

図 8. デイケア・デイサービスの利用

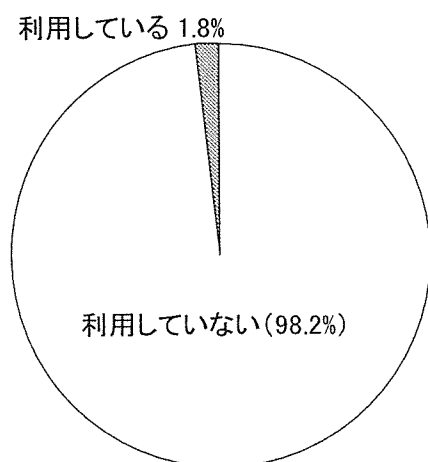


図 9. ショートステイの利用

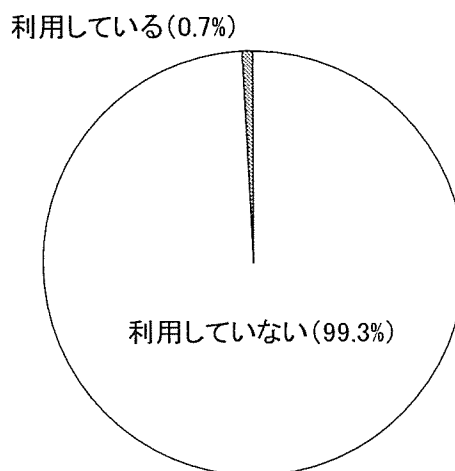


表 5. 前々シーズン（2004-05）のワクチン接種と前シーズン（2005-06）のワクチン接種

		前シーズンのワクチン接種		合計	接種率
		接種した	接種していない		
前々シーズンの ワクチン接種	接種した	213	19	232	91.8%#
	接種していない	70	239	309	22.7%
合計		283	258	541	

Chi-square test, $p < 0.01$

表 6. 前々シーズン（2004-05）のワクチン接種とインフルエンザ罹患

		前々シーズンの罹患		合計	罹患者の頻度
		罹患した	罹患していない		
前々シーズンの ワクチン接種	接種した	3	228	231	1.3%#
	接種していない	16	293	309	5.2%
合計		19	521	540	

Chi-square test, $p < 0.01$

表 7. 前シーズン（2005-06）のワクチン接種とインフルエンザ罹患

		前シーズンの罹患		合計	罹患者の頻度
		罹患した	罹患していない		
前シーズンの ワクチン接種	接種した	3	280	283	1.1%#
	接種していない	13	245	258	5.0%
合計		16	525	541	

Chi-square test, $p < 0.01$

高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性

分担研究者 小島原 典子 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座講師
山口 直人 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座教授
研究協力者 佐川 まさの 東京女子医大衛生学・公衆衛生学第2講座大学院生

研究要旨

インフルエンザに続発する肺炎の起炎菌は多様であるが、肺炎球菌ワクチンを併用することで肺炎・死亡を更に抑制できると考えられ、欧米では2003年で65%の高齢者が公費補助にて肺炎球菌ワクチンを接種している。我々は、高齢者においてインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時期接種が、安全であり、また発症予防に有効な抗体価の上昇を認めることを報告してきた。本研究では、接種1年後の肺炎球菌莢膜多糖体特異的IgG抗体濃度を測定した。軽度糖尿病等で通院中で、重篤な合併症のない高齢者に対して、肺炎球菌ワクチン接種1ヵ月後にインフルエンザワクチンを対側上肢に接種したが、重篤な副作用は認めなかった。初回肺炎球菌ワクチン接種による14種の抗体濃度は、すべての莢膜型で発症予防には十分な上昇が見られたが、type3,4に対する反応は低かった。接種1年後の抗体濃度はすべての莢膜型で有意に低下しており、接種年齢の検討も含めて、抗体濃度の推移を観察し、肺炎球菌ワクチンの再接種の検討が必要である。

A. 研究目的

インフルエンザに続発する肺炎の起炎菌は多様であるが、肺炎の原因の約25%をしめる(1)肺炎球菌ワクチンを併用することで肺炎、ひいては死亡を更に抑制できると考えられ、欧米では2003年で65%の高齢者が公費補助にて肺炎球菌ワクチンを接種している(2,3)。我々は、高齢者においてインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの同時期接種が、安全であり、また発症予防に有効な抗体価の上昇を認めることを報告してきた(4)。本研究では、接種1年後のインフルエンザ抗体価と肺炎球菌莢膜多糖体特異的IgG抗体濃度を測定し、肺炎球菌の再接種の時期につき考察した。

B. 研究方法

2005年9月から11月に埼玉県内1診療所の

基本健康診査受診者のうち、65歳以上で文書による同意の取れた計58名である。希望者に対し2005年10月に23価肺炎球菌ワクチン(ニューモバックス®)、11月に2005/6用インフルエンザHAワクチン「デンカ生研インフルB313」®(A/ニューカレドニア/20/99(H1N1) A/ニューヨーク/55/2004(H3N2) B/上海/361/2002)を11月に1回、上腕皮下に0.5mlを1回接種した。ワクチン接種前の採血を健診の血液検査同時に行った。ワクチン接種1ヵ月後、-80℃にて保存後、インフルエンザ抗体価をHI法(WHO法)にて測定した。肺炎球菌ワクチン接種者と、一部の非接種者は14種類の肺炎球菌莢膜多糖体特異的IgG抗体濃度をELISA法で測定した(5,6)。今回は、2006年9月に採血を行い肺炎球菌抗体の1年後の濃度を測定した。本研究は、東京女子医大倫理審査委

員会（第 916 号）にて承認された。

肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの両方を接種した群を PPV23 接種群（n=13）とし、インフルエンザワクチン単独群（n=31）と対照群（n=14）のうち無作為に抽出した 10 名を PPV23 非接種群とした（表 1）。抗体価及び濃度の平均値の検定には t 検定及び Wilcoxon 符号順位和検定を行った。

C. 結果

1) ワクチンによる副反応

局所疼痛、発赤をインフルエンザワクチン接種後に 3 名、肺炎球菌ワクチン接種後に 1 名認めたが、局所・全身とも重篤な副作用は認めなかった。

2) 肺炎球菌ワクチン接種前後の肺炎球菌莢膜特異型 IgG 抗体濃度と 1 年後の推移

図 1 に肺炎球菌莢膜特異型 IgG 抗体濃度を示す。肺炎球菌接種前、type1, 7F, 14 では既に発症予防に有効といわれる $1 \mu\text{g/ml}$ 以上（＝肺炎球菌ワクチン接種後有効抗体濃度）の抗体価平均値として有していた。福見らの 1983 年の報告(8)では、これらの莢膜型のがわが国における頻度は低いと推察される。肺炎球菌ワクチン接種により測定可能な 14 種のすべての莢膜型で $1 \mu\text{g/ml}$ 以上の抗体価平均値として有し、接種前に比べて有意に上昇していた（ $p<.01$ ）。しかし、type3, 4 では、接種後の抗体濃度の平均が 2 前後と低く、 $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の症例がそれぞれ 23、46%見られた（表 2）。

また、接種 1 年後の抗体濃度は、いずれの型でも有意に低下していた。

3) インフルエンザ抗体価の推移

一般に、インフルエンザ発症予防に有効といわれている 40 倍以上の抗体価をワクチン接種後に獲得したのは、A/H1N1 で 35%、A/H3N2 で 86%、B で 40%と A/H3N2 に対しては十分な抗体獲得がみられたが、A/H1N1、B への反応は不良であった。また平均抗体価（接種前→接種後）も A/H1N1 は、 $20 \pm 35 \rightarrow 48 \pm 47$ 、A/H3N2 は $25 \pm 30 \rightarrow 307 \pm 460$ 、B は $16 \pm 33 \rightarrow$

42 ± 45 と本集団において A/H1N1 は接種後有意な上昇が見られず、連続接種による頭打ち現象が示唆された(9)（図 2）。

D. 考察

肺炎球菌ワクチンは、23 種の肺炎球菌莢膜多糖(1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19F,20,22F,23F,33F) を含み、臨床分離株の約 80%をカバーするといわれている(7)。わが国では、斉藤らが、4 つの血清型 (6B, 14,19F,23F) について報告している (10) 以外、接種前後の抗体濃度の推移を調べた報告は少ない。われわれは、本研究において、14 の血清型(6B,14,19F,23F+1,3,4,5,7F,8,9N,9V,12F,18C)に対するワクチン接種前後の特異的 IgG 抗体を測定し、福見らの莢膜型の分布によれば 55 から 60%の肺炎球菌性肺炎の効果を判定可能といえる。しかし、われわれの対象内の接種前抗体保有状況は、type1, 7F, 14 有意でありペニシリン耐性菌などの影響で 21 世紀の莢膜型の分布は大きく変化している可能性が考えられた。今回、データは示さないが、6 年連続してワクチン株に採用されている A/H1N1 : ニューカレドニア株に対する頭打ち現象が示唆されたことは検討を要する。

我々の対象者の殆どが糖尿病や高血圧などで内服治療中の脆弱高齢者であった。このように基礎疾患を有する高齢患者においても、肺炎球菌ワクチン接種後の抗体濃度は、欧米の報告にみられるとおり (11,12)、発症予防に有効な濃度を獲得していた。以上より、インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの 1 ヶ月差の接種は、安全でかつインフルエンザワクチン単独接種よりも肺炎に対する予防効果が期待できる確認した。しかし、高齢者において肺炎球菌ワクチンの濃度は特に低下しやすいとも言われているが(13)、われわれの結果でも 1 年後に抗体濃度の有意な低下が認められた。一般に 10 年間ワクチンが有効であるといわれ、わが国では現状で再接種ができない。今後、接種年齢の検討も含めて抗体濃度の推移を検討していく必要がある。また、本研究では、添付文書の記載に習

い、インフルエンザワクチンと肺炎球菌の接種時期を1ヶ月空けたが、将来的には欧米のように同時接種が期待される。今後は、同時接種における有効性・安全性も検討していきたい。

E. 結論

高齢者に対して、肺炎球菌ワクチン接種1ヵ月後にインフルエンザワクチンを対側上肢に接種したが、重篤な副作用は認めなかった。初回肺炎球菌ワクチン接種による14種の抗体濃度は、すべての莢膜型で発症予防には十分な上昇が見られたが、type3,4に対する反応は低かった。接種1年後の抗体濃度はすべての莢膜型で有意に低下しており、接種年齢の検討も含めて、抗体濃度の推移を観察し、肺炎球菌ワクチンの再接種の検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

感染症学会誌 2007 in press

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Reference

- (1) 石田直：呼吸器感染症の起炎病原体。化学療法の領域 2000；16:308-18.
- (2) Willis BC, Ndiaye SM, Hopkins DP, Shefer A. Improving Influenza, Pneumococcal Polysaccharide, and Hepatitis B Vaccination Coverage Among Adults Aged <65 Years at High Risk. A Report on Recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. MMWR Recommen Rep, 2005 / 54(RR05) : 1-11
- (3) MMWR. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR, 1997 / 46(RR-08) : 1-2
- (4) 小島原典子、山口直人 高齢糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの有効性 感染症学会誌 2007 (in press)
- (5) Pikaytis BD, Goldblatt D, Frasch CE, et al: An analytical model applied to a multicenter pneumococcal enzyme-linked immunosorbent assay study. J Clin Microbiol 2000; 38: 2043-50.
- (6) Boctor FN, Barka NE, Apopian MS. Quantitation of IgG antibody to Streptococcus pneumoniae vaccine by ELISA and FAST-ELISA using tyraminated antigen. J Immun Methods 1898;120:167-171.
- (7) 福見秀雄、金子義徳、縣 俊彦、高柳満喜子、吉岡一、他：肺炎球菌ワクチンの臨床応用に関する研究—わが国における血清型分布。感染症誌。1983；58：39-53.
- (8) Chiba N, Kobayashi R, Hasegawa K, et al. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein and macrolide resistance genes, nad serotype of Streptococcus pneumoniae isolates from community-acquired pneumonia in children. J Antimicrobial Chemotherapy 2005; 56; 756-760.
- (9) 鍋島茂樹、村田昌之、山路浩三郎、ら インフルエンザワクチンの複数年連続接種によるHI価抗体上昇の抑制 感染症誌 2005; 79、596.
- (10) 斉藤若菜、永井英明、鈴木純子、益田公彦、田村厚久、他：慢性呼吸器疾患患者における23価肺炎球菌ワクチン接種前後の血清型特異抗体濃度の検討。日呼吸会誌 2005；43：277-282.
- (11) Christenson B, Lundberh P, Hedlund J, et al. Effect of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccine in adult aged 65 years or older: a prospective study.

Lancet 2001; 357: 1008-11.
 (12) Nicol KL: The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic

lung disease. Vaccine 1999; 17: S19-S93.
 (13) Sanpiro E, Berg AT, Austrian R, et al: The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. The New Eng J 1991; 325: 1453-1460.

表1 対象者の特性

	PPV23 接種群 (n=13名)	PPV 非接種群 (n=45) *		P value
		インフルエンザ ワクチン単独群 (n=31)	対照群 (n=14)	
年齢 †	75.5±1.4	71.3±0.9	72.7±1.3	0.047
女 n (%)	8 (53)	18 (57)	7 (62)	ns
既往歴 n (%)				
高血圧	5(38)	17(54)	8(60)	ns
脳卒中	0	1(3)	0	—
虚血性心疾患	0	1(3)	0	—
飲酒 n (%) ¶	0	1(3)	2(13)	—
喫煙 n (%) §	1(8)	1(3)	4(27)	ns
BMI †	23.8±1.0	24.4±0.6	24.4±0.9	ns
過去2年間のインフルエンザ ワクチン接種 n (%)	12(92)	25(83)	2(13)	<.001
過去の ppv23 接種 n (%)	0	0	0	—
過去2年間のインフルエンザ・ 肺炎の発症 n (%)	0	0	0	—
血液生化学検査				
Hemoglobin (g/dL) †	23.8±1.0	24.4±0.6	24.4±0.9	ns
HbA1c(%) †	6.9±0.2	7.0±0.2	6.7±0.2	ns

† mean±SE

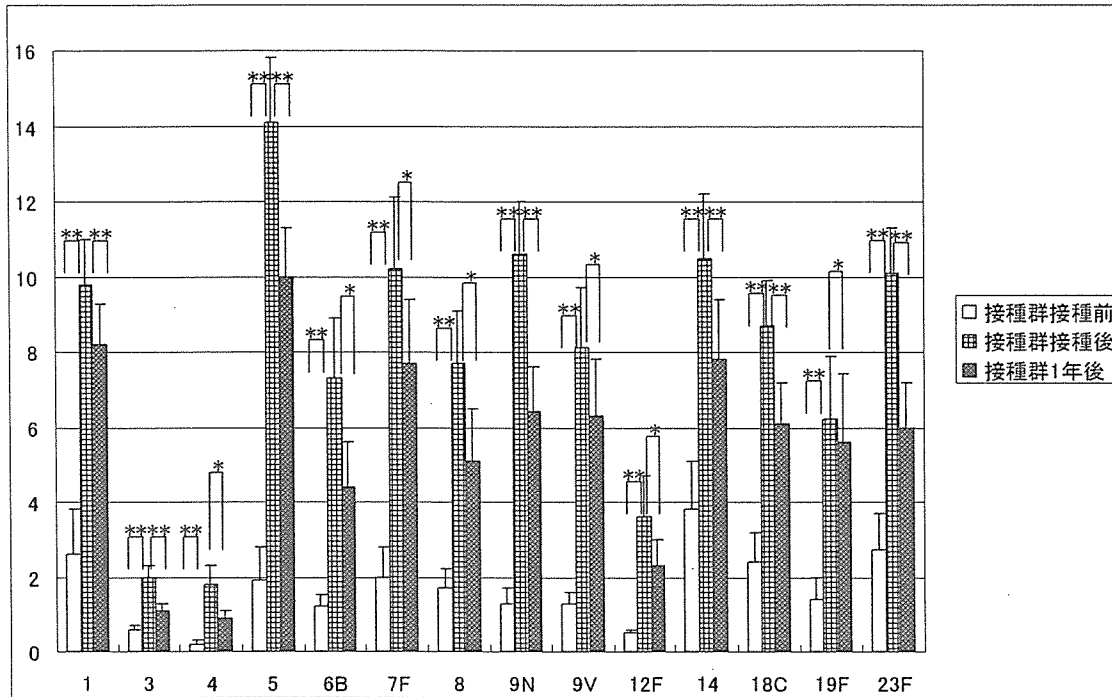
¶ 毎日飲酒するもの

§ 毎日喫煙するもの

* PPV 抗体価の測定は無作為に抽出した10名のみ。

図 1 The The concentration of the type-specific IgG antibodies to Streptococcus pneumoniae vaccine among elderly

(1) PPV23 接種群の接種前後と 1 年後の抗体濃度 (*<.05、**<.001)



(2) PPV23 非接種群における同時期の抗体濃度

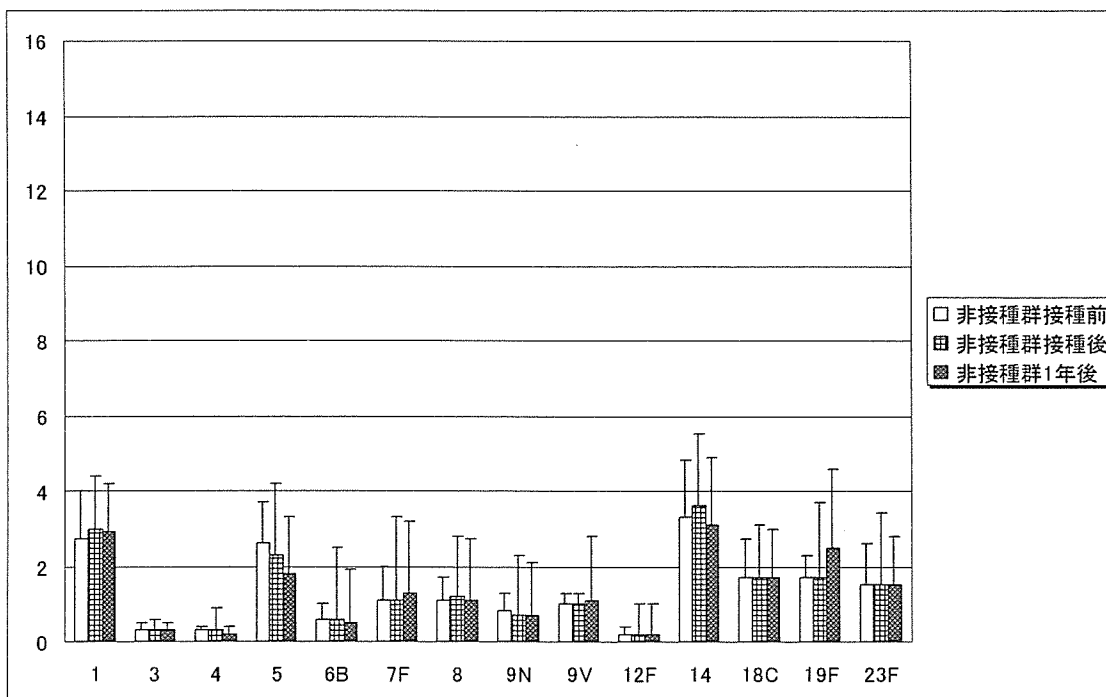


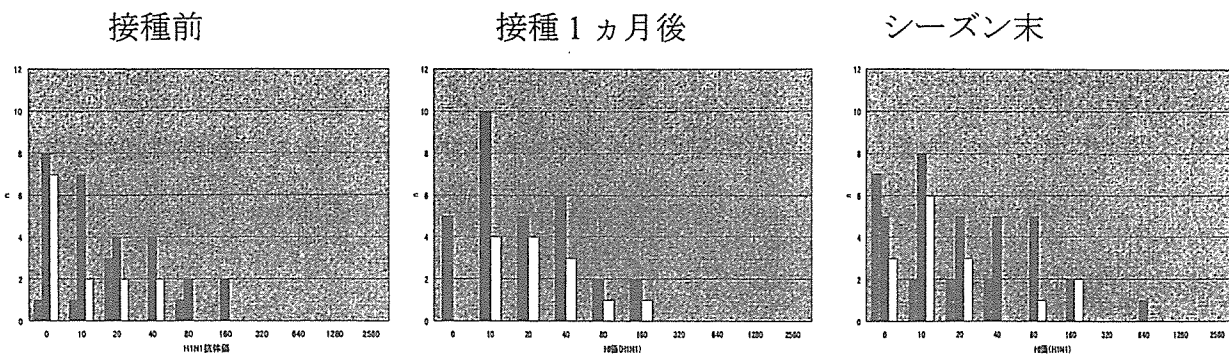
表2 肺炎球菌ワクチン接種による有効抗体濃度の莢膜型による差異

ワクチン株莢膜型 (網掛けは今回測定株)	わが国における分布(%) (7)	わが国における分布(%) (8)	接種前有効抗体濃度獲得(n=23) n (%)	接種後有効抗体濃度獲得(n=13) n (%)
1	1.2		16 (70)	13 (100)
2	-			
3	12.7		2 (9)	10 (77)
4	2.3		0	7 (54)
5	1.2		11 (48)	11 (85)
6A		⑤ 8.2		
6B	5.9	① 23.2	8 (35)	11 (85)
7F	1.4		12 (92)	12 (92)
8	-		10 (43)	13 (100)
9N	2.0		9 (39)	12 (92)
9V	3.6		9 (39)	10 (77)
10A	1.5			
11A	4.1			
12F	1.4		2 (9)	8 (62)
14	4.9	④ 10.5	16 (70)	12 (92)
15B	2.2			
17F	-			
18C	2.5		9 (39)	13 (100)
19F	3.7	③ 17.3	10 (43)	10 (77)
20	1.4			
22F	3.0			
23F	6.7	② 17.6	12 (57)	11 (85)
33F	1.0			

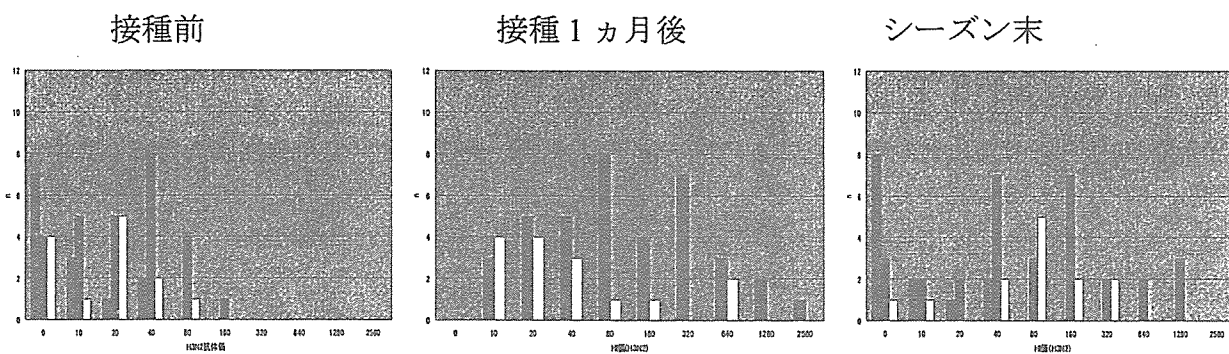
図2 インフルエンザ抗体価の推移

■ 対照群 ■ Flu 単独群 □ PPV+Flu 群

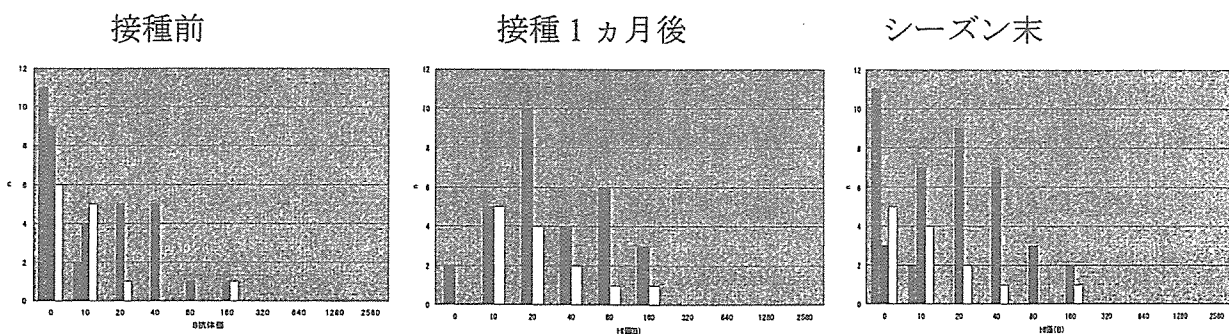
(1) H1N1



(2) H2N3



(2) B



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

在宅療養者におけるインフルエンザワクチンの有効性に関する研究
— 訪問看護サービス利用者における有効性研究 —

分担研究者	鈴木 幹三	名古屋市港保健所
研究協力者	小田内 里利	名古屋市港保健所
共同研究者	森 登志恵	名古屋市守山保健所
共同研究者	山羽 能吏子	名古屋市高齢者療養サービス事業団
分担研究者	藤枝 恵	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	竹村 重輝	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

2004/05 シーズンに、名古屋市で訪問看護を受けている者 451 人を対象とした前向き観察研究を実施した。このうち、要介護認定を受けている者 412 人(男 162、女 250、平均年齢 78.1 歳)に対象を限定して再解析を行い、ワクチンの有効性を検討した。ワクチン接種の調整オッズ比 (OR) は、インフルエンザ最流行期の「インフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱）」に対して 0.52(0.18-1.52)、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.10(0.64-1.90)、「全入院」に対しては 0.61(0.34-1.09)であり、境界域の有意差を認めた。要支援・要介護 1～2 に対象を限定すると、調整 OR はそれぞれ 1.28(0.18-8.98)、1.62(0.70-3.72)、0.57(0.24-1.34)、要介護 3～5 では、0.34(0.09-1.29)、0.79(0.39-1.63)、0.62(0.28-1.39)であった。要介護度 3～5 については、全てのアウトカムに対する OR が 1 未満となったが、要支援・要介護 1～2 では、OR が 1 未満となったのは全入院のみであった。ワクチンの効果は、要介護度により異なることが示唆された。在宅療養者におけるワクチンの効果を検討する際には、要介護度等、機能障害の程度について考慮する必要があると考えられる。

A. 目的

インフルエンザワクチンの有効性は、対象集団によって異なる。これまでのところ、中年期以降、特に高齢の地域住民に対する研究は、健康維持機構 (HMO 等) の加入者を対象にしたものがほとんどであり、在宅療養者を対象にした研究は、特定の慢性疾患患者を対象にしたものを除くとほとんどない。そこで、介護保険認

定者におけるインフルエンザワクチンの有効性、特に、要介護度とワクチンの効果について検討するため、データの再解析を行った。

B. 方法

研究デザインは、前向き観察研究である。対象はインフルエンザ流行期前に、名古屋市で訪問看護ステーション (全 17 箇所) を利用して

いる介護保険認定者 412 人とした。なお、研究参加にあたっては、担当看護師が説明を行い、対象者本人（または家族）から文書による同意を得た。

対象者全員について情報収集を行った。ベースライン情報として調査した項目は、2004 年 12 月 1 日現在の、ワクチン接種状況、要介護度、日常生活自立度（障害・痴呆）、同居家族数（家族構成）、住居、喫煙習慣、基礎疾患等（呼吸器疾患、心疾患、脳血管疾患、悪性腫瘍、治療中の糖尿病、治療中の高血圧、褥瘡、ステロイドまたは免疫抑制剤の使用、食事の摂取方法（経口摂取、経管栄養、IVH）、過去 3 シーズンのワクチン接種歴であった。曝露機会情報として調査した項目は、11 月～4 月の各月の訪問看護および訪問介護の利用回数と利用時間、デイケア、デイサービス、の回数であった。発病状況については、2004 年 12 月 13 日～2005 年 4 月 17 日の計 18 週間、訪問看護師（1～2 週間毎に訪問）が訪問時毎に本人または家族に質問し、回答内容を調査票に記入した。調査項目は、発熱（最高体温）、および、鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳、痰、食欲低下、かぜ症状による受診・往診、入院（肺炎・インフルエンザ、その他）の有無であった。

アウトカムは、名古屋市におけるインフルエンザ最流行期の、「インフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱）」、「かぜ症状による受診または往診」、「全入院」とし、ロジスティック回帰モデルにより、オッズ比（OR）および 95%信頼区間（95%CI）を計算した。なお、多変量解析で調整に用いた変数は、単変量解析において、有意または境界域の有意差を認めた変数、および性、年齢、要介護度である。

C. 結果

解析対象は、接種 240、非接種 172、計 412 である。要介護度の分布は、要支援：8（2%）、要介護 1：80（18%）、要介護 2：77（17%）、

要介護 3：66（15%）、要介護 4：78（19%）、要介護 5：103（23%）であった。接種群と非接種群の間の特性比較を表 1 に示す。接種群は非接種群に比べて、女性が少ない（56 vs. 67%、 $p=0.037$ ）、平均年齢が高い（79 vs. 77 歳、 $p=0.019$ ）、という特性の差を認めた。

感染症発生動向調査における名古屋市のインフルエンザ患者報告数が、「定点あたり 10 人以上の期間」をインフルエンザ最流行期と定義し、アウトカム発生の観察期間とした。該当期間は 2005 年第 5 週（1 月 31 日）から 12 週（3 月 27 日）までの 8 週間であった。病原微生物検出情報によると、定点あたりの患者数から見た流行規模は、過去 10 年間で最大であり、主流行株は B 型（全国で分離された株のうち 56%が B 型、41%が AH3 型）であった。名古屋市衛生研究所において、アウトカムの観察期間（10 週間）に分離されたインフルエンザウイルスは 16 株、このうち AH3 型は 6 株（38%）、B 型は 10 株（63%）であった。全国的な流行状況と同様、名古屋市においても主流行株は B 型であった。

インフルエンザ最流行期において、「インフルエンザ様疾患」16 人（接種 8 人、非接種 8 人）、「かぜ症状による受診・往診」69 人（接種 42 人、非接種 27 人）、「全入院」59 人（接種 29 人、非接種 30 人）が観察された（表 2）。対象者全体を解析対象とすると、ワクチン接種の crude OR は、「インフルエンザ様疾患」に対して 0.70（0.26-1.90）、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.13（0.66-1.91）、「全入院」に対しては 0.64（0.37-1.12）であり、いずれも有意差を認めるには至らなかった（表 3～5）。

次に、接種群と非接種群の特性の差を調整するため、多変量解析を行った。多変量解析でモデルに含めた変数は、「インフルエンザ様疾患」では、接種、性、年齢、要介護度、6 歳～12 歳児との同居、主な栄養摂取方法である。「かぜ症状による受診または往診」では、接種、性、年

年齢、要介護度、呼吸器疾患である。「全入院」については、接種、性、年齢、要介護度、糖尿病、褥瘡とした。接種の調整 OR は、「インフルエンザ様疾患」に対して 0.52 (0.18-1.52)、「受診または往診」に対して 1.10 (0.64-1.90)であった。「全入院」に対しては 0.61 (0.34-1.09)であり、境界域の有意差を認めた。

次に介護度別にサブグループ解析を行った (表 6～8)。要支援・要介護 1～2 における接種の調整 OR は、「インフルエンザ様疾患」に対して 1.28 (0.18-8.98)、「受診または往診」に対して 1.62 (0.70-3.72)、「全入院」については 0.57 (0.24-1.34)、要介護 3～5 においては、それぞれ 0.34 (0.09-1.29)、0.79 (0.39-1.63)、0.62 (0.28-1.39) であった。要介護度 3～5 では全てのアウトカムについて、OR の点推定値は 1 未満となったが、要支援・要介護 1～2 で、点推定値が 1 未満となったのは、全入院についてのみであった。

D. 考察

全対象者について解析した結果、「インフルエンザ様疾患」に関しては、有意差は認めなかったものの OR の低下は大であった (OR:0.52 (0.18-1.52))。「全入院」に対する接種の OR については、境界域の有意差を示し (OR:0.61 (0.34-1.09))、サブグループ解析でも OR は大きく低下した (OR:0.57~0.62)。つまり、「インフルエンザ様疾患」、および「全入院」についてはワクチン有効性を支持する結果であると考えられる。なお、明瞭なワクチンの効果を検出できなかった理由としては、アウトカムの発生頻度が低かったことによる検出力の低下、アウトカムの誤分類などの影響が考えられる²⁾。

一方、「かぜ症状による受診または往診」に対する OR は 1 より大となった。この理由としては、疾病の重症度と受診行動が必ずしも一致しないこと、接種群と非接種群において受診行動が異なる可能性などがあげられる。

サブグループ解析の結果、「インフルエンザ様疾患」および「受診または往診」に対する OR は、要支援・要介護度 1～2 では 1 より大、要介護 3 以上では 1 未満であり、null value から見た OR 向きが相反する結果となった。特に「インフルエンザ様疾患」に対する OR は、要介護度の低いグループでは 1.28、要介護度の高いグループでは 0.34 と有意には至らないものの大きく低下した。つまり、「インフルエンザ様疾患」および「受診または往診」については、要介護度が交絡因子として作用していると考えられ、解析では十分考慮する必要があることが示唆された。

近年、機能障害は「インフルエンザワクチン接種」と「インフルエンザ流行期の死亡」の関連における重要な交絡因子であることが報告された³⁾。この研究のアウトカムは死亡であり、対象者も HMO の会員であるため、本研究とは設定が異なる。しかし、要介護度を機能障害の程度を示す指標と考えると、本研究で得られた結果はこの先行研究と一致した結果と解釈できる。しかしながら、サブグループ解析では、対象数が減少し、統計学的検出力は低下するため、結果は不安定となりやすい。そのため、サブグループ解析の結果については慎重に解釈する必要がある。

E. 結論

介護保険認定者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、2004/05 シーズンのデータについて、再解析を行った。ワクチン接種の調整オッズ比 (OR) は、インフルエンザ最流行期の「インフルエンザ様疾患 (呼吸器症状を伴う 38℃以上の発熱)」に対して 0.52 (0.18-1.52)、「かぜ症状による受診または往診」に対して 1.10 (0.64-1.90)、「全入院」に対しては 0.61 (0.34-1.09) となり、境界域の有意差を認めた。要支援・要介護 1～2 に対象を限定すると、調整 OR はそれぞれ 1.28 (0.18-8.98)、

1.62(0.70-3.72)、0.57(0.24-1.34)、要介護3～5では、0.34(0.09-1.29)、0.79(0.39-1.63)、0.62(0.28-1.39)であった。介護度3～5については、全てのアウトカムに対するORが1未満となったが、要支援・要介護1～2では、ORが1未満となったのは全入院についてのみであった。ワクチンの効果は、要介護度により異なることが示唆された。高齢者においてワクチン有効性を検討する際には、要介護度等、機能障害の程度を考慮する必要があると考えられる。

文献

- 1) 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課、病原微生物検出情報、2005, 309, 287-293.
- 2) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, Oka T. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997; 15:962-967.
- 3) Jackson L, Nelson J, Benson P, Neuzil K, Reid R, Psaty B, et al., Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006; 35:345-352.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 対象者の特性比較

特性	接種群 (n=240)	非接種群 (n=172)	p値*
女性	135 (56)	115 (67)	0.037
平均年齢(範囲)	79(48-103)	77(45-99)	0.019
要介護 3~5	153 (64)	94 (55)	0.063
呼吸器疾患	36 (15)	22 (13)	0.525
糖尿病	41 (17)	24 (14)	0.380
褥瘡	19 (8)	15 (9)	0.770
経管・IVH	26 (11)	13 (8)	0.263
6~12歳児との同居	9 (4)	5 (3)	0.641

注) ()内は%または範囲。

* χ^2 検定またはWilcoxonの順位和検定。

表2. 結果指標の発生数

結果指標	接種群 (n=240)	非接種群 (n=172)	p値*
インフルエンザ様疾患	8 (3)	8 (5)	0.480
かぜ症状による受診・往診	42 (18)	27 (16)	0.663
全入院	29 (12)	30 (18)	0.118

注) ()内は%。

* χ^2 検定。

表3. 「インフルエンザ様疾患(呼吸器症状を伴う38℃以上の発熱)」に対するオッズ比 (対象者全体)

特性	単変量解析		多変量解析 *	
	OR (95%信頼区間)	p値	OR (95%信頼区間)	p値
接種	0.70 (0.26 - 1.90)	0.482	0.52 (0.18 - 1.52)	0.231
女性	0.48 (0.18 - 1.32)	0.157	0.48 (0.17 - 1.41)	0.183
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	0.50 (0.18 - 1.41)	0.189	0.59 (0.20 - 1.74)	0.337
要介護3～5 (Ref. 要支援・要介護1～2)	1.51 (0.51 - 4.42)	0.457	1.02 (0.30 - 3.43)	0.981
6～12歳児との同居	4.49 (0.92 - 22.0)	0.064	3.61 (0.66 - 19.9)	0.141
経管・IVH (Ref. 経口)	4.90 (1.61 - 15.0)	0.005	5.06 (1.41 - 18.2)	0.013

* 説明変数:表中のすべての変数。

表4. 「かぜ症状による受診・往診」に対するオッズ比 (対象者全体)

特性	単変量解析		多変量解析 *	
	OR (95%信頼区間)	p値	OR (95%信頼区間)	p値
接種	1.13 (0.66 - 1.91)	0.664	1.10 (0.64 - 1.90)	0.721
女性	0.80 (0.47 - 1.35)	0.404	0.91 (0.52 - 1.57)	0.729
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	1.06 (0.63 - 1.79)	0.820	1.02 (0.60 - 1.75)	0.932
要介護3～5 (Ref. 要支援・要介護1～2)	0.85 (0.50 - 1.44)	0.548	0.86 (0.50 - 1.46)	0.570
呼吸器疾患	2.35 (1.24 - 4.45)	0.009	2.28 (1.18 - 4.38)	0.014

* 説明変数:表中のすべての変数。

表5. 「全入院」に対するオッズ比 (対象者全体)

特性	単変量解析		多変量解析 *	
	OR (95%信頼区間)	p値	OR (95%信頼区間)	p値
接種	0.64 (0.37 - 1.12)	0.120	0.61 (0.34 - 1.09)	0.094
女性	0.73 (0.42 - 1.27)	0.260	0.70 (0.39 - 1.26)	0.233
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	1.02 (0.59 - 1.78)	0.941	1.23 (0.69 - 2.20)	0.480
要介護3～5 (Ref. 要支援・要介護1～2)	0.65 (0.37 - 1.13)	0.127	0.64 (0.35 - 1.16)	0.140
糖尿病	2.33 (1.22 - 4.47)	0.011	2.15 (1.09 - 4.23)	0.028
褥瘡	2.56 (1.12 - 5.85)	0.026	3.02 (1.26 - 7.28)	0.014

* 説明変数:表中のすべての変数。

表6. 「インフルエンザ様疾患(呼吸器症状を伴う38°C以上の発熱)」に対するオッズ比 (要介護度別解析)

特性	要支援・要介護1~2		要介護3~5	
	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値
接種	1.36 (0.22 - 8.33) 0.743	1.28 (0.18 - 8.98) 0.805	0.49 (0.14 - 1.64) 0.244	0.34 (0.09 - 1.29) 0.112
女性	0.44 (0.07 - 2.72) 0.379	0.48 (0.07 - 3.23) 0.452	0.49 (0.15 - 1.67) 0.256	0.54 (0.15 - 2.00) 0.356
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	0.59 (0.10 - 3.61) 0.566	0.65 (0.10 - 4.43) 0.664	0.46 (0.13 - 1.61) 0.225	0.45 (0.11 - 1.79) 0.256
6~12歳児との同居	12.9 (1.09 - 153) 0.043	11.3 (0.91 - 142) 0.060	2.47 (0.28 - 21.4) 0.413	2.00 (0.19 - 20.6) 0.562
経管・IVH (Ref. 経口)			5.00 (1.44 - 17.3) 0.011	5.83 (1.56 - 21.8) 0.009

* 説明変数: 表中のすべての変数。

表7 「かぜ症状による受診・往診」に対するオッズ比 (要介護度別解析)

特性	要支援・要介護1~2		要介護3~5	
	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値
接種	1.70 (0.75 - 3.85) 0.202	1.62 (0.70 - 3.72) 0.261	0.84 (0.42 - 1.69) 0.630	0.79 (0.39 - 1.63) 0.527
女性	0.87 (0.39 - 1.93) 0.726	0.96 (0.42 - 2.21) 0.925	0.76 (0.38 - 1.52) 0.435	0.90 (0.43 - 1.89) 0.783
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	1.43 (0.64 - 3.21) 0.381	1.33 (0.59 - 3.03) 0.490	0.86 (0.43 - 1.70) 0.655	0.78 (0.38 - 1.60) 0.497
呼吸器疾患	1.50 (0.54 - 4.15) 0.435	1.44 (0.51 - 4.12) 0.492	3.23 (1.42 - 7.38) 0.005	3.34 (1.42 - 7.85) 0.006

* 説明変数: 表中のすべての変数。

表8. 「全入院」に対するオッズ比 (要介護度別解析)

特性	要支援・要介護1~2		要介護3~5	
	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値	単変量解析 OR (95%信頼区間) p値	多変量解析* OR (95%信頼区間) p値
接種	0.67 (0.30 - 1.50) 0.330	0.57 (0.24 - 1.34) 0.196	0.66 (0.31 - 1.43) 0.296	0.62 (0.28 - 1.39) 0.248
女性	0.97 (0.43 - 2.20) 0.949	0.91 (0.39 - 2.09) 0.816	0.92 (0.35 - 2.41) 0.857	0.52 (0.22 - 1.22) 0.135
78歳以上 (Ref. 78歳未満)	0.97 (0.43 - 2.16) 0.932	1.18 (0.51 - 2.76) 0.699	1.10 (0.51 - 2.37) 0.817	1.32 (0.58 - 3.01) 0.511
糖尿病	2.11 (0.88 - 5.05) 0.095	2.42 (0.97 - 6.02) 0.059	2.69 (0.91 - 8.00) 0.075	1.69 (0.57 - 5.01) 0.343
褥瘡	1.57 (0.16 - 15.7) 0.699	1.44 (0.13 - 16.1) 0.767	3.53 (0.60 - 20.8) 0.163	3.53 (1.36 - 9.18) 0.010

* 説明変数: 表中のすべての変数。

高齢者におけるシスチン/テアニン投与がインフルエンザワクチン接種後の抗体価におよぼす影響

分担研究者 林 嘉光 名古屋市厚生院 第一診療科
研究協力者 宮川 浩一 名古屋市厚生院 第二診療科
前田 章子 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

名古屋市厚生院の施設入所者の中でインフルエンザワクチン接種を希望する 65 歳以上の高齢者を対象とし、無作為にアミノ酸（シスチン/テアニン）食品投与群（32 名）と対照食品投与群（33 名）の 2 群に分け、1 日 1 回当該被験食品を 14 日間投与した。投与開始前および後に問診と採血を行い、被験食品投与による臨床症状の変化の観察および安全性について評価した。また、被験食品投与終了後にインフルエンザワクチンを接種し、被験食品の投与がワクチン接種後の抗体価の変化におよぼす影響についても検討した。

シスチン/テアニン食品の投与により臨床症状および血液検査所見に異常を呈するものはなかった。抗体価がインフルエンザワクチン接種前に 40 未満の者のうち、かつ接種後に 40 倍以上に上昇したものを反応群とした。全対象症例の平均値をカットオフ値として層別解析をおこなったところ、対照と比較してシスチン/テアニン投与はインフルエンザ A(H1N1)型に関し、低蛋白群では 10% vs. 62.5% ($p<0.05$)、また低ヘモグロビン群では 9.1% vs. 71.4% ($p<0.05$) と反応群の比率を有意に増加させた。同様な傾向は A(H3N2)型と B 型に関しても認められた。また低アルブミン群、低コレステロール群、低白血球群、より高齢者、男性、前シーズンのワクチン接種歴のない群においても認められた。シスチン/テアニン食品は高齢者において、インフルエンザワクチンの効果を増強する可能性がある。

A. 研究目的

ヒトは加齢とともに各種の生理機能が低下するが、免疫機能の低下もその事象の一つである。近年、わが国の人口構成が高齢化した結果、免疫機能の低下した高齢者が増加している。高齢者におけるインフルエンザ感染は重篤化しやすく、時には死に至ることもあるためその感染予防対策は非常に重要である。

シスチン/テアニン食品は食品添加物として使用されているアミノ酸である L-シスチンおよび L-テアニンを成分とする食品である。基礎的

研究において老齢マウスに対するシスチン/テアニンの経口投与が血中の抗原特異的抗体を増加させることが明らかとなった。また、老齢マウスインフルエンザ感染モデルにおいて、シスチン/テアニンは感染後の肺におけるウイルス価を有意に減少させることも確認されている。これらの結果はシスチン/テアニン食品が高齢者のインフルエンザ感染に対する免疫応答を改善する作用を有する可能性を示唆している。一方、ヒトにおいては既に成人での感冒罹患率の低下効果が確認されていることから、ヒトにお

いても免疫機能の改善効果が期待される。本食品の安全性について、これまで有害事象の報告はみられない。

そこで、本研究では高齢者を対象にシスチン/テアニン食品摂取の安全性を確認するとともにインフルエンザワクチン接種後の抗体産生に関する影響について臨床的に検討した。

B. 研究方法

研究デザインは前向き比較対照試験である。

研究対象者の選択基準は①65歳以上、②性別は問わないが、男女比 1:3 を超えないこと、③研究の目的、方法、研究期間中の注意事項を理解し、自由意志により本研究に参加することに文書にて同意したものとした。一方、①慢性腎炎などの腎障害の既往を有する者、②肝硬変、慢性肝炎等の肝疾患と診断されている者、③重篤な心疾患を有する者、④ワクチン接種によりアレルギー反応が惹起されると想定される者、⑤極端な低栄養状態の者（血清アルブミン値が 2.7g/dL 以下など）、⑥副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤などの免疫機能に影響をおよぼす薬剤を服用していない者、⑦上記以外で担当医師が本研究の対象として不適当と判断した者を対象から除外することにした。

研究対象者をシスチン/テアニン群と対照群の 2 群に性別を考慮した無作為割付をおこなった。シスチン/テアニン群には L-シスチン 700mg と L-テアニン 280mg を含むアミノ酸食品、対照群にはセルロース 930mg とグルタミン酸ナトリウム 50mg を含む対照食品をそれぞれ 1 日 1 回、14 日間、二重盲検法により経口投与した。被験食品の投与終了翌日にインフルエンザワクチンを接種した。

被験食品の投与前と投与終了時およびインフルエンザワクチン接種 1 ヶ月後に担当医による問診、臨床症状の観察および採血検査による臨床検査値の評価をおこなった（図 1）。また、ワクチン接種前と接種 1 ヶ月後のインフルエンザウイルス血球凝集抑制 (HI) 抗体価を測定した。

C. 研究結果

1. シスチン/テアニン食品の安全性

65 名に対して被験食品の投与を完了し、インフルエンザワクチンの接種ならびに採血検査をおこなった。被験食品投与によって何らかの異常を訴える者、あるいは臨床検査成績に異常を示す者はなかった。

2. 研究対象者の背景因子

年齢、性別、体重、日常生活動作能力および前シーズンのインフルエンザワクチン接種者数のいずれにおいてもシスチン/テアニン群と対照群の間に有意な差を認めなかった（表 1）。

3. 抗体価の変化

インフルエンザワクチン接種によりインフルエンザ A(H1N1)、A(H3N2)、B いずれの型においても有意な抗体価の上昇を認めた。ワクチン接種前においてシスチン/テアニン群では対照群と比較して高い抗体価を有する傾向があり、特に B 型では有意に高かった。接種後の抗体価に両群間の有意差はなかった（図 2）。また、ワクチン接種前後での抗体価の変化量を比較しても両群間に有意差を認めなかった（図 3）。

次に、性別、前シーズンにおけるワクチン接種歴の有無、年齢、血清総蛋白質値、血清アルブミン値、血清総コレステロール値、末梢白血球数およびヘモグロビン値に関して層別解析を行った。カットオフ値として全対象症例の平均値を用いた。抗体価の絶対値 (\log_2 変換) を対照群とシスチン/テアニン群で比較すると、男性 (3.6 ± 2.6 vs. 5.2 ± 1.4 , $p < 0.05$) および年齢 77 歳以上群 (3.8 ± 2.2 vs. 5.3 ± 1.2 , $p < 0.05$) において B 型 (3.6 ± 2.6 vs. 5.2 ± 1.4 , $p < 0.05$)、低ヘモグロビン群において A(H1N1)型 (5.1 ± 1.4 vs. 5.9 ± 1.0 , $p < 0.05$)、前シーズンの接種歴なし群 (4.7 ± 2.1 vs. 5.6 ± 1.5 , $p < 0.05$) および低白血球群 (4.3 ± 2.5 vs. 5.5 ± 1.5 , $p < 0.05$) において A(H3N2)型の抗体価がそれぞれ有意に上昇していた（表 2-1,2）。しかし、ワクチン接種前後で 4 倍以上の抗体価の上昇を示した者の比率を比較すると、シスチン/テアニン群において一部有意にその比率が低い傾向が見られた（表

2・1,2,3)。

一方、ワクチン接種前の抗体価が40未満であった者の中で、接種により40以上に上昇した者を反応群とし、その比率について対照群とシスチン/テアニン群を比較した(図4)。両群間に有意差はないものの、シスチン/テアニン群において反応群がやや多い傾向を示した。次に層別解析により対照群とシスチン/テアニン群を比較した。その結果、A(H1N1)型に関して低蛋白質群(10% vs. 62.5%, $p < 0.05$)と低ヘモグロビン群(9.1% vs. 71.4%, $p < 0.05$)においてシスチン/テアニン投与は反応群の比率が有意に多かった。同様な傾向は男性、前シーズンのワクチン接種歴なし群、77歳以上群、低総コレステロール群、低アルブミン群および低白血球群でも認められた(図5)。

D. 考察

高齢者におけるインフルエンザ感染症は重篤化しやすく、時には生命に影響をおよぼすこともあることから、有効な予防対策を講じることは極めて重要である。疫学的研究によると、65歳以上の高齢者をはじめとするハイリスク者に対するインフルエンザワクチン接種は重篤な合併症を減少させることが明らかにされている¹⁾。しかし、高齢者では免疫応答反応が低下していることから、ワクチン接種後に誘導される抗体価が低く、高齢者ではワクチンの有効性が低いことも指摘されている^{2,3)}。高齢者を中心とした施設である当院では職員をはじめ、施設内入所者に対してインフルエンザワクチン接種をうけるよう積極的にはたらきかけてきた。しかし、2004/05シーズンはB型インフルエンザが施設内で流行した⁴⁾。これらの事実から高齢者においてはワクチンの接種だけでは十分な発病予防効果が得られない可能性が示唆される。そこで、発病を阻止するのに十分な抗体価の上昇が得られるような何らかの方策をとることが必要である。

ヒトは加齢と共に生体内の酸化ストレスが亢進する⁵⁾。亢進した酸化ストレスは血中免疫グ

ロブリン量を低下させる⁶⁾。このような加齢に伴う免疫機能の低下を改善するためには酸化ストレスの低減ならびに免疫グロブリンの産生を増加させるような手段が有効であると考えられる。今回の研究で用いたシスチンは生体内で酸化作用を担うグルタチオンの前駆体として酸化ストレスを低減する。一方、テアニンは生体内でグルタミン酸とエチルアミンに分解され、グルタミン酸はシスチンのリンパ球内への取り込み上昇に寄与する。またエチルアミンはリンパ球に作用してサイトカインの産生増加を介した抗体産生増加作用を示すことが実験的に認められている。こうしたシスチンおよびテアニンの協調的な作用は高齢者における低下した免疫機能の改善に対して有効であるものと考えられる。高齢者や低血清蛋白群においてインフルエンザワクチン接種後の抗体価上昇反応が低いことがすでに報告されており⁷⁾、高齢あるいは低栄養状態はワクチン接種を行なってもインフルエンザに罹患しやすい。今回の研究において、ワクチン接種前の抗体価が40未満の者のうち接種後に感染防御水準と考えられる40以上に上昇した者を対象に層別解析を行なったところ、高齢者のなかでも血清蛋白質の少ない群、ヘモグロビン値の低い群をはじめとした栄養状態や骨髄機能の低下が推定される群においてシスチン/テアニン投与の有効性が顕著であった。これら、特に免疫反応の低下が推定される群に対するシスチン/テアニン投与はワクチン接種後のインフルエンザ感染予防に寄与し、施設内流行を防ぐことによってインフルエンザ関連死や疾病罹患率の低下をもたらすことが期待される。

シスチン/テアニン群と対照群の背景因子の比較では、いずれの因子も群間の有意差なく無作為化がおこなわれたが、ワクチン接種前の抗体価のみシスチン/テアニン群で高値を示した。一方、接種後の抗体価は両群間で有意差がなかった。これは抗体価の頭打ち減少が影響しているものと思われる。その結果、ワクチン接種による抗体価の変化量と接種前後で4倍以上に上昇した者の比率を比較するとシスチン/テアニ

ン群においてむしろ少ない傾向がみられた。個人レベルで高い抗体価を有することは感染防御に有意義であるが、施設内流行を予防するという観点からは感染防御レベルの抗体価を有しない者に対して、ワクチン接種によって広く感染防御レベルの抗体価を獲得させることに重点をおくべきであると考え。

シスチン/テアニン食品の摂取により臨床症状および検査所見に関する異常はみられず、同食品の安全性についても確認できた。そこで同食品を広く高齢者に適用することによってインフルエンザワクチンの有効性を高め、インフルエンザ感染を予防することが期待できる。

文献

- 1) Govaert ThME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *JAMA* 272: 1661-1665, 1994
- 2) McElhaney JE, Beattie BL, Devine R, et al. Age-related decline in interleukin 2 production in response to influenza vaccine. *J Am Geriatr Soc* 38:652-658, 1990
- 3) Potter JM, O'Donnell B, Carman WF, Roberts MA, Stott DJ. Serological response to influenza vaccination and nutritional and functional status of patients in geriatric medical long-term care. *Age and Ageing* 28:141-145, 1999
- 4) 林 嘉光. 名古屋市厚生院におけるインフルエンザ発生事例とワクチン接種状況. 名古屋

市厚生院紀要 31:5-8, 2005

- 5) Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R18-R36, 2007.
- 6) Ercal N, Neal R, Treeratphan P, Lutz PM, Hammond TC, Dennery PA, Spitz D. A role for oxidative stress in suppressing serum immunoglobulin levels in lead-exposed Fisher 344 rats. *Arch Environ Contam Toxicol* 39:251-256, 2000
- 7) Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 23:1457-1463, 2005

E. 結論

高齢者に対してインフルエンザワクチン接種前にシスチン/テアニン食品を投与することによりワクチンの有効性を高めることができる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 研究対象者の背景因子

		シスチン/テアニン群 (n=32)	対照群 (n=33)	P値
男:女		14:18	15:18	0.911 ¹⁾
年齢(歳)		76.0±9.2	77.4±8.9	0.466 ²⁾
体重(kg)		46.8±9.8	45.7±9.9	0.679 ²⁾
日常生活動作能力	J	3	2	0.672 ³⁾
	A	8	8	0.828 ¹⁾
	B	16	18	0.906 ¹⁾
	C	5	5	1.000 ³⁾
前年ワクチン接種者		25	22	0.450 ¹⁾

表中の数値は平均±標準偏差

1) χ^2 検定、2) Mann-Whitney U検定、3) Fisher正確確率検定

J: 何らかの障害等を有するが、日常生活はほぼ自立しており独力で外出する。

A: 屋内での生活は概ね自立しているが、介助なしには外出しない。

B: 屋内での生活は何らかの介助を要し、日中もベッド上での生活が主体であるが、座位を保

C: 一日中ベッド上で過ごし、排泄、食事、着替えにおいて介助を要する。

表2-1. HI価の層別解析 —性別、接種歴、年齢—

	log ₂ HI (mean±SD)		4倍以上上昇		log ₂ HI (mean±SD)		4倍以上上昇	
	接種前	接種後	n	%	接種前	接種後	n	%
男性								
対照群 (n=15)					対照群 (n=18)			
A(H1N1)	4.1±2.6	5.5±1.4	4	26.7	4.0±2.1	5.3±1.4	4	22.2
A(H3N2)	3.7±1.9	5.3±2.0	6	40.0	2.7±1.8	4.8±2.6*	9	50.0
B	2.7±2.4	3.6±2.6	3	20.0	3.7±2.0	4.5±1.6	3	16.7
シスチン/テアニン群 (n=14)					シスチン/テアニン群 (n=18)			
A(H1N1)	5.6±1.8	6.3±1.5	3	21.4	4.9±1.7	5.4±1.2	1	5.6
A(H3N2)	3.8±1.9	5.2±2.1	5	35.7	3.4±2.0	5.1±2.0	8	44.4
B	4.6±1.9	5.2±1.4 [#]	1	7.1	4.1±2.2	4.7±2.2	1	5.6
前シーズンの接種歴なし								
対照群 (n=11)					対照群 (n=22)			
A(H1N1)	3.1±3.2	5.3±1.8	5	45.5	4.5±1.7	5.5±1.2	3	13.6
A(H3N2)	3.3±1.9	4.7±2.1	3	27.3	3.1±2.0	5.2±2.5*	12	54.5
B	2.6±2.7	3.7±2.8	2	18.2	3.5±2.1	4.3±1.8	4	18.2
シスチン/テアニン群 (n=7)					シスチン/テアニン群 (n=25)			
A(H1N1)	4.0±2.1	6.2±1.2*	4	57.1	5.5±1.5	5.7±1.4	0	0.0
A(H3N2)	2.7±1.9	5.6±1.5 ^{***#}	4	57.1	3.8±1.9	5.0±2.1*	9	36.0 ⁺
B	3.2±2.4	4.5±3.2	2	28.6	4.6±1.9 [#]	5.0±1.3	0	0.0
年齢<77								
対照群 (n=17)					対照群 (n=16)			
A(H1N1)	3.7±2.6	5.6±1.5 ^{**}	6	35.3	4.4±2.1	5.2±1.3	2	12.5
A(H3N2)	2.7±2.3	5.0±2.7 ^{**}	10	58.8	3.6±1.3	5.0±2.0 ^{**}	5	31.3
B	3.0±2.3	4.3±2.2*	5	29.4	3.5±2.4	3.8±2.2	1	6.3
シスチン/テアニン群 (n=20)					シスチン/テアニン群 (n=12)			
A(H1N1)	5.5±2.0 [#]	6.1±1.5	2	10.0	4.7±1.2	5.2±1.1	2	16.7
A(H3N2)	3.6±2.1	5.0±2.3*	7	35.0	3.6±1.8	5.4±1.4*	6	50.0
B	4.2±2.2	4.7±2.1	1	5.0	4.5±1.9	5.3±1.2 [#]	1	8.3

* p<0.05, ** p<0.01 ワクチン接種前との比較 (対応のあるWilcoxon検定)

p<0.05 対照群との比較 (Mann-Whitney U検定)

+ p<0.05 対照群との比較 (Fisher正確確率検定)