

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

若年性特発性関節炎（JIA）におけるインフルエンザワクチンの有効性および免疫応答に関する研究

分担研究者 伊藤 雄平 久留米大学医療センター小児科  
研究協力者 津村 直幹 久留米大学医学部小児科

### 研究要旨

久留米大学病院小児科に通院中の若年性特発性関節炎（JIA）患者 8 人（男 5、女 3 人；平均年齢 10.8 歳）を対象に、インフルエンザワクチン接種後の抗体価の推移、およびインフルエンザ罹患状況を検討した。（2005/06 シーズン、前向き cohort study）。免疫抑制薬投与中の患者におけるワクチン接種後の抗体持続期間を検討することが主目的である。

インフルエンザワクチンは、2005 年 10 月下旬から 12 月上旬までに年齢に応じた接種量、接種回数で接種し、背景因子（免疫抑制薬の種類、服薬状況、服薬期間、過去のインフルエンザワクチン接種歴、罹患歴など）についても収集した。観察期間中（2005 年 12 月から 2006 年 7 月）のインフルエンザ罹患状況は 2 週間に 1 度の外来受診時に確認した。採血は①ワクチン接種前、②ワクチン接種（2 回接種の場合、2 回目接種）後およそ 1 ヶ月、③シーズン終了後、④ワクチン接種後 6～7 ヶ月後に実施し、HI 抗体価の持続期間を検討した。

観察期間中、2 人がインフルエンザに罹患した。1 例は、初めてのワクチン接種であり、40 倍以上の HI 抗体価を獲得していたが発症した。もう 1 例は、抗 TNF $\alpha$  薬投与中の重症例であり、全ての抗体反応が乏しかった。発症しなかった 6 人に関して、ワクチン接種前より 40 倍以上の HI 抗体価を有していたのは、A(H1N1)：6 人中 4 人（以後、4/6 と略す）、A(H3N2)：5/6、B：3/6 であり、ワクチン接種後 40 倍以上の HI 抗体価上昇を示したのは、A(H1N1)：2/2、A(H3N2)：1/1、B：2/3 であった。発症防御 HI 抗体価（1:40 以上）を 6 ヶ月以上持続したのは、A(H1N1)：5/6、A(H3N2)：6/6、B：4/5 であり、一方 A(H1N1) および B において 6 ヶ月未満の抗体持続、および B において抗体上昇を認めなかったのは、ともに 13 歳未満の症例であった。

今回、対象症例数は少ないが、免疫抑制療法中の JIA 患者 8 人においてインフルエンザワクチンは安全に接種することができた。年少児および抗 TNF $\alpha$  薬などの生物学的製剤投与中の患者では、免疫応答が十分ではない可能性がある。13 歳以上の年長児では、複数の免疫抑制薬投与中でも 6 ヶ月以上有効な抗体価が持続し、十分な免疫応答が認められた。

### A. 研究目的

免疫抑制薬投与中の患者では、一般に予防接種不適当者と考えられる場合も少なくない。若

年性特発性関節炎（JIA）患者では、ステロイドを含めた種々の免疫抑制薬による治療が必要であり、またインフルエンザを含め、感染症に

罹患することにより JIA が再燃することも知られている。膠原病専門医は、JIA 患者へのインフルエンザワクチン接種を推奨しているが、ワクチン接種の安全性、抗体獲得の有無、防御抗体価の持続期間を検討した報告は少ない。

今回、プレドニゾロン (PSL)、メソトレキサート (MTX)、シクロスポリン (CyA) 服用中およびインフリキシマブ (抗 TNF $\alpha$  薬) 投与中の JIA 患者におけるインフルエンザワクチンの安全性、接種前後の抗体価の推移、罹患状況を検討することとした。

## B. 研究方法

1) デザインは前向き観察研究とした。対象は、久留米大学病院小児科に通院中の JIA 患者で、研究参加について本人あるいは代諾者により文書にて同意を得た 8 人である。患者の背景は、男性 5 人、女性 3 人、平均年齢 10.8 歳 (範囲、5~17 歳) であり、全員に対して、免疫抑制薬の種類、服薬状況、服薬期間、過去のインフルエンザワクチン接種歴、罹患歴を収集した (表 1)。

2) インフルエンザワクチン (化血研 Lot#283C) は、2005 年 10 月下旬から 12 月上旬までに年齢に応じた接種量、接種回数で接種した。

3) 観察期間中 (2005 年 12 月から 2006 年 7 月まで)、インフルエンザ罹患状況および外来受診時に抗体価測定のための採血を行った。また、ワクチン接種前の抗体価は、9~10 月にかけて行った。従って、抗体価測定のための採血は①ワクチン接種前、②ワクチン接種 (2 回接種の場合、2 回目接種) 後およそ 1 ヶ月、③シーズン終了後、④ワクチン接種後 6~7 ヶ月後に行った。

4) 対象の患者は、2 週間に 1 度の外来受診時に罹患状況の確認を行うが、発熱時には受診をしていただき、インフルエンザ抗原の検査などを行った。

5) プールされた血清は、一括して化血研に依頼して抗体価の測定を行った。

## C. 研究結果

1) 観察期間中、2 人がインフルエンザに罹患した。A(H3N2)に罹患した 1 例は PSL のみ服用中の 5 歳男児で、初めてのワクチン接種であり、40 倍以上の HI 抗体価 (A(H3) :80 倍) を獲得していたが発症した。A(H1N1)に罹患したもう 1 例は、抗 TNF $\alpha$  薬投与中の重症例であり、全ての抗体反応が乏しかった (図 1)。

2) 発症しなかった 6 人に関して、ワクチン接種前より 40 倍以上の HI 抗体価を有していたのは、A(H1N1) : 6 人中 4 人 (以後、4/6 と略す) 4/6、A(H3N2) : 5/6、B : 3/6 であり、ワクチン接種後 40 倍以上の HI 抗体価上昇を示したのは、A(H1N1) : 2/2、A(H3N2) : 1/1、B : 2/3 であった。発症防御 HI 抗体価 (1:40 以上) を 6 ヶ月以上持続したのは、A(H1N1) : 5/6、A(H3N2) : 6/6、B : 4/5 であり、一方 A(H1N1) および B において 6 ヶ月未満の抗体持続、および B において抗体上昇を認めなかったのは、ともに 13 歳未満の症例であった (図 2, 3, 4)。今回、対象症例数は少ないが、観察期間中特に副反応等認めず、免疫抑制療法中の JIA 患者 8 人においてインフルエンザワクチンは安全に接種することができた。

## D. 考察

2005/06 シーズン中にインフルエンザに罹患した、あるいは免疫応答が十分ではないと考えられたのは、抗 TNF $\alpha$  薬が投与されていた症例、および 13 歳未満の年少児であった。現行のわが国のインフルエンザワクチン接種方法では、特に年少児では十分な免疫応答が期待できない可能性が示唆される。従って今後これらの症例では、米国のように 3 歳以上は成人と同量でワクチンを接種したり、皮内接種法<sup>1)</sup> を検討するなど、免疫原性を高めるような接種方法を検討する必要がある。

それ以外の JIA 患者では、免疫抑制薬服用中でも、ほぼ十分な免疫応答が認められ、インフルエンザワクチンは有効であったと考えられた。

#### E. 結論

今回、対象症例数は少ないが、免疫抑制療法中のJIA患者8人においてインフルエンザワクチンは安全に接種することができた。年少児および抗TNF $\alpha$ 薬などの生物学的製剤投与中の患者では、免疫応答が十分ではない可能性がある。13歳以上の年長児では、CyAを含めた複数の免疫抑制薬投与中でも6ヵ月以上有効な抗体価が持続し、十分な免疫応答が認められた。

#### 文献

1. Belshe RB, Newman FK, Cannon J, Duane C, Treanor J, Van Hoecke C, Howe BJ, Dubin G: Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2286-94.

#### F. 健康危険情報

現時点での報告なし。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1 患者背景

年齢(y)	性	JIA型	服薬状況*	ワクチン接種状況		インフルエンザ罹患状況	
				接種回数	前年度接種	05/06	04/05シーズン
1	5	M	全身 PSL	2	-	+	-
2	5	F	少関節 MTX	2	+	-	+
3	7	F	全身 PSL, MTX, CyA, 抗TNF $\alpha$	2	+	+	-
4	8	M	全身 PSL, MTX	2	+	-	+
5	14	F	全身 PSL, MTX, CyA	1	+	-	-
6	14	M	多関節 MTX	1	+	-	-
7	16	M	全身 PSL	1	+	-	-
8	17	M	全身 MTX	1	+	-	-

\*PSL: プレドニゾン、MTX: メソレキサート、CyA: シクロスポリン、抗TNF $\alpha$ : インフリキシマブ

図1 インフルエンザ罹患患児の血中HI抗体価の推移

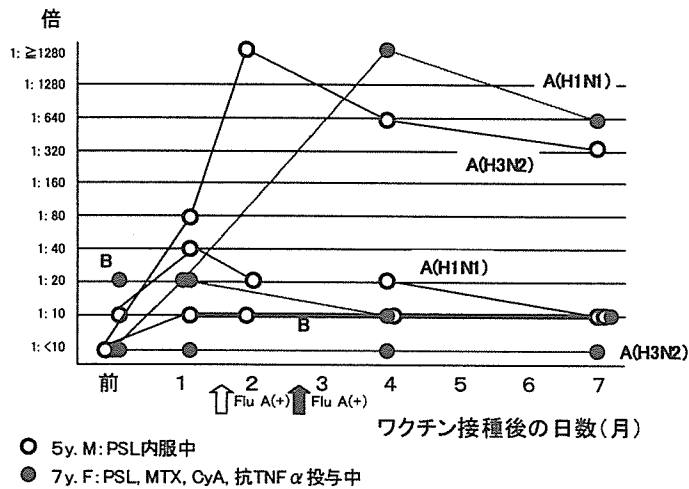


図2 血中HI抗体価の推移 A/New Caledonia/20/99(H1N1)

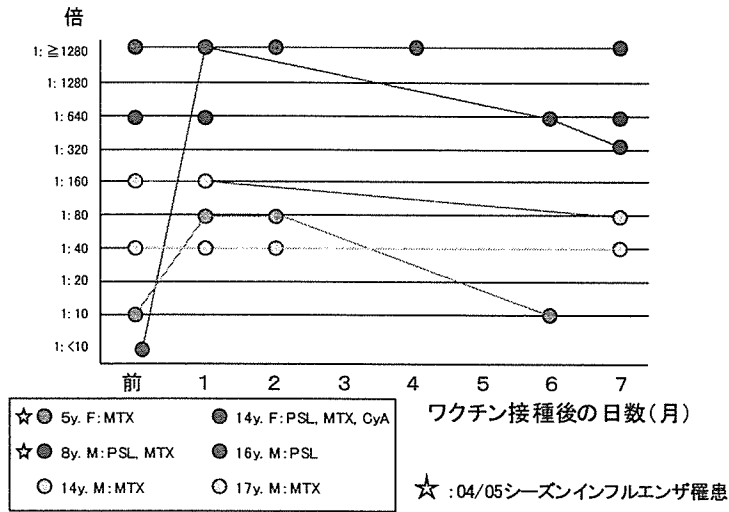


図3 血中HI抗体価の推移 A/New York/55/2005 (H3N2)

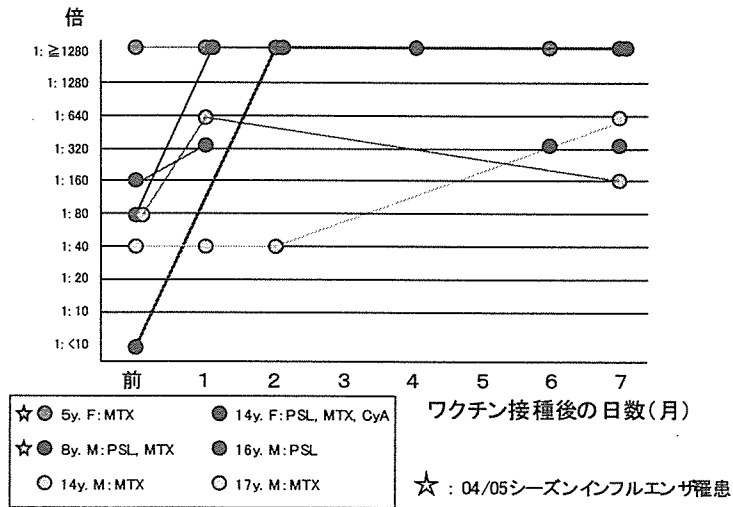
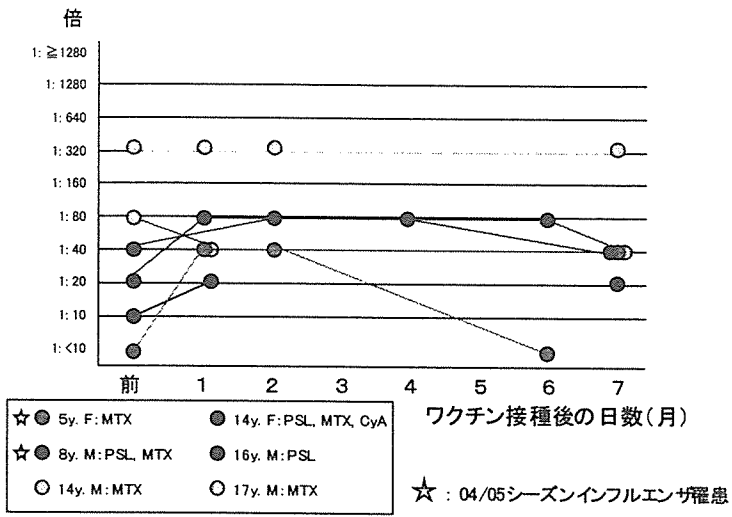


図4 血中HI抗体価の推移 B/上海/361/2002



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

4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答に関する研究

分担研究者	入江 伸	医療法人相生会	九州臨床薬理クリニック院長
	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	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	株式会社メディサイエンスプランニング
	石橋 元規	医療法人相生会	九州臨床薬理クリニック
	高崎 好生	高崎小児科医院	
	進藤 静生	しんどう小児科医院	
	横山 隆	横山小児科医院	
	山下 祐二	やました小児科医院	
	芝尾 京子	しばおクリニック	
	小柳 英樹	どうどうクリニック	
	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	
共同研究者	高見沢 昭久	財団法人 阪大微生物病研究会	
	石川 豊数	財団法人 阪大微生物病研究会	
主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	

研究要旨

小児科診療所（6施設）を受診した4歳未満の小児259例（0歳64、1歳65、2歳64、3歳66）を対象に、不活化インフルエンザワクチン（2005/06シーズン）に対する免疫応答を検討した。接種は規定どおりに行い、接種前（S0）、1回目接種4週後（S1）、2回目接種4週後（S2）に血清を採取し、赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を測定した。HI価の幾何平均、応答率（response proportion: HI価4倍以上上昇）、達成率（achievement proportion: 接種後 HI価1:40以上）を算出した。また、HI価上昇倍数を従属変数、接種前HI価と年齢を説明変数とした分散分析を行った。対象者のうち、過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は、1歳児26%（17/65）、2歳児72%（46/64）、3歳児77%（51/66）であった。HI価の幾何平均は、ワクチン株や接種回数（S1, S2）に拘らず、0歳児および1歳児では、2歳児・3歳児に比べて常に低値を示した。2回接種後の達成率は、0歳児23～52%、1歳児49～58%、2歳児67～89%、3歳児71～85%であった。年齢と接種前HI価を同時に考慮した分散分析の結果、HI価上昇倍数に対して接種前HI価は常に強い関連を示した。2回接種後のHI価上昇倍数（S2/S0）に対する年齢の効果は、A（H1）およびBについて有意であった（ $P=0.000, 0.002$ ）。インフルエンザワクチンに対する免疫応答は、接種前抗体価と年齢の影響を強く受ける。2回接種しても、0歳児の50～80%、1歳児の40～50%が防御レベルの抗体価を獲得できなかった。

## A. 研究目的

近年、乳幼児においてはインフルエンザ関連の入院頻度が高いことが相次いで報告されている<sup>1,3)</sup>。中でも1歳未満児の入院頻度は特に高く、成人ハイリスク者にも匹敵する<sup>2)</sup>。また、2003/04 シーズンに米国においてインフルエンザ関連で死亡した小児の約半数は、インフルエンザ罹患前は、特別な基礎疾患を有しない健常児であったことが報告された<sup>4)</sup>。基礎疾患のない健常児においてもインフルエンザの予防が重要であることから、米国予防接種諮問委員会 (US-ACIP) は2004/05 シーズンより、6～23 ヶ月の乳幼児をワクチン接種勧告 (recommendation) の対象とした<sup>5)</sup>。さらに、同委員会は2006/07 シーズンより、勧告接種の対象を5歳未満児にまで引き上げることを決定した<sup>6)</sup>。しかし、高齢者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性および有効性についてはすでに多数の報告があるものの<sup>6)</sup>、乳幼児は免疫系の成熟度、インフルエンザウイルスへの感染歴、ワクチン接種歴など種々の点で成人とは異なるため、この年齢層におけるワクチンの免疫原性および有効性は必ずしも確立しているとは言い難い<sup>7,9)</sup>。その上、我が国で規定されているワクチンの接種量は諸外国に比べて少なく<sup>6)</sup>、現行接種量で発病予防に十分な免疫の誘導が得られるかどうかについては未だ議論中である。しかしながら研究実施は容易ではないため、我が国では乳幼児を対象とした免疫原性の研究はほとんど実施されていない。

従って、本研究では、乳幼児における不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答を検討した。

## B. 研究方法

### 対象

対象は、2005年10月から11月に、ワクチン接種を希望して小児科診療所 (6施設) を受診した4歳未満の小児とした。接種時に明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、ワクチンの成分によるアナフィラキシーの既往者、その他、担当医師

が接種を不相当と判断した者は対象から除外した。年齢階級毎に50例を確保することとし、急性疾患罹患などにより予期せぬ接種漏れや採血漏れの可能性を考慮して30%増の計259例をエントリーした (1歳未満64例、1.0～1.9歳65例、2.0～2.9歳64例、3.0～3.9歳66例)。結果として、全員プロトコール通り採血を終了した。エントリー時に、対象者の生年月日、過去3年以内の接種歴、前シーズンのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査した。過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は、1歳児26% (17/65)、2歳児72% (46/64)、3歳児77% (51/66) であった。

### ワクチンおよび接種方法

2005/06シーズン用の市販インフルエンザHAワクチン (ビケンHE01A) を使用した。ワクチン株は、A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/New York/55/2004 (H3N2), B/Shanghai/361/2002であり、各株のHA含量は1株あたり30 $\mu$ g/mLであった。1回あたりの接種量は、1歳未満0.1mL、1歳以上0.2mLとし、4週間の間隔をあけて2回 (2 doses) 皮下接種した。2回目の接種は11月末までに完了した。

### 血清採取、抗体価測定

接種前 (S0)、1回目接種 (1st dose) の4週後 (S1)、および2回目接種 (2nd dose) の4週後 (S2)、計3回採血した。各施設で採取した血清は直ちに回収し、試験センター (医療法人相生会 臨床薬理センター) において-70～-80 $^{\circ}$ Cで凍結保存した。赤血球凝集抑制抗体価 (HI価) は、ヒトO型赤血球を用いて定法により測定した。測定は、全採血終了後、一括して財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所で行った<sup>10)</sup>。

### 解析

HI 価の幾何平均、応答率 (response proportion: HI 価4倍以上上昇の割合)<sup>11)</sup>、達成率 (achievement proportion: HI 価1:40以上の割合)<sup>11,12)</sup> を算出した。接種前にほとんど抗



体を有しない者（1回目接種前の抗体価 1:10未満）と、測定可能なレベルの抗体を有する者（1:10以上）に層化し、各年齢層毎に1doseによる応答率（S1/S0）と達成率（S1）を計算した。傾向性の検定には Mantel-extension 法を用いた。さらに、免疫応答に対する接種前 HI 価および年齢の効果を検討するため、HI 価の上昇倍数を従属変数、年齢（4レベル）と接種前 HI 価（3レベル）を説明変数とする分散分析を行った。なお、計算上 HI 価<1:10は、1:5として取り扱った。計算において HI 価は対数変換して処理した。検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。解析には SAS Ver. 9.1.3（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.）を用いた。

#### 倫理的配慮

研究内容について説明した後、対象者の保護者から文書による同意を得た。なお本研究のプロトコルについては医療法人相生会臨床試験審査委員会の承認を得た。

### C. 結果

#### 対象者の特性

対象者の平均月齢は、0歳児で9.0ヶ月、1歳児で17.8ヶ月、2歳児29.3ヶ月、3歳児41.4ヶ月であった。昨シーズンインフルエンザ様疾患に罹患したと報告した者は、0歳児11%（7/64）、1歳児63%（41/65）、2歳児53%（34/64）、3歳児61%（40/66）、過去3年以内にワクチン接種を受けたと報告した者は、0歳児0%（0/64）、1歳児26%（17/65）、2歳児72%（46/64）、3歳児77%（51/66）であった。

#### HI 価の幾何平均 (Figure)

ワクチン株や接種回数に拘らず、0歳児および1歳児の幾何平均は、2歳児および3歳児に比べて常に低値を示した。2歳児と3歳児では、1st doseにより幾何平均は大きく上昇し良好な HI 価誘導を認めたが、2nd doseによる上昇幅は僅かであった。一方、0歳児と1歳児では1st doseによる上昇幅は小さく、2nd doseで大幅な

上昇を認めたものの、2doses接種による獲得抗体価は2歳児と3歳児に比べて低かった。

なお、1歳児の HI 価誘導は0歳児より高いが、接種量が等しい2歳児・3歳児より低値であった。

#### 応答率 (Table1)

1st doseによる応答率（S1/S0）をA(H1)についてみると、0歳児9%、1歳児40%、2歳児83%、3歳児73%であり、年長児ほど良好な応答率を示した（Trend P=0.000）。この傾向は、いずれのワクチン株でも同様であり、応答率は、0歳児5~11%、1歳児35~40%、2歳児70~83%、3歳児50~73%、であった。

一方、2nd doseによる応答率（S2/S1）をA(H1)についてみると、0歳児55%、1歳児48%、2歳児19%、3歳児8%であり、年長児ほど低い（P=0.000）。この傾向もまた、いずれのワクチン株においても同様であり、0歳児28~55%、1歳児28~48%、2歳児8~19%、3歳児8~12%であった。

2doses接種による応答率（S2/S0）は、A(H1)およびBで年長児ほど高い傾向を示したが（Trend P=0.000）、A(H3)については有意差を認めなかった。

#### 達成率 (Table2)

接種前（S0）の達成率を全対象者においてみると（表中下から2行目）、A(H1)6%、A(H3)24%、B12%であり、A(H3)に対する達成率が高値を示した。接種前（S0）の達成率を年齢別にみると、A(H1)では、0歳児2%、1歳児0%、2歳児5%、3歳児17%であり、年長児ほど高くなる。この傾向はいずれのワクチン株についても同様であり、特にA(H3)では3歳児の達成率は44%と高値であった。

接種回数ごとの達成率をA(H1)についてみると、0歳児において接種前（S0）2%、1st dose後（S1）3%、2nd dose後（S2）38%であり、達成率の上昇幅はS1で小さく、S2で大きい。一方、3歳児における同様の達成率は、接種前（S0）17%、1st dose後（S1）77%、2nd dose

後 (S2) 85%であり、上昇幅は S1 で大きく、S2 で小さい。このように達成率の上昇幅は、若年では  $S1 < S2$ 、年長になるほど  $S1 > S2$  となり、この傾向はいずれのワクチン株についても同様であった。

2 doses 後の達成率は、0 歳児 23~52%、1 歳児 49~58%、2 歳児 67~89%、3 歳児 71~85%であり、0 歳児と 1 歳児の達成率は 2 歳児・3 歳児に比べて低かった。

#### 接種前抗体価別、応答率と達成率 (Table3)

1st dose 後の A(H1) に対する HI 抗体価について、接種前抗体価別の応答率と達成率を Table3 に示す。なお、他のワクチン株においても同様の傾向を認めた。接種前 HI 価 (S0) 1 : 10 未満では、応答率、達成率ともに年長児ほど高いという傾向を認めた (Trend  $P=0.000$ )。これは、Table 1 および Table2 と同様の結果である。接種前 HI 価 (S0) が 1 : 10 以上であった者は、0 歳児で僅か 1 例、1.0~1.9 歳では 4 例と極めて少数であった。接種前 HI 価で層化して年齢と抗体応答の関連をみる場合、唯一用いることができるカットオフ値は 1:10 であり、それでも年齢分布に極端な偏りが生じるため安定した比較は困難であったことから、接種前 HI 価と年齢の影響を同時に考慮する分散分析を行った。

#### 分散分析 (Table4)

HI 価上昇に対する接種前 HI 価の効果は、接種回数やワクチン株に拘らず、常に有意であった ( $P=0.000\sim 0.013$ )。1st dose による HI 価上昇 (S1/S0) に対して、年齢および接種前 HI 価は、それぞれ独立して有意な効果を示した。しかし、2nd dose による HI 価上昇 (S2/S1) に対し、年齢の効果は、A(H3) についてのみ有意であり、A(H1) および B に対する年齢の効果は明らかではなかった。2 doses 後の HI 価上昇 (S2/S0) に対する年齢の効果は、A(H1)、B では有意差を示したが ( $P=0.000, 0.002$ )、A(H3) については有意に到らなかった。

#### D. 考察

先行研究と同様<sup>13,14</sup>、年少児ほど防御レベルの HI 価獲得は困難であった。2 doses による応答率 (S2/S0) および達成率 (S2) から、4 倍以上の HI 価上昇を示しても、防御レベルに達しない者を認めた。2 回接種によっても、防御レベルの HI 価を獲得できなかった者は、およそ 0 歳児の 50~80%、1 歳児の 40~50%であった。

若年小児 (6 歳未満 2,913 例) を対象とした前向き観察研究では、インフルエンザ様疾患に対するワクチン有効率は、2 歳以上で 33% (95% 信頼区間 : 21~44%)、2 歳未満では 7% (44~20%) であり、2 歳以上については有意なワクチンの有効性を認めたが、2 歳未満における有効性は検出されていない<sup>7</sup>。また、乳幼児 (6~23 ヶ月 786 例) を対象とした 2 シーズンにわたる無作為化比較試験では、培養陽性インフルエンザに対する有効率は、1 年目 66% (34~82%)、2 年目 7% (247~67%) であり、1 年目については有効性を認めたものの、2 年目については有効性を認めていない<sup>8</sup>。さらに、6 ヶ月から 8 歳の小児 29,726 例を対象とした後ろ向き研究では、2 歳未満の subgroup (5,139 人) におけるワクチン有効率は、インフルエンザ様疾患に対して 25% (0~44%)、肺炎またはインフルエンザに対して 49% (9~71%) である<sup>9</sup>。乳幼児におけるワクチンの有効性についての先行研究の結果は必ずしも一致してない。これは、若年小児においては罹患の測定方法、流行規模、ワクチン株と流行株の合致度など、研究環境の影響を受けやすいと考えられる。さらに、本研究では年少児ほど応答率および達成率が低く、接種しても防御レベルの HI 価獲得には到らない例が多くみられた。これも、若年小児のワクチン有効性を不安定にする要因と考えられる。なお、0 歳児と 1 歳児だけの免疫応答を比較して接種量の影響を指摘した報告がある<sup>15</sup>。しかし、本研究では、0 歳児で特に低い免疫応答を認めたことに加え、1 歳児でも接種量が等しい 2 歳児・3 歳児に比べて免疫応答が低いという特徴的所見を認めた。若年小児における免疫応答の差は接種量のみで説明できず、年齢あるいは年齢と

関連する何らかの因子も関与していると考えられる。

HI価の幾何平均および応答率の結果から、1st doseによるHI価の上昇程度は年長児の方が年少児に比べて良好であった。これは年長児ほど接種前に抗体を保有している者が多いためと考えられる。一方、2nd doseによるHI価の上昇程度は、年長児の方が年少児に比べて低い。これは、“law of initial value” または “negative feed back” と呼ばれる現象（抗体応答の頭打ち現象）を明瞭に示している<sup>11)</sup>。つまり、年長児においては、1st doseにより高いレベルのHI価が得られたため、2nd dose後のHI 価上昇は僅かであったと考えられる。また、この現象が2歳・3歳という低年齢で生じることは特記すべきであろう。

A(H3)に対しては、対象者の24%が接種前に防御レベルのHI 価を有していた。接種前のHI 価保有割合が、A(H1)やBに比べてA(H3)で高値であったのは、過去3シーズン中2シーズンの主流株がA(H3)であったためと考えられる<sup>16)</sup>。対象を抗体陰性者に限定すれば、年齢の影響のみを観察することが可能であるが、例数の確保が困難となる。そのため、解析の段階では年齢と接種前 HI 価の影響を同時に考慮し、2要因の独立した効果を検討した。

分散分析の結果、HI価上昇に対する接種前HI 価の効果は、接種回数やワクチン株に拘らず常に有意であり、年齢とは独立した強い影響を認めた。最終的に、2 doses後のHI価上昇 (S2/S0) に対する年齢の効果は、A(H1)とBについては有意であったが、A(H3)については有意差を認めなかった。但し、A(H3)についても、1st dose (S1/S0) および2nd dose (S2/S1) でのHI価上昇に対する年齢の効果は有意であり、これは以下のように解釈できる。1st doseによるHI価上昇 (S1/S0) は、年少児が僅少、年長児が良好、一方、2nd doseによるHI価上昇 (S2/S1) は、年少児が良好、年長児が僅少であった。このため、1st doseと2nd doseの影響を別々に観察すると年齢の効果は有意となるが、2 doses接種によるHI価上昇 (S2/S0) をみると1st doseと2nd

doseにおける年齢の効果は互いに打ち消され消失する。こうした現象がA(H3)で強く現れたのは、接種前のHI価レベルが高値であったこと、特に2歳児・3歳児においては接種前のHI価保有割合が高かったことが影響したためと考えられる。

以上のことから、(1) 0歳児では抗体応答が低い、(2) 1歳児の抗体応答は0歳児より高いが、接種量が等しい2歳児・3歳児より低い、(3) 若年小児における抗体応答の差は接種量のみでは説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子が影響している、(4) ワクチンに対する免疫応答においては、既存抗体と年齢の両者が強く関与している、と考えられる。

#### E. 結論

小児科診療所（6施設）を受診した4歳未満の小児259例（0歳64、1歳65、2歳64、3歳66）を対象に、不活化インフルエンザワクチン（2005/06シーズン）に対する免疫応答を検討した。HI 価の幾何平均は、ワクチン株や接種回数 (S1, S2) に拘らず、0歳児および1歳児では、2歳児・3歳児に比べて常に低値を示した。2回接種後の達成率は、0歳児23~52%、1歳児49~58%、2歳児67~89%、3歳児71~85%であった。年齢と接種前 HI 価を同時に考慮した分散分析の結果、HI 価上昇倍数に対して接種前 HI 価は常に強い関連を示した。2回接種後のHI 価上昇倍数 (S2/S0) に対する年齢の効果は、A (H1) およびBについて有意であった (P=0.000, 0.002)。インフルエンザワクチンに対する免疫応答は、接種前抗体価と年齢の影響を強く受ける。2回接種しても、0歳児の50~80%、1歳児の40~50%が防御レベルの抗体価を獲得できなかった。先行研究には、0歳児と1歳児だけの免疫応答を比較して接種量の影響を指摘した報告がある。しかし、本研究では、0歳児で特に低い免疫応答を認めたことに加え、1歳児でも接種量が等しい2歳児・3歳児に比べて免疫応答が低いという特徴的所見を認めた。若年小児における免疫応答の差は接

種量のみで説明できず、年齢あるいは年齢と関連する何らかの因子も関与していると考えられる。

#### 文献

- 1) Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR.: The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856-864.
- 2) Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Griffin MR.: The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225-231.
- 3) Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, Shay DK, Davis RL, DeStefano F, et al.: Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000, 342:232-239.
- 4) Bhat N, Wright JG, Broder KR, Murray EL, Greenberg ME, Glover MJ, et al.: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559-67.
- 5) Center for Disease Control and Prevention. : Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53(RR-6):1-39.
- 6) Center for Disease Control and Prevention. : Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR-10):1-41.
- 7) Fujieda M, Maeda A, Kondo K, Kaji M, and Hirota Y: Inactivated influenza vaccine effectiveness in children under 6 years of age during the 2002-2003 season. *Vaccine* 2006; 24:957-963.
- 8) Hoberman A, Greenberg DP, Paradise JL, Rockette HE, Lave JR, Kearney DH, et al. : Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:1608-1616.
- 9) Ritzwoller DP, Bridges CB, Shetterly S, Yamasaki K, Kolczak M, France EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics* 2005;116:153-9.
- 10) 前田章子、加瀬哲男 : インフルエンザ抗体価の判定. *総合臨床* 2005; 54:305-310.
- 11) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T.: The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. *Vaccine* 1996;14:1597-1602.
- 12) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, et al.: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997; 15:962-967.
- 13) Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, Hirota Y.: Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months. In: Kawaoka Y, editor. *International Congress Series 1263: Options for the Control of Influenza V*. Amsterdam, Elsevier B. V., 2004: 666-669.
- 14) Groothuis JR, Levin MJ, Rabalais GP, Meiklejohn G, Lauer BA: Immunization of high-risk infants younger than 18 months of age with split-product

influenza vaccine. Pediatrics 1991;  
87:823-828.

- 15) 田村大輔, 三浦琢磨, 上原里程, 菅谷憲夫: 0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討. 感染症誌 2005;  
79: 427-432.
- 16) 国立感染症研究所、厚生労働省健康局結核感染症課: インフルエンザ 2004/05 シーズン. 病原微生物検出情報 2005; 26:  
287-296.

F. 健康危険情報: なし

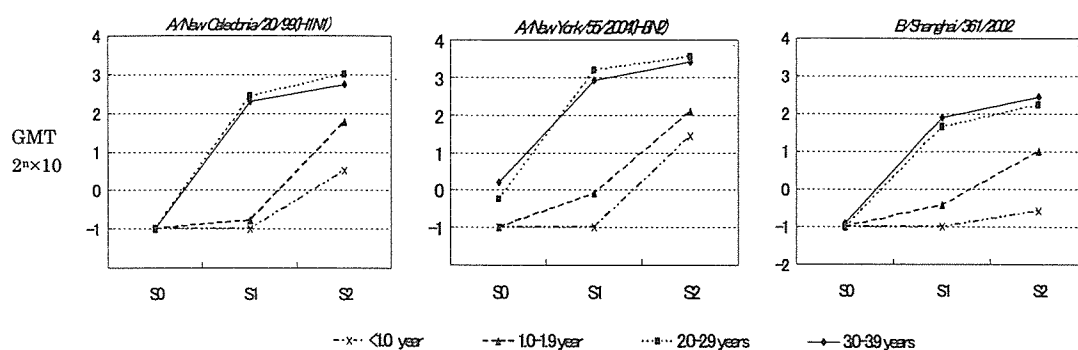
G. 研究発表

1. 論文発表: なし
2. 学会発表
  - 1) 入江伸: 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性. 第10回日本ワクチン学会学術集会, 2006年10月21日
  - 2) 藤枝恵: 乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性. 第65回日本公衆衛生学会総会, 2006年10月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

Figure Geometric mean of HI antibody titer against inactivated influenza vaccine by age group



Blood samples were collected before first vaccination (S0), 4 weeks after first vaccination (S1) and 4 weeks after second vaccination (S2).

Table 1 Response proportion: frequency of subjects with HI titer rise  $\geq 4$ -fold

Age(year)	N	<i>A/New Caledonia/20/99(H1N1)</i>			<i>A/New York/55/2004(H3N2)</i>			<i>B/Shanghai/361/2002</i>		
		S1/S0	S2/S1	S2/S0	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S1/S0	S2/S1	S2/S0
<1.0	64	6 (9)	35 (55)	37 (58)	7 (11)	35 (55)	44 (69)	3 (5)	18 (28)	20 (31)
1.0~1.9	65	26 (40)	31 (48)	50 (77)	25 (39)	28 (43)	50 (77)	23 (35)	18 (28)	39 (60)
2.0~2.9	64	53 (83)	12 (19)	59 (92)	45 (70)	5 (8)	48 (75)	46 (72)	7 (11)	52 (81)
3.0~3.9	66	48 (73)	5 (8)	54 (82)	33 (50)	8 (12)	41 (62)	39 (59)	5 (8)	42 (64)
Total	259	133 (51)	83 (32)	200 (77)	110 (43)	76 (29)	183 (71)	111 (43)	48 (19)	153 (59)
trend P *		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.377	0.000	0.000	0.000

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

\* Mantel-extension method

Table 2 Achievement proportion: frequency of subjects with postvaccination HI titers  $\geq 1:40$

Age(year)	N	<i>A/New Caledonia/20/99(H1N1)</i>			<i>A/New York/55/2004(H3N2)</i>			<i>B/Shanghai/361/2002</i>		
		S0	S1	S2	S0	S1	S2	S0	S1	S2
<1.0	64	1 (2)	2 (3)	24 (38)	2 (3)	2 (3)	33 (52)	0 (0)	3 (5)	15 (23)
1.0~1.9	65	0 (0)	18 (28)	38 (58)	9 (14)	18 (28)	35 (54)	8 (12)	22 (34)	32 (49)
2.0~2.9	64	3 (5)	50 (78)	57 (89)	23 (36)	47 (73)	52 (81)	8 (13)	39 (61)	43 (67)
3.0~3.9	66	11 (17)	51 (77)	56 (85)	29 (44)	45 (68)	48 (73)	15 (23)	43 (65)	47 (71)
Total	259	15 (6)	121 (47)	175 (68)	63 (24)	112 (43)	168 (65)	31 (12)	107 (41)	137 (53)
trend P *		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

\* Mantel-extension method

**Table 3 Achievement proportion( postvaccination HI titers  $\geq 1:40$  ) and response proportion ( HI titer rise  $\geq 4$ -fold ) against A/New Caledonia/20/99(H1N1) after first dose according to age group and prevaccination titer**

Age(year)	S0<1:10			S0 $\geq$ 1:10		
	N	Response proportion	Achievement proportion	N	Response proportion	Achievement proportion
<1.0	63	6 (10)	2 (3)	1	0 (0)	0 (0)
1.0~1.9	61	22 (36)	14 (23)	4	4 (100)	4 (100)
2.0~2.9	43	36 (84)	29 (67)	21	17 (81)	21 (100)
3.0~3.9	33	26 (79)	20 (61)	33	22 (67)	31 (94)
Total	200	90 (45)	65 (33)	59	43 (73)	56 (95)
trend P *		0.000	0.000		0.484	0.247

NOTE. The distribution of subjects is expressed as number and percentage in parenthesis.

\* Mantel-extension method

Table 4 Effects of prevaccination titer and age on the HI antibody responses to the inactivated influenza vaccine

Test antigen: variables	Sum of squares	Degree of freedom	Mean square	F-value	P-value	R <sup>2</sup>
S1/S0						
<i>A/New Caledonia/20/99(H1N1)</i>						
Age*	117.11	3	39.04	41.62	0.000	0.353
Prevac titer**	8.34	2	4.17	4.45	0.013	
Residual	237.28	253	0.94			
Total	366.75	258				
<i>A/New York/55/2004(H3N2)</i>						
Age	40.33	3	13.44	16.37	0.000	0.335
Prevac titer	39.90	2	19.95	24.29	0.000	
Residual	207.83	253	0.82			
Total	312.46	258				
<i>B/Shanghai/361/2002</i>						
Age	48.23	3	16.08	15.73	0.000	0.340
Prevac titer	48.58	2	24.29	23.77	0.000	
Residual	258.52	253	1.02			
Total	391.53	258				
S2/S1						
<i>A/New Caledonia/20/99(H1N1)</i>						
Age	4.48	3	1.49	2.03	0.110	0.276
Prevac titer	27.09	2	13.55	18.47	0.000	
Residual	185.59	253	0.73			
Total	256.28	258				
<i>A/New York/55/2004(H3N2)</i>						
Age	20.32	3	6.77	7.89	0.000	0.315
Prevac titer	28.16	2	14.08	16.40	0.000	
Residual	217.15	253	0.86			
Total	316.95	258				
<i>B/Shanghai/361/2002</i>						
Age	0.17	3	0.06	0.08	0.970	0.178
Prevac titer	23.60	2	11.80	16.58	0.000	
Residual	180.06	253	0.71			
Total	219.09	258				
S2/S0						
<i>A/New Caledonia/20/99(H1N1)</i>						
Age	40.30	3	13.43	12.61	0.000	0.158
Prevac titer	20.56	2	10.28	9.65	0.000	
Residual	269.44	253	1.06			
Total	319.97	258				
<i>A/New York/55/2004(H3N2)</i>						
Age	1.34	3	0.45	0.38	0.765	0.115
Prevac titer	35.13	2	17.56	15.05	0.000	
Residual	295.32	253	1.17			
Total	333.70	258				
<i>B/Shanghai/361/2002</i>						
Age	20.40	3	6.80	5.26	0.002	0.126
Prevac titer	17.98	2	8.99	6.96	0.001	
Residual	326.96	253	1.29			
Total	374.04	258				

Two-way analysis of variance for unbalanced data, using the sum of the squares associated with Type II estimable functions for each effect.

\* Categorized into four levels, <1.0, 1.0-1.9, 2.0-2.9 and 3.0-3.9 years of age.

\*\* Categorized into three levels, H1N1: <1:10, 1:10, and  $\geq$  1:20 for S0; <1:10, 1:10-1:40, and  $\geq$  1:80 for S1; H3N2: <1:10, 1:10-1:160 and  $\geq$  1:320 for S0; <1:10, 1:10-1:80 and  $\geq$  1:160 for S1; B: <1:10, 1:10-1:20 and  $\geq$  1:40 for S0; <1:10, 1:10-1:40 and  $\geq$  1:80 for S1.



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

4歳未満児における不活化インフルエンザワクチンに対する  
接種後抗体価とインフルエンザ発病に関する研究

研究協力者	高崎 好生	高崎小児科医院院長
分担研究者	入江 伸	医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック
研究協力者	大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 株式会社 メディサイエンスプランニング
	石橋 元規	医療法人相生会 九州臨床薬理クリニック
	進藤 静生	しんどう小児科医院院長
	横山 隆	横山小児科医院
	山下 祐二	やました小児科医院
	芝尾 京子	しばおクリニック
主任研究者	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

本研究班 分担研究「乳幼児を対象にしたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する調査」（2005/06 シーズン）に参加した乳幼児 259 例のうち、発病調査の情報が得られた 219 例（0 歳児 54 例、1 歳児 55 例、2 歳児 54 例、3 歳児 56 例）を対象に、乳幼児におけるワクチン接種後抗体価とインフルエンザ発病との関連を検討した。ワクチン接種後、インフルエンザ様疾患によって来院した参加者に対して迅速診断検査を行い、この検査で陽性と判定されたものを「インフルエンザ発病」と定義した（亜型は不明。型の特定も全例についてはなされていない）。なお、対象集団における主流行は A(H3)であり、A(H1)との混合流行であった。予備解析として、発病の有無別に、ワクチン株 A(H1)、A(H3)、B に対する 2 回目接種後の HI 価幾何平均を算出した。次に、A(H1)、A(H3)それぞれの、2 回目接種後 HI 価（1:40 以上／未満）の発病に対するオッズ比を年齢ごとに算出した。その結果、A(H3)に対する HI 価は発病に対するオッズ比を低下させていた（OR:0.67;95%信頼区間：0.35-1.29）。そこで、A(H3)の HI 価と発病の関連をさらに詳細に解析した。まず、A(H1)に対する HI 価を調整因子とした Mantel-Haenszel オッズ比とその 95%信頼区間によって評価したところ、有意なオッズ比の低下（M-H OR：0.39；95%信頼区間：0.17-0.91）を認めた。最終的に、A(H1)に対する HI 価および年齢を調整変数とした、多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、A(H3)の HI 価による有意なオッズ比の低下を認めた（調整 OR：0.42；95%信頼区間：0.18-0.95）。上記の調整 OR から、主流行株 H3 に対するワクチン株 A(H3)の antibody efficacy は 58%、vaccine efficacy は 38%と推定された。

## A. 研究目的

本研究班 分担研究「乳幼児を対象にしたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する調査」(2005/06 シーズン) <sup>1)</sup>に参加した乳幼児259例(0歳児64例、1歳児65例、2歳児64例、3歳児66例)のうち、発病調査の情報が得られた219例(0歳児54例、1歳児55例、2歳児54例、3歳児56例)を対象に、ワクチンに対する免疫応答とインフルエンザ発病との関連を検討した。

## B. 研究方法

### 対象

対象は、2005年10月から11月にワクチン接種を希望して小児科診療所(6施設)を受診した4歳未満の乳幼児である。接種時に明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者、ワクチンの成分によるアナフィラキシーの既往者、その他、担当医師が接種を不適当と判断した者は対象から除外した。

これらのうち、シーズン中の発病調査に関する情報が得られた219例(0歳児54例、1歳児55例、2歳児54例、3歳児56例)を解析対象とした。情報が得られなかった40例については、電話などにより連絡をおこなったが、観察期間が長いことにより転宅などで、全て連絡が取れなかった例である。

### ワクチンおよび接種方法

2005/06シーズン用の市販インフルエンザHAワクチン(ビケンHE01A)を使用した。ワクチン株は、A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/New York/55/2004(H3N2)、B/Shanghai/361/2002であり、各株のHA含量は1株あたり30 $\mu$ g/mLであった。1回あたりの接種量は、0歳児0.1mL、1歳以上0.2mLとし、4週間の間隔をあけて2回皮下接種した。2回目の接種は11月末までに完了した。

### 血清採取、抗体価測定

接種前、1回目接種の4週間後、および2回目

接種の4週間後、計3回採血した。各施設で採取した血清は直ちに回収し、試験センター(医療法人相生会 臨床薬理センター)において-70~-80°Cで凍結保存した。赤血球凝集抑制抗体価(HI価)は、ヒトO型赤血球を用いて定法により測定した。測定は、全採血終了後、一括して財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所で行った。

### インフルエンザ発病定義

ワクチン接種後、インフルエンザ様疾患によって来院した参加者に対して迅速診断検査を行い、この検査で陽性と判定されたものを「インフルエンザ発病」と定義した。

### 解析

予備解析として、発病の有無別に、ワクチン株A(H1)、A(H3)、Bに対する2回目接種後のHI価幾何平均を算出した。次に、A(H1)、A(H3)それぞれの、2回目接種後HI価(1:40以上/未満)の発病に対するオッズ比を年齢ごとに算出した。その結果、A(H3)でのHI価が発病に対するオッズ比を下げたため、A(H3)のHI価と発病の関連をさらに詳細に解析した。まず、A(H1)に対するHI価を調整因子としたMantel-Haenszelオッズ比とその95%信頼区間によって評価した。最終的に、A(H1)に対するHI価および年齢を調整変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い、A(H3)のHI価の発病に対する調整オッズ比とその95%信頼区間を推定した。解析にはSAS Ver. 9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

### 倫理的配慮

研究内容について説明した後、対象者の保護者から文書による同意を得た。なお本研究のプロトコールについては医療法人相生会臨床試験審査委員会の承認を得た。

## C. 結果

発病の有無別、2回接種後HI価幾何平均(表1)

発病しなかった集団のHI価幾何平均は、発

病をした集団に比べ、高い傾向が認められた。特に3歳児におけるA(H3)に対するHI価幾何平均は、発病しなかった集団で142.9、発病をした集団で29.0であり、4.9倍となった。A(H1)についても発病しなかった集団と発病した集団とのHI価幾何平均の関係はA(H3)と同様の傾向がみとめられた。ただし、A(H3)における3歳児の集団のような顕著な傾向は認められなかった。Bについては、発病した集団と発病しなかった集団との間の差異は、A(H3)、A(H1)ほどは認められなかった。

#### 年齢で層化した、2回接種後HI価と発病との関連 (表2)

A(H1)のHI価の発病に対するオッズ比(95%信頼区間)は、全対象者では1.33(0.65-2.72)であった。年齢別に検討すると、0歳で1.71(0.53-5.59)、1歳で1.23(0.26-5.78)、3歳で1.07(0.19-5.92)であり、発病との関連は明らかではなかった。なお、2歳児については、1:40未満の群でインフルエンザ発病を認めなかったため、オッズ比の計算ができなかった。

A(H3)のHI価の発病に対するオッズ比(95%信頼区間)は、全対象者では0.67(0.35-1.29)であった。年齢別に検討すると、0歳で0.81(0.25-2.61)、1歳で1.35(0.29-6.29)、2歳で2.65(0.3-23.26)、3歳で0.17(0.04-0.63)であり、3歳児におけるオッズ比の低下は有意であった。

#### A(H1)接種後HI価で層化した、A(H3)接種後HI価と発病との関連 (表3)

A(H1)に対するHI価が1:40未満の層における、A(H3)のHI価の発病に対するオッズ比(95%信頼区間)は0.18(0.02-1.52)であった。A(H1)に対するHI価が1:40以上の層における、A(H3)の同オッズ比は0.51(0.19-1.33)であった。

A(H1)に対するHI価で調整した、A(H3)のHI価の発病に対するMantel-Haenszelオッズ比は0.39(0.17-0.91)であり、A(H3)に対するHI価は発病に対するオッズ比を有意に低下させて

いることが推定された。

#### 多変量ロジスティック回帰分析によるA(H3)接種後HI価と発病との関連 (表4)

単変量ロジスティック回帰分析の結果、A(H3)のHI価の発病に対するオッズ比は0.67(95%信頼区間:0.35-1.29)、A(H1)のHI価のオッズ比は1.33(0.65-2.72)、年齢(1歳ごと)に対するオッズ比は0.92(0.69-1.22)と推定された。

A(H1)のHI価を調整変数とした解析では、A(H3)のHI価の発病に対する調整オッズ比は0.43(0.19-0.98)と推定された。

次に、年齢を調整変数とした解析では、A(H3)のHI価の発病に対する調整オッズ比は0.68(0.35-1.35)と推定された。

さらに、A(H1)のHI価および年齢を調整変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、A(H3)のHI価の発病に対する調整オッズ比は0.42(信頼区間:0.18-0.95)となり、A(H3)でのHI価が発病に対するオッズ比を有意に低下させていた。この調整オッズ比から計算した、antibody efficacyは58%である。全対象集団におけるA(H3)の達成率(achievement proportion)は65%(142/219)であり、vaccine efficacyは38%と算定される。

#### D. 考察

本研究では、4歳未満の乳幼児において、他のワクチン株の接種後HI価とインフルエンザ発病との関連は明らかではなかったが、ワクチン株A(H3)の接種後HI価はインフルエンザ発病に対するオッズ比を有意に低下させた。対象集団における主流行はA(H3)であり、このためワクチン株A(H3)の接種後HI価とインフルエンザ発病との関連がより明瞭に検出されたのかもしれない。

インフルエンザを発病した対象児より分離したウイルスの抗原性を2005/06シーズンのワクチン株と比較したところ、A(H3)についてはHI試験で2管ないし3管の差が認められた。このように、流行株とウイルス株の合致度が低い状況下において、ワクチン株A(H3)の接種後HI価は

インフルエンザ発病に対するオッズ比を低下させていたが、もし合致度が良好であればさらに著明なオッズ比の低下が認められる可能性がある。

しかし、本研究には選択バイアスが生じている可能性は否定できない。研究に参加した259例の対象者のうち、発病調査の情報が得られた219例は、発症後、小児科医を自発的に受診した患者に限られている。結果の解釈においては、こういった受診行動によるbiasの可能性について考慮する必要がある。

#### E. 結論

4歳未満の乳幼児219例を対象に、不活化インフルエンザワクチンに対する免疫応答とインフルエンザ発病との関連を検討した。

多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、A(H3)のHI価の発病に対する調整オッズ比は0.42 (0.18-0.95)であり、A(H3)でのHI価が発病に対するオッズ比を有意に低下させた。その他のワクチン株については発病率との間に有意な関連が認められなかった。本研究対象にお

けるワクチン株A(H3)のantibody efficacyは58%と推定された。A(H3)の全対象集団における達成率は65% (142/219)であったことから、vaccine efficacyは38%と推定された。

#### 参考文献

1) 入江ら：乳幼児を対象にしたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する調査. 平成18年度 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

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし