	6/18	男	1	D棟	2階3班	合気道	6/17	39.4	6/17	6/18	6/18	6/17	6/18	6/17	6/18	6/18				医務	-	-
11	6/18	6/18	男	1	A-1棟	2階3班	軟庭	6/17	39.4		6/18	6/18	6/17	6/18	6/17		6/18		6/18		医務	+	-
12	6/19	6/19	男	1	A-1棟	1階3班	レス	6/19	38.9		6/19			6/19			6/19				医務	+	?
13	6/19	6/19	男	1	A-1棟	1階3班	剣道	6/18	39.2	6/18					6/18				6/19		医務	-	-
14	6/19	6/19	男	1	D棟	2階3班	硬庭	6/19	39.8	6/19		6/19		6/19	6/19		6/19				医務	+	-
15	6/19	6/19	男	1	A-1棟	2階3班	剣道	6/18	39.2					6/19				6/18			医務	-	-

問4 表1から判ることを列挙せよ

グラ:グラライダー
レス:レスリング

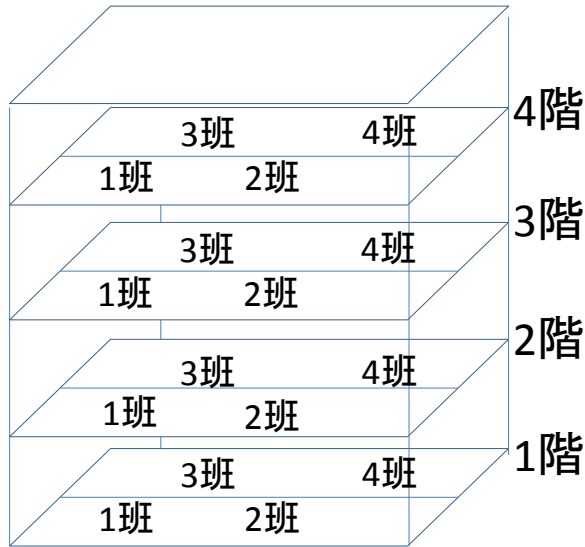
問5 発症曲線を作成し、解釈せよ。



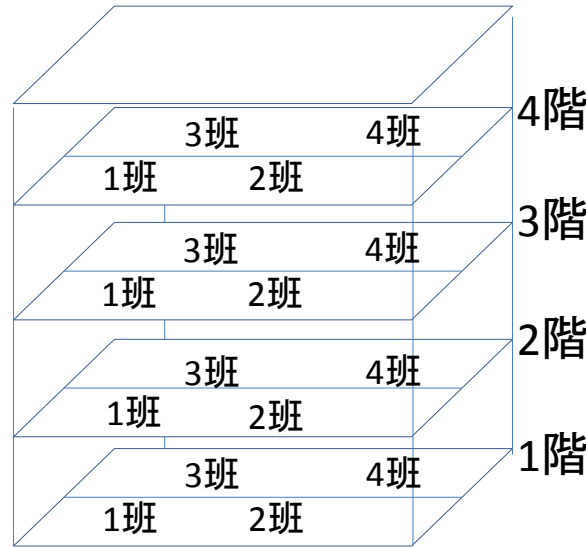
問6 エピマップを作成し、解釈せよ。

図2 寮棟ごとにみたインフルエンザ発生状況

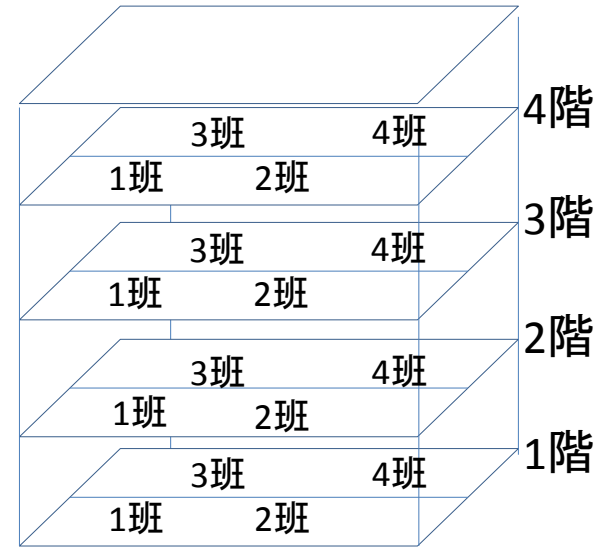
6月19日現在



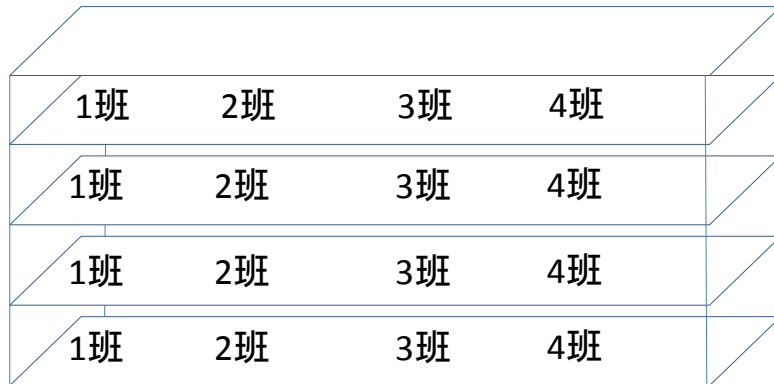
B棟



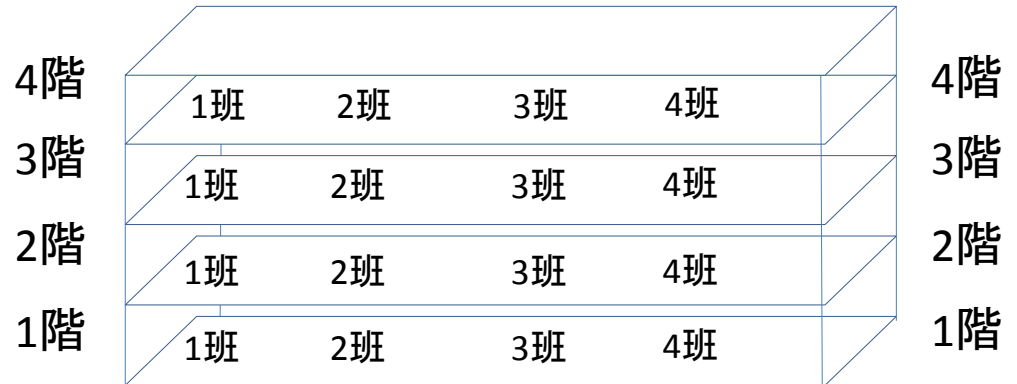
C棟



D棟



A-2棟



A-1棟

- Y市保健所による行政検査によって、初発の5名からPandemicA/H1N1株が検出されたことが判明した。

- 抗原解析の結果

- 現行の流行の主流であるA/Cal/7/2009ワクチン類似株

- 薬剤耐性解析

- NA阻害剤（オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル）感受性株

- 遺伝子解析

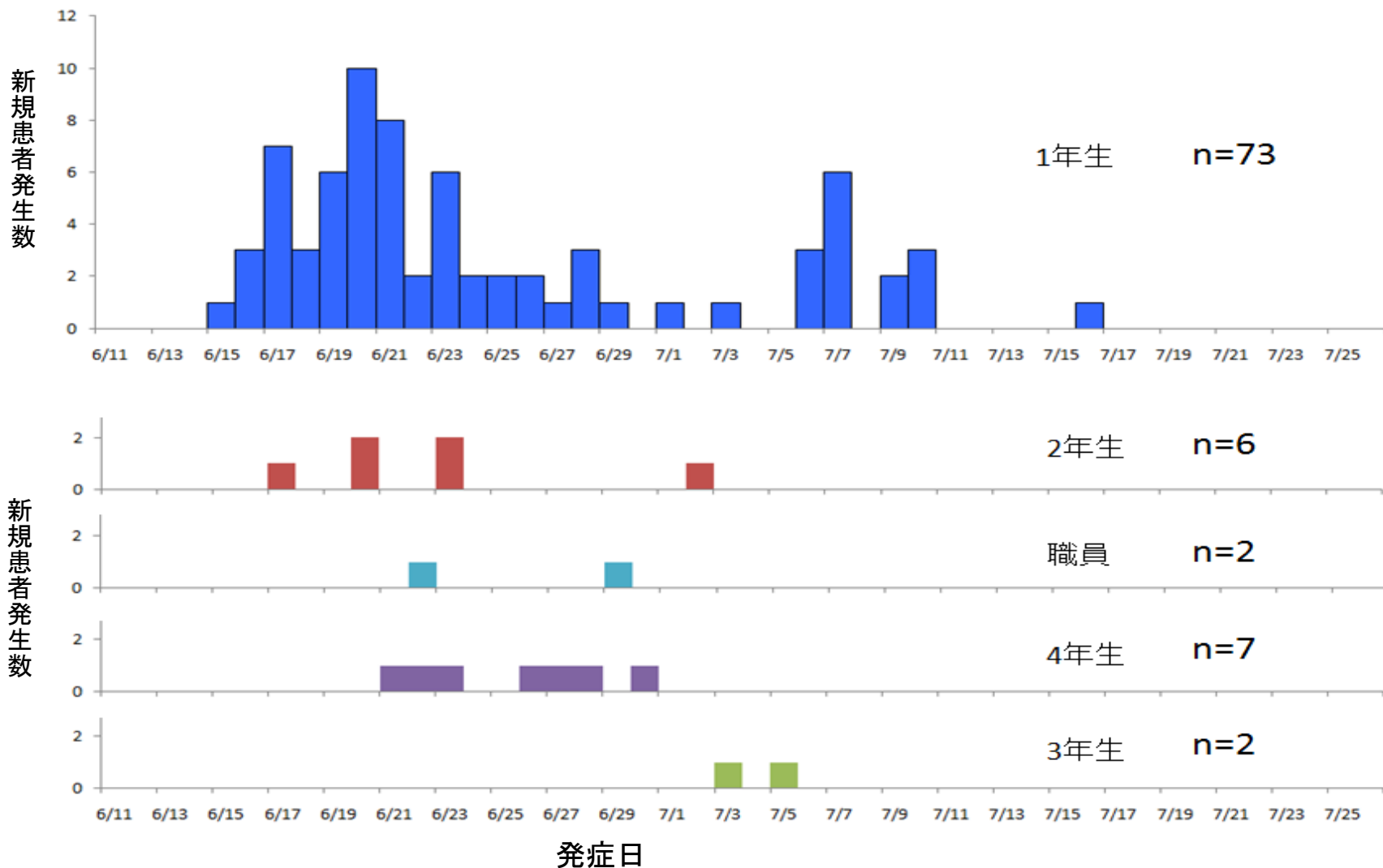
- 流行株の主流が入る一群に分類

- その後もインフルエンザの発生は続き、職員2名を含む90名が発症した。
- 7月26日現在の発症曲線を、学年ごとに作成した。

図3 B大学におけるインフルエンザ発生状況

6月11日～7月26日

合計=90



問7 発症曲線を解釈せよ。

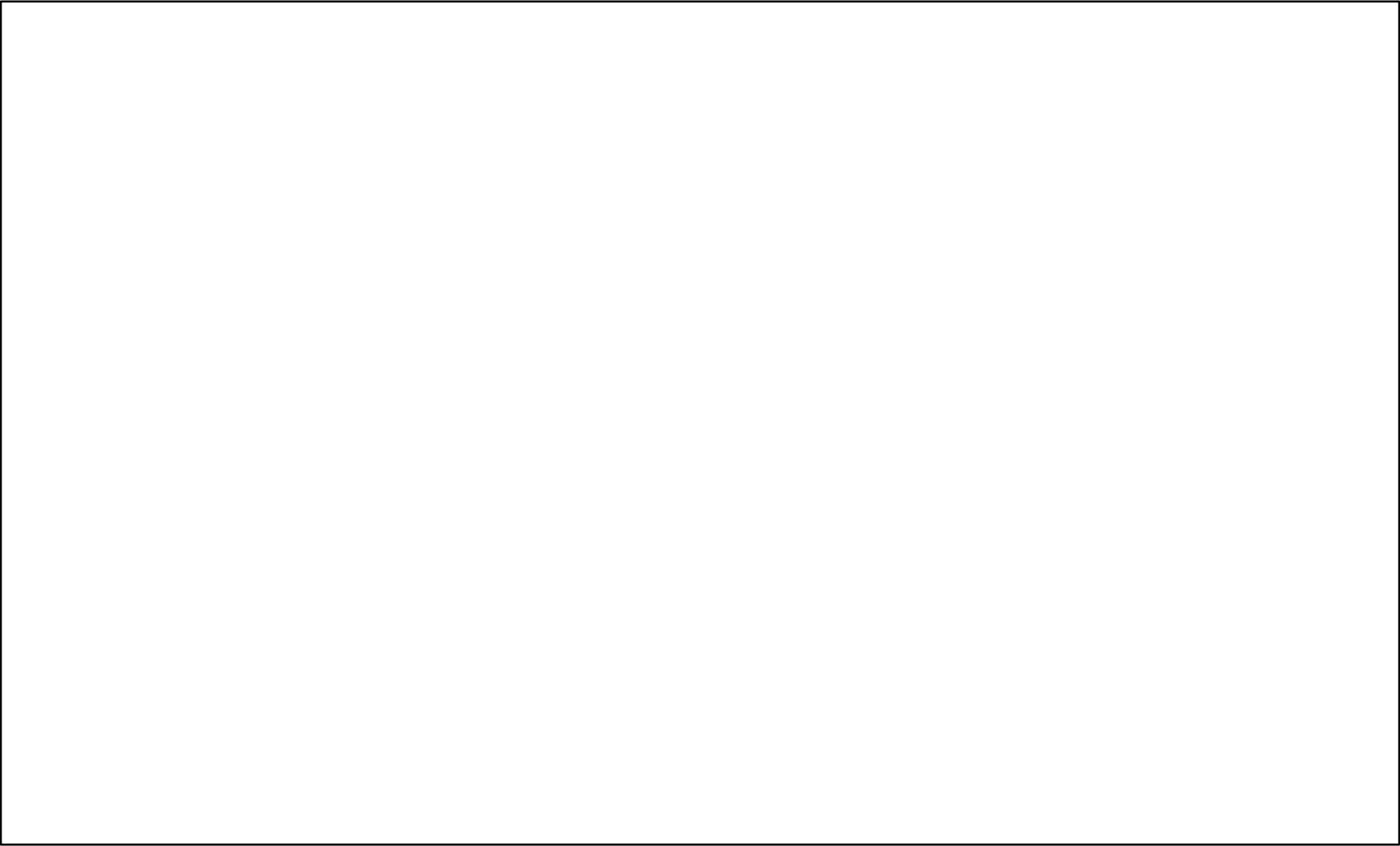
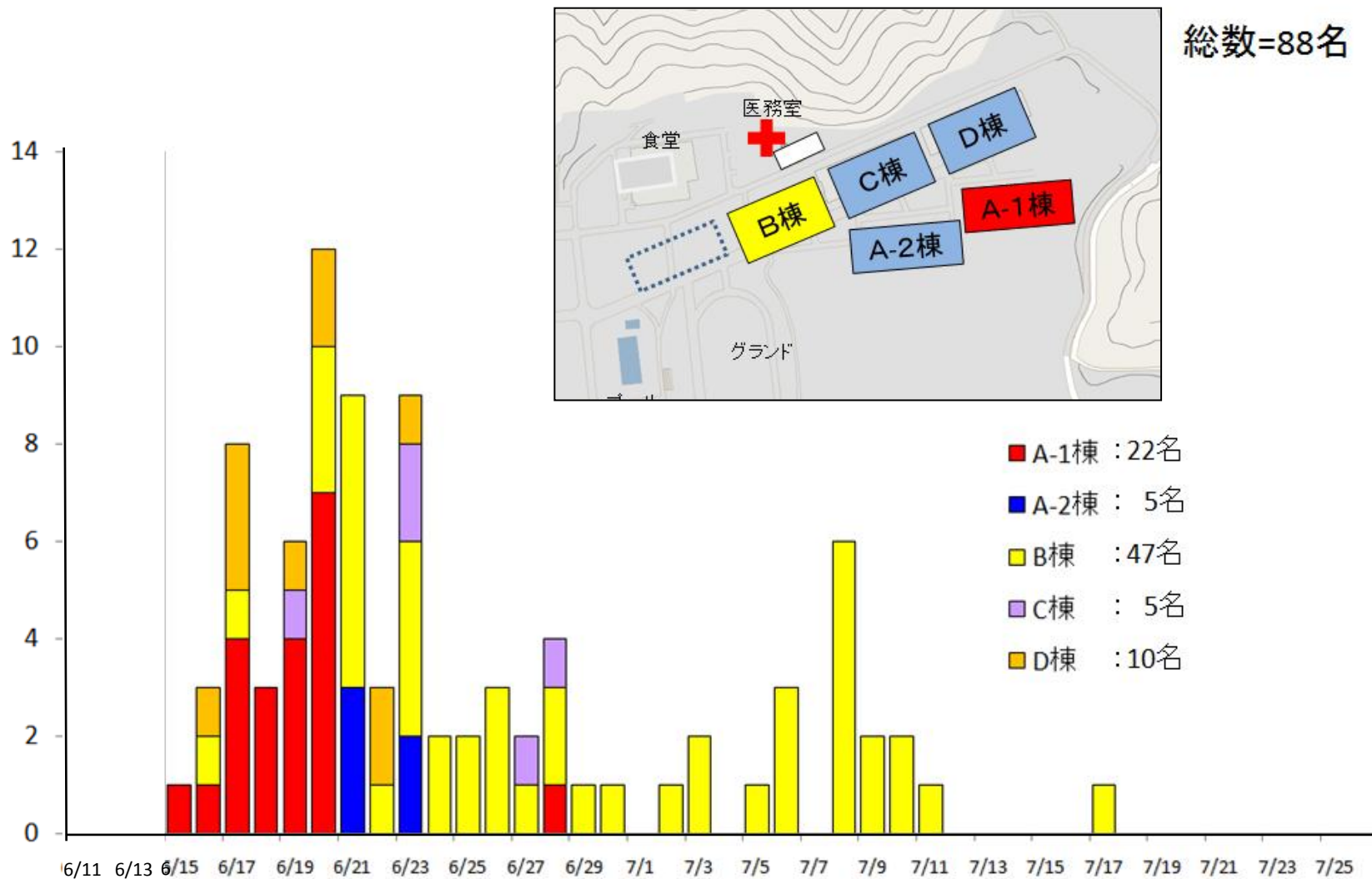
- 
- 学生88名における発生状況を寮棟ごとにしらべてみると、図4のようになった。

図4 B大生における寮棟ごとのインフルエンザ発生状況

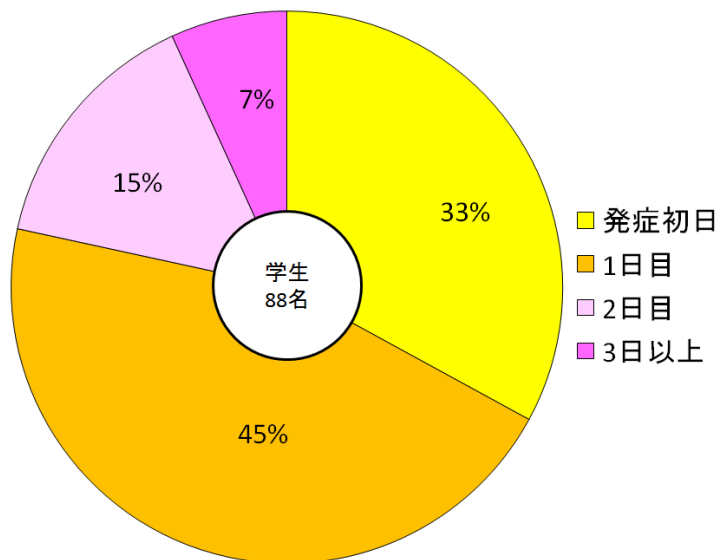


問8 発症曲線を解釈せよ。

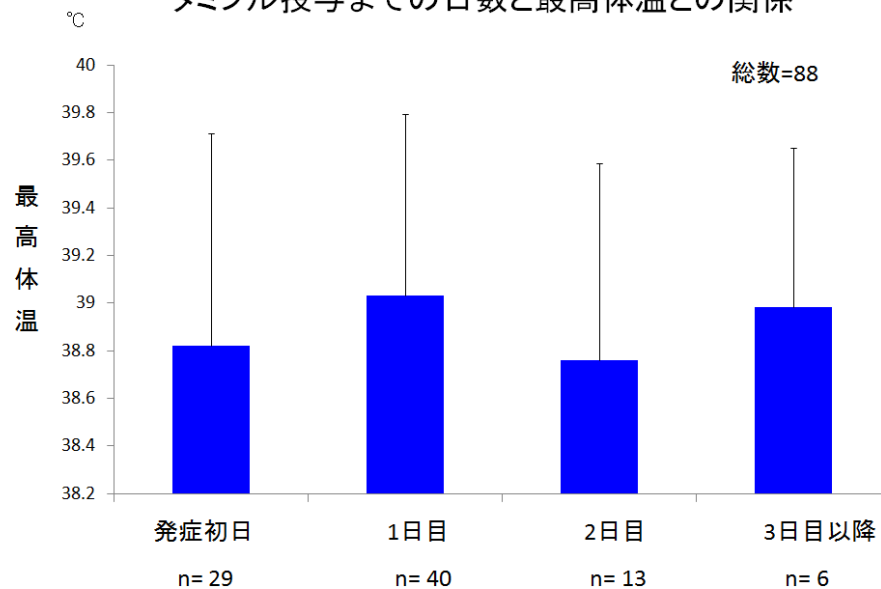
- 学生での臨床経過は、最高体温39°C以上(97%)、全身倦怠感(86%)、関節痛(62%)、頭痛(83%)、咳(82%)、咽頭痛(54%)、鼻汁(8%)、下痢(11%)、腹痛(9%)であり、ウイルス性肺炎、心筋炎、脳症などの重症化事例は無かった。

- 学生には、診断後直ちにタミフルによる治療を開始することができた。78.4%が発症初日又は1日目に投与開始している。
- ただし、タミフル投与までの日数と最高体温には、関連はなかった。

タミフル投与までの日数



タミフル投与までの日数と最高体温との関係



新型インフルエンザワクチンの有用性の検討

- 1年生患者(73名)のうち38名(52.1%)は、前シーズンに新型インフルエンザワクチンを接種していた。
- これは、受験生であったために、国産ワクチンを単回接種したものであり、2年生から4年生の学生で接種しているものはいなかった。
- そこで、本アウトブレイクに対する新型インフルエンザワクチンの有効性を評価するために、全1年生を対象にアンケート調査を行った。
- 調査項目は、前シーズンのインフルエンザ罹患の有無、新型インフルエンザワクチン接種の有無、本アウトブレイクによる発症者の場合は、臨床経過とした。

B大学1年生におけるワクチン効果 (Vaccine Efficacy) の検討

・2010年1月15日にインフルエンザの診断
 ・季節型、新型ワクチン接種歴なし

平成21年度 シーズンの既往		症例	非症例	合計
あり		1*	104	105
なし	新型ワクチン 接種歴あり	38	180	218
	新型ワクチン 接種歴なし	34	189	223
不明		0	7	7
		73	480	553

問9 ワクチン効果を計算せよ。

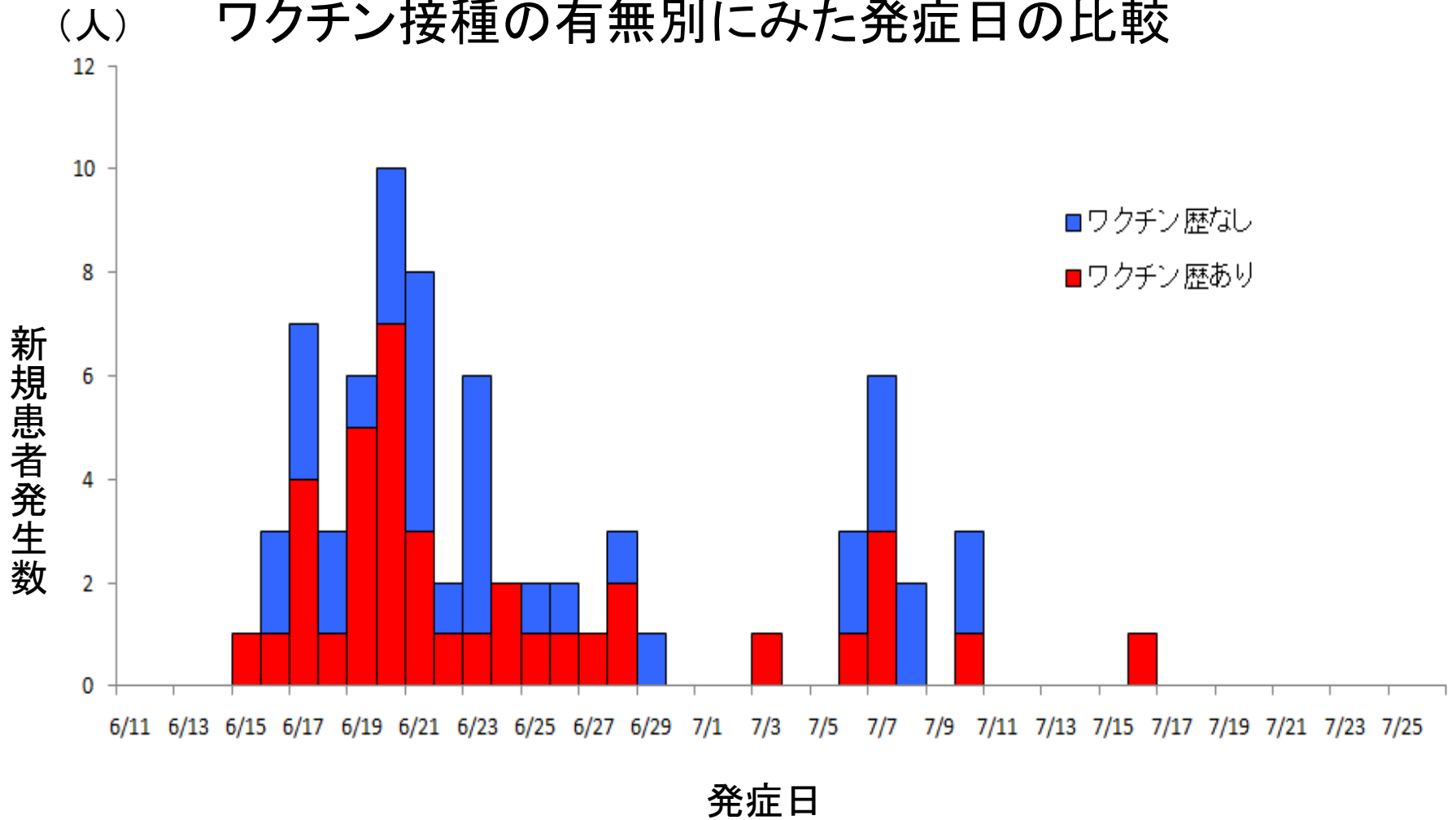
B大学1年生におけるワクチン効果 (Vaccine Efficacy) の検討

平成21年度 シーズンの既往		症例	非症例	合計
なし	新型ワクチン 接種歴あり	38	180	218
	新型ワクチン 接種歴なし	34	189	223
				441

$$RR = \frac{\text{接種歴ありの症例数}}{\text{接種歴なしの症例数}} = \left(\frac{38}{34} \right)$$

$$\text{Vaccine Efficacy} = (1 - RR) \times 100 =$$

ワクチン接種の有無別にみた発症日の比較



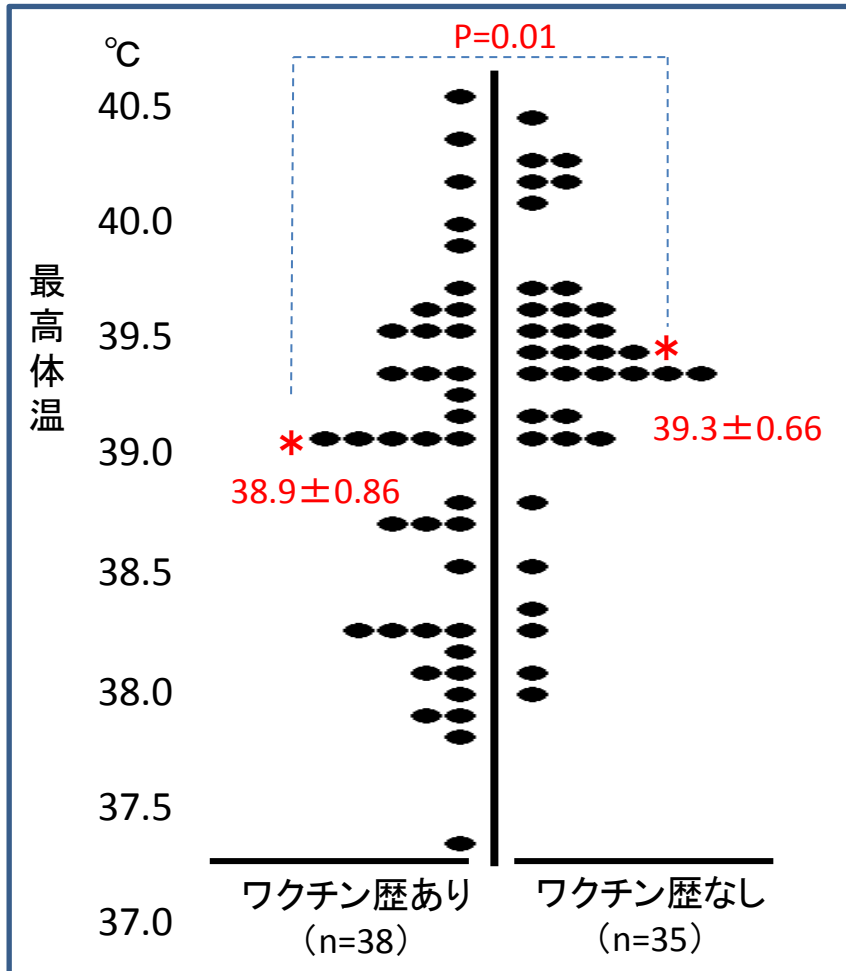
問10 ワクチン接種歴ごとに見た発症曲線を解釈せよ。

表 ワクチン接種の有無別にみた初診時の臨床像

	ワクチン 接種あり(38)	ワクチン 接種なし(35)	相対危険度	95%CI
全身倦怠感、悪寒	30	24	1.20	0.90 – 1.61
関節痛	21	20	0.97	0.64 – 1.45
頭痛	27	16	1.55	1.03 – 2.35
咳	27	15	1.66	1.08 – 2.56
咽頭痛	16	17	0.87	0.53 – 1.44
鼻汁	3	1	2.76	0.30 – 25.34
下痢	6	2	2.76	0.60 – 12.80
腹痛	4	1	3.68	0.43 – 31.40

問10 初診時臨床像について解釈せよ。

ワクチン接種の有無別にみた最高体温の比較



中等度 (39.0°C以上) の発熱の有無

	最高体温 39.0°C以上	最高体温 39.0°C未満
ワクチン歴あり (n=38)	16	22
ワクチン歴なし (n=35)	26	9

RR= < 95%CI <

問11 中等度以上の発熱の有無について解釈せよ。

結論

- 6月の季節はずれインフルエンザA事例では、
 - ワクチンによる発症抑止効果は、もはや見られなかった。
 - 接種群のほうが、最高体温が低い傾向にあったが、初診時に出現した臨床像には、差は無かった。
- 新興感染症であるpandemic A/H1N1株に対する国産ワクチンの単回接種による効果は、
 - 発症抑止効果は、受験準備～受験期間の3カ月程度は認められるが、接種後6カ月の段階でほとんど見られなくなった。
 - 高病原性鳥インフルエンザを念頭にしたパンデミックの際に接種するワクチンは、次の接種間隔までの期間を考慮すると、**用法・用量を再検討**すべきである。

謝辞： 横須賀市保健所土田賢一先生及び国立感染症研究所インフルエンザ遺伝子解析担当部門の皆様

やはり、新興感染症には

不活化ワクチンは、2回接種が必要！

いつ第2波、3波が来るか、誰にもわからないのだから、・・・

おわり