

ンザの予防と対策」]として発行予定。

D. 考察

インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考える。

E. 結論

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告を翻訳刊行する。

文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services: Prevention and Control of Influenza, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports. Morbidity and Mortality Weekly Report 57 (RR-7), 1-59, August 8, 2008.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究結果発表

翻訳書

廣田良夫、葛西健(監修)、米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)勧告、インフルエンザの予防と対策、2008年版、日本公衆衛生協会；東京、(刊行予定)

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

医療従事者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討

研究分担者：池松 秀之（原土井病院臨床研究部）

研究要旨

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。病院職員を対象として、インフルエンザワクチンの効果を抗体価を指標として検討を行った。ワクチン株は、2007/2008年期はA/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)、A/広島/52/2005(H3N2)、B/マレーシア2506/2004、2008/2009年期はA/ブリスベン/59/2007(H1N1)、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)、B/フロリダ/4/2006であった。

ワクチン接種後の抗体価が4倍以上上昇した割合は、21.0%であり、前年度の株に対する反応の方が高かった。B型に関しては、ワクチン株がB/上海よりB/マレーシアに変更された。接種後の抗体価が4倍以上上昇した割合は、B/マレーシアに対しては23.6%で、B/上海に対しては9.7%であり、ワクチン株に対する反応の方が高かった。

以上の成績より、ワクチン効果において前年度接種による相乗効果は期待されないと考えられた。今後ワクチン株と前年度のワクチン株との関連についても検討して行く予定である。

A. 研究目的

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。しかし、ワクチンの効果に関しては、毎年のようにワクチン株は変更されており、流行するインフルエンザウイルスの抗原性の変化もあるため経年的な検討が必要と思われる。

本研究では、従来から入院患者だけでなく病院職員に対してもワクチン接種と抗体価測定が積極的に行なわれている医療機関において毎年のインフルエンザワクチンの効果を抗体価を指標として検討を行なうだけでなく前年度のワクチンの影響や流行したインフルエンザウイルスの抗原性についても検討する予定である。

B. 研究方法

2007/2008年インフルエンザ流行期において、流行前にワクチンを接種し、接種時および接種後2週から6週後に採血を行ない、得られた血清から接種前後の抗体価を測定した。病院職員でワクチン接種希望者に事前に説明を行い同意が得られた者より採血を行い、

その血清を測定に用いた。

対象は、病院職員で接種前後のペア血清が得られた175名であった。年齢は18才より73才で、平均年齢は34.7才であり、男性34名、女性141名であった。この中で、前年度接種が確認されたのは96名であった。

接種に用いられたワクチンは不活化インフルエンザHAワクチン（ビケンHA）で、接種は1回につき0.5mlを皮下接種した。ワクチンに使用された株は2007/2008年期はA/ソロモン諸島/3/2006(H1)、A/広島/52/2005(H3)、B/マレーシア2506/2004であった。血清抗体価は標準的な赤血球凝集阻止反応にて、HI抗体価を測定した。抗原としてはワクチン株であるA/ソロモン諸島/3/2006(H1)、A/広島/52/2005(H3)、B/マレーシア2506/2004を用いた。

2008/2009年インフルエンザ流行期については、2008年10月より12月にワクチン接種を行ない、事前に研究に関する説明を行い同意が得られた者より採血を行い、その血清を保存した。ワクチンに使用された株はA/ブリスベン/59/2007(H1N1)、A/ウルグアイ/716/2007(H3N2)、B/フロリダ/4/2006であった。

C. 研究結果

ワクチン接種前後のHI抗体価の分布を図1(A/H1N1)、図2(A/H3N2)、図3(B)に示す。A/H1N1型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は66.9%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は93.1%であり、接種後のHI抗体価が接種前に比較して4倍以上上昇した率は30.9%であった。A/H3N2型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は70.3%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は86.9%であり、接種後のHI抗体価が接種前に比較して4倍以上上昇した率は10.9%であった。B型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は36.0%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は57.7%、接種後のHI抗体価が接種前に比較して4倍以上上昇した率は7.4%であった。

前年度ワクチン接種歴のある病院職員のワクチン接種前後のHI抗体価の分布を図4(A/H1N1)、図5(A/H3N2)、図6(B)に示す。A/H1N1(図4)、A/H3N2(図5)、B(図6)いづれにおいても抗体価が4倍以上上昇した数は少なかった。

前年度ワクチン接種歴のある病院職員と前年度ワクチン接種歴のない病院職員における接種後HI抗体価が40倍以上である率を比較した(表1)。前年度ワクチン接種歴のある群での接種後HI抗体価が40倍以上である率はA/H1N1では90.6%、A/H3N2では68.4%、Bでは51.0%であり、前年度ワクチン接種歴のない群と比較して低かった。

2008/2009年インフルエンザ流行期については今後検討予定である。

D. 考察

インフルエンザワクチンにおいては、臨床分離株の経時的な抗原性の変化に基づきワクチン株の選定が行われている。しかし、それぞれのワクチン株の免疫原性や、それ以前のワクチン株との関連性については十分な検討がなされていない。

今回の検討では、前年度のワクチンによりワクチンに対する抗体価の上昇が高くなるという効果は確認できなかった。過去の検討において接種に用いたワクチン株に対しての抗体価上昇が、その前年度の接種に用いられたワクチン株に対する抗体価上昇と比較すると弱かったことが観察されている。成人において、ワクチン株によっては、ワクチン株に対する抗体価の上昇よりも、抗原性が若干異なると考えられるウイルス株への抗体価の上昇の方が高く見ら

れるというその成績は、ワクチンの効果にワクチン株の流行株との抗原性の関連だけではなく、過去のワクチン株との抗原性の関連やワクチン株自体の免疫原性も関与している可能性が示唆されている。今回の検討では前年度接種がある群での接種後HI抗体価が40倍以上である率は、前年度接種がない群と比較して高いという成績は得られなかった。今後これらの点についても考慮したワクチン株選択が可能となれば、ワクチンの有効率の向上に寄与できると思われる。

E. 結論

前年度のインフルエンザワクチンの接種は必ずしもワクチンによる抗体価の上昇に有利に働くわけではないと考えられた。過去のワクチン接種による抗体反応への影響とそのメカニズムが解明されれば、ワクチンの有効性を高めるためのワクチン株の選択に貢献できるものと思われる。

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

図1 A/H1N1型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(全体)

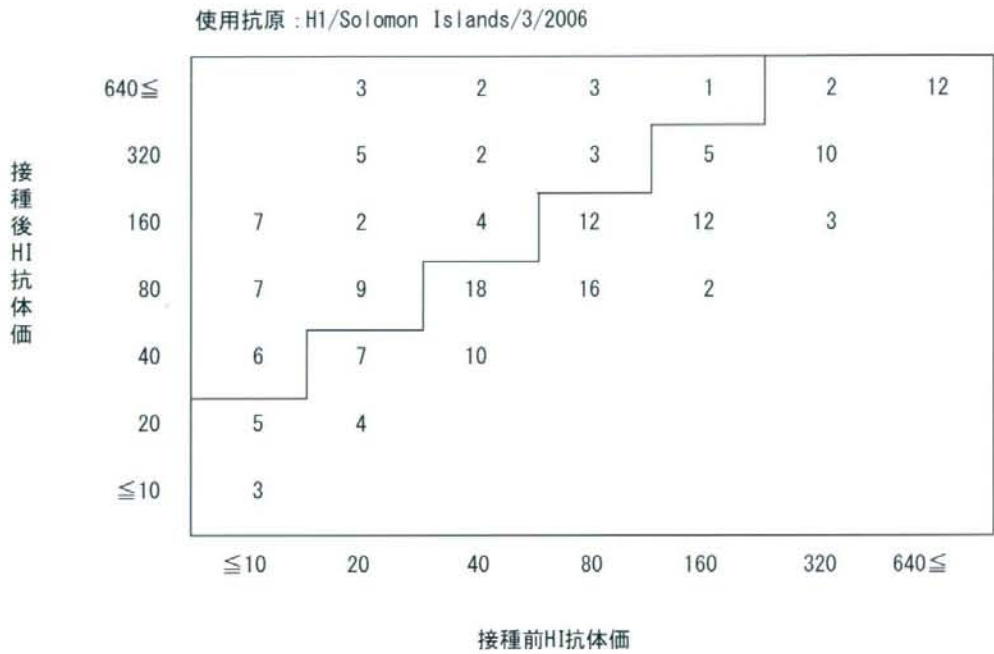


図2 A/H3N2型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(全体)

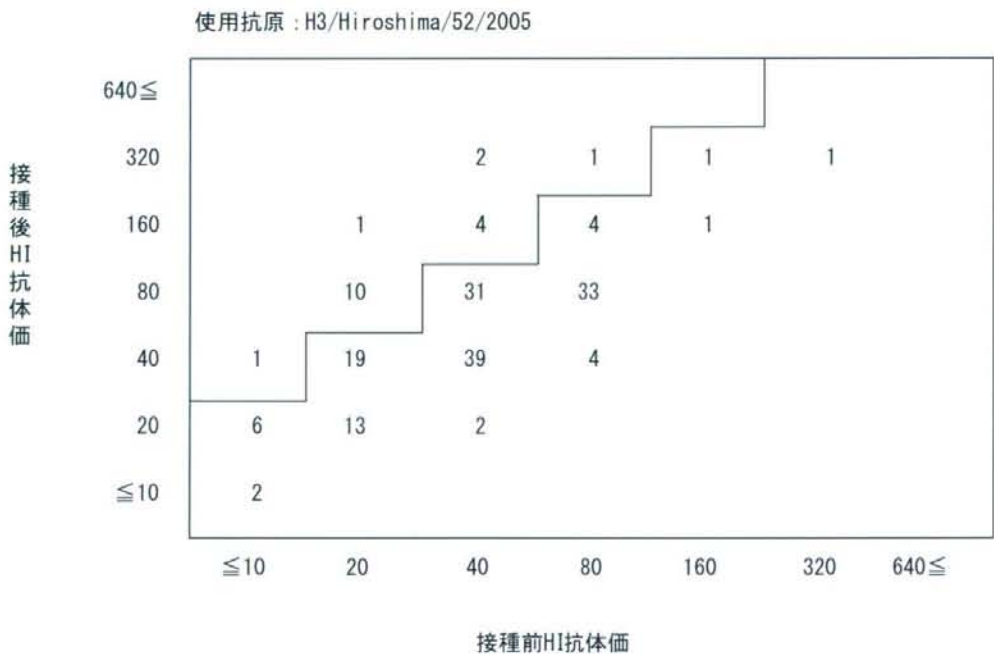


図3 B型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(全体)

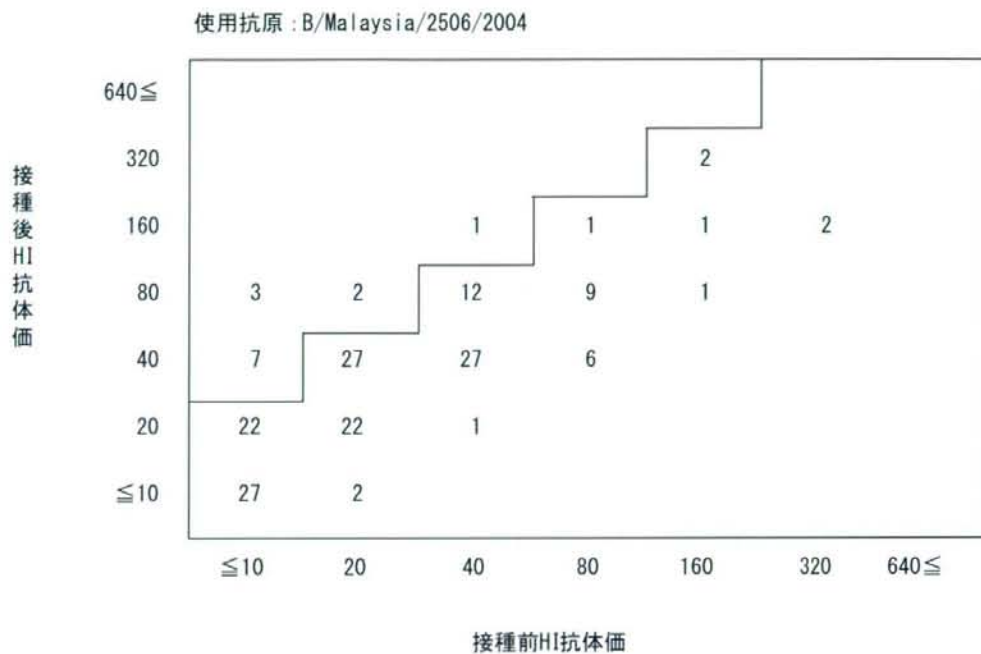


図4 A/H1N1型におけるワクチン接種前後のHI抗体価
(前年度接種あり)

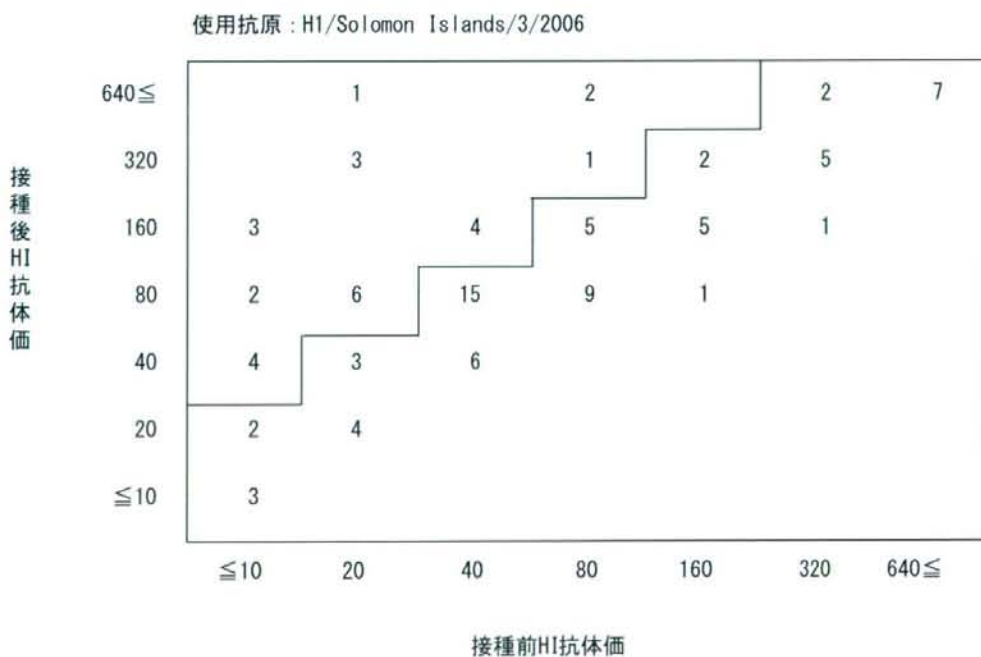


図5 A/H3N2型におけるワクチン接種前後のHI抗体価
(前年度接種あり)

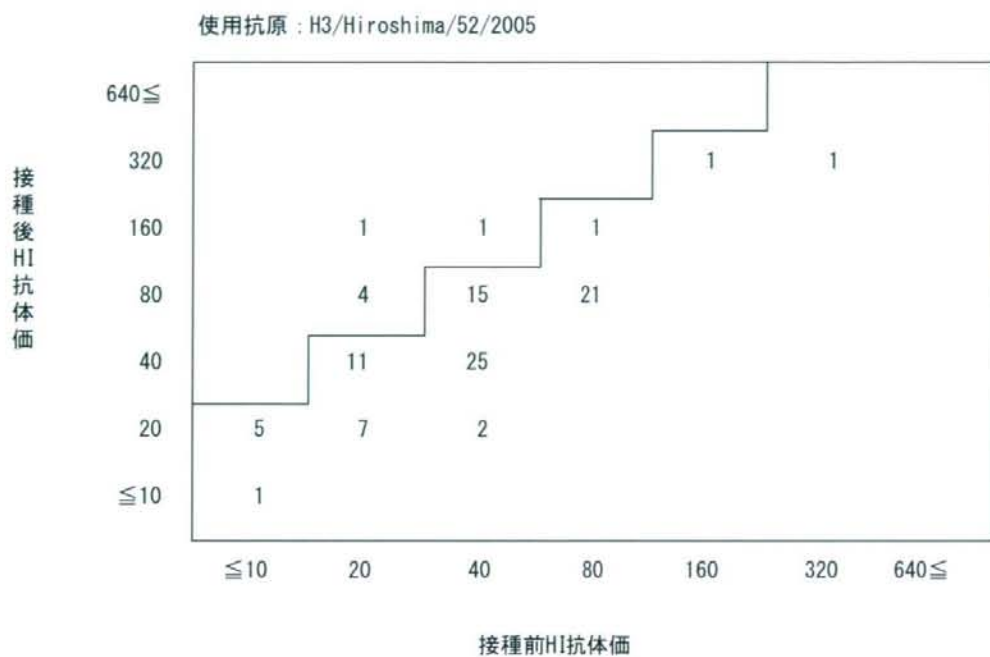


図6 B型におけるワクチン接種前後のHI抗体価
(前年度接種あり)

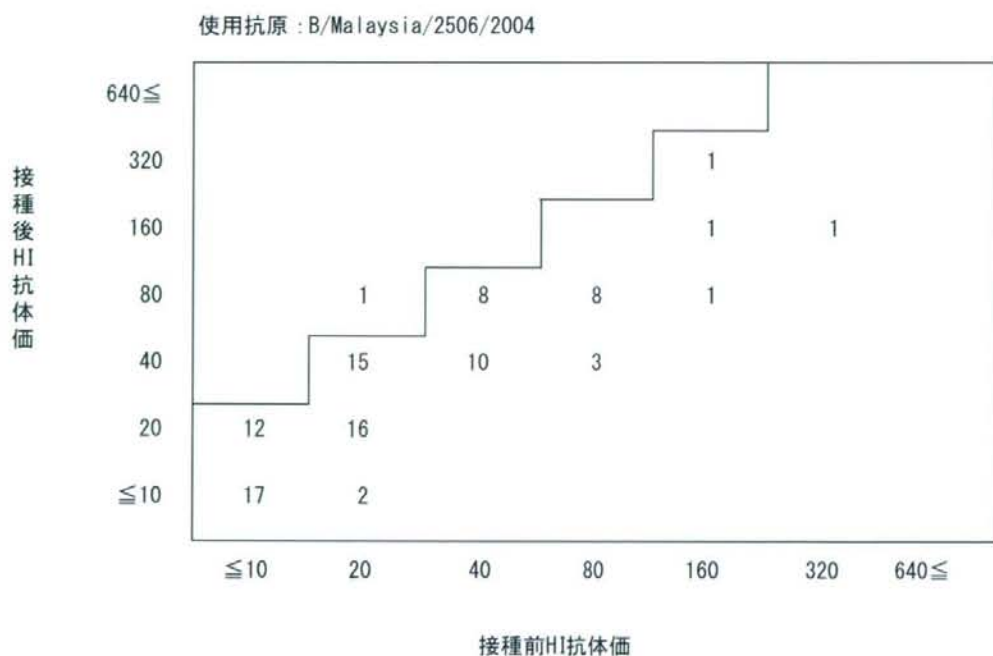


表1. 病院職員におけるワクチン接種前後のHI抗体価40倍以上の割合(2007/2008)

前年度 接種	人数	ウイルス型					
		A/H1N1		A/H3N2		B	
		接種前	接種後	接種前	接種後	接種前	接種後
全体	175	66.9%	93.1%	70.3%	86.9%	36.0%	57.7%
あり	96	67.7%	90.6%	69.8%	84.4%	34.4%	51.0%
なし	79	65.8%	96.2%	70.9%	89.9%	38.0%	65.8%

血液内科・腎透析患者における インフルエンザワクチンの有効性に関する研究

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部 教授）
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部 教授）
研究協力者：高山 直子（聖マリア学院大学看護学部 講師）
研究協力者：滝 麻衣（聖マリア学院大学看護学部 講師）
研究協力者：井福 ゆか（聖マリア学院大学看護学部 助教）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部 助教）
研究協力者：西地 令子（聖マリア学院大学看護学部 助教）
研究協力者：今村 豊（聖マリア病院血液内科 診療科長）
研究協力者：東 治道（聖マリア病院腎臓内科 診療科長）
研究協力者：金谷 晶子（聖マリア病院腎臓内科 医師）

研究要旨

福岡県久留米市のM病院の血液内科及び腎透析患者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性の検討に着手した（2008/09シーズン、前向きcohort study、ワクチンの免疫応答に関する調査）。対象は血液内科で治療中の48人と腎透析患者174人である。血液内科及び腎透析患者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答の検討と、同ワクチン接種後の抗体価の上昇とインフルエンザ・シーズン中のインフルエンザ関連疾患の発症との関連を調査中である。採血はワクチン接種前と4週間後に行い、血清を凍結保存している。また、シーズン終了後にも採血を行い、同時にワクチン接種前・後及びシーズン終了後の抗体価を測定する予定である。

A. 研究目的

毎年のインフルエンザワクチン接種勧告対象者である血液内科及び腎透析患者においては、その疾患自体による免疫力の低下や治療法による免疫力の低下状態にある。その為、一旦血液内科病棟や腎透析室でインフルエンザが発生した場合、施設内で蔓延し、予定された化学療法や造血細胞移植、または定期的な血液透析を中止せざるを得ない状況に陥り、生命の危機となる状況を引き起こす可能性も否定できない。また、同疾患を対象としたインフルエンザワクチン接種の臨床効果に関する臨床研究は少なく、インフルエンザワクチンの免疫応答に関する報告も極めて少ない¹⁻⁴⁾。化学療法中である患者も含めた血液内科患者及び腎透析患者において、インフルエンザワクチン接種を任意に行い、その前後の抗体価の推移とインフルエンザ様疾患等の罹患状況及び臨床情

報を追跡調査し検証することは、今後の同疾患患者に於けるインフルエンザ対策に有用な情報をもたらすと期待される。

今回、我々は血液内科及び腎透析患者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答の検討と、インフルエンザワクチン接種後の抗体価の上昇がインフルエンザ関連疾患の予防効果に及ぼす影響等を検討する為に調査を開始したので途中経過を報告する。

B. 研究方法

研究対象集団は、平成20年10月時点でM病院受診中の血液内科患者及び腎透析患者で、文書による説明と同意が得られた患者（15歳以上で年齢の上限は特に規定しない）である。

尚、除外基準は

①文書による説明を理解し同意が得られない患者。

- ②接種当日、38℃以上の発熱を認めるもの(後日接種は可能)。
- ③インフルエンザワクチンの接種液の成分によってアナフィラキシーショックやアレルギーを呈したことがあるもの。
- ④鶏卵、鶏肉、その他鶏由来の物質に対してアレルギーを呈する可能性のあるもの。
- ⑤DICを発症しており、極めて強い出血傾向を有するもの(血液内科患者)。
- ⑥疾患のコントロールが部分寛解に達していないもの(血液内科患者)。
- ⑦余命4週間を見込めないもの。

とした。

M病院の血液内科で治療中の患者48人(男性29人、女性19人、平均年齢60.8歳)、及び腎透析患者174人(男性111人、女性63人、平均年齢62.4歳)の同意が得られ、合計222人がインフルエンザHAワクチン(化血研L13B)の任意接種を受けた。尚、血液内科患者48人の基礎疾患の内訳は、急性白血病11人、悪性リンパ腫15人、骨髄腫10人、骨髄異形成症候群5人、再生不良性白血病3人、その他4人であった(表1)。また腎透析患者174人の基礎疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎90人、急速進行性腎炎2人、糖尿病性腎症46人、高血圧性腎硬化症7人、その他29人であった(表2)。

この222人を追跡対象とし、①2008年11・12月のインフルエンザワクチン接種前、②接種後4週間後、③シーズン終了後の4月の3回に亘り抗体価を測定する為の採血を行い、血清をM病院臨床検査部にて凍結保存、保存血清3組の抗体価を同時にワクチン製造元に測定依頼するよう計画している。また、ワクチン接種後の採血終了後よりシーズン終了後まで、発熱他、インフルエンザ関連疾患の追跡調査を進行中である。

インフルエンザワクチンの免疫応答に関しては、血液内科及び腎透析患者群々々における免疫応答の検討に加えて、インフルエンザワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす因子について以下の検討を行う予定である。血液内科の患者における調査では、抗体値の上昇が不良と予測される化学療法中やリツキサン投与中、及び造血細胞移植患者とそれ以外の患者との比較、更に免疫能による抗体価の比較等を行う。尚、血液内科の患者においては臨床情報によりインフルエンザワクチン接種直前の免疫力評価を行う。また腎透析患者における調査では、透析期間・腎機能レベル・糖尿病等副疾患による抗体価の比較

等を行う。

またワクチン接種後の血清で抗体価の上昇を認められた患者と認められなかった患者について、インフルエンザ関連疾患の予防効果に及ぼす影響等を比較研究の予定である。評価項目は、インフルエンザ及びインフルエンザ様疾患、肺炎、入院、死亡等の発生状況である。

倫理面への配慮：臨床医より本人または後見人に対して文書で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用することになっている。本研究は聖マリア学院大学研究倫理審査委員会(H20-014)及び調査対象のM病院の倫理委員会(H20-9-9)の承認を得た。

C. 健康危険情報：なし

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 豊島奈子、鷲尾昌一、春口好介、今村桃子、井手三郎：高齢者入所施設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接種状況と感染予防対策—特別養護老人ホーム、養護老人ホーム、老人保健施設、経費老人ホームの比較—。臨床と研究、85巻12号：75-78、2008。
- 2) 鷲尾昌一、今村桃子、井手三郎、大浦麻絵、森満：肺炎球菌ワクチンの公費補助の目的と背景—全国の自治体に対する聞き取り調査より—。臨床と研究、85巻6号：65-68、2008。
- 3) 高山直子、鷲尾昌一、今村桃子、野口房子、小笹見太郎、井手三郎：地域在住高齢者のインフルエンザ予防ワクチン接種状況と接種行動に影響を与える要因。臨床と研究、85巻2号：129-132、2008。

2. 学会発表

- 1) 井手三郎、高山直子、廣田良夫：インフルエンザワクチンの有効性と医療費削減効果：療養病棟での3シーズン追跡調査、第67回日本公衆衛生学会総会(福岡)、2008.11。

E. 知的財産所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

参考文献

- 1) Liungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomized study. Br J Haematol. 2005 Jul; 130(1):96-8.
- 2) Brydak LB, Calbecka M. Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. Leuk Lymphoma. 1999 Jan; 32(3-4): 369-74.
- 3) Song JY, Cheong HJ, Ha SH, et al. Active influenza immunization in hemodialysis patients: comparison between single-dose and booster vaccination. Am J Nephrol. 2006; 26(2):206-11.
- 4) Dogliani M, Fidelio T, Scalzo B, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients undergoing regular dialysis treatments. Minerva Urol Nefrol. 1997 Sep; 49(3): 121-4.

表1 血液内科患者の基礎疾患

基礎疾患名	人
急性白血病	11
悪性リンパ腫	15
骨髄腫	10
骨髄異形成症候群	5
再生不良性白血病	3
血小板減少性紫斑病	0
その他	4

表2 腎透析患者の基礎疾患

基礎疾患名	人
慢性糸球体腎炎	90
急速進行性腎炎	2
糖尿病性腎症	46
高血圧性腎硬化症	7
その他	29

地域（久留米市）小・中学生を対象とした インフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの効果検証

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）
研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）

研究要旨

小児におけるインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの有効性を検討するために、インフルエンザワクチン接種およびインフルエンザ様疾患の罹患状況のアンケート調査をもとに統計学的解析を行った。対象は久留米市の公立小学生（46校：17,588人）、および中学生（17校：8,486人）である。アンケートの項目は、①2006/7シーズンのワクチン接種の有無、②インフルエンザ様疾患罹患状況で、小学生の85.2%、中学生の67.0%（合計で79.2%）から回答を得た後向きコホート研究である。ワクチン接種群と非接種群では、小学校が相対危険(RR)0.81(0.76-0.87)、ワクチン有効率(VE)19%(13-24%)、以下RRは中学校が0.78(0.68-0.90)、VE 22%(10-32%)であった。ワクチン1回接種群と非接種群では、小学校がRR 0.85(0.77-0.94)、中学校が0.77(0.65-0.91)ワクチン2回接種群とは、小学校がRR 0.79(0.73-0.85)、中学校が0.65(0.49-0.86)でいずれも統計学的に有意差を認めた。以上より小学生、中学生いずれにおいてもワクチンの有効性が示唆された。また、1回と2回接種を比較すると、両者とも非接種群に比較して有意差があったことより、今回の対象年齢群では1回接種でも有効であった。

A. 研究目的

インフルエンザに対する社会の関心は高く、新型インフルエンザやオセロタミビル服用後の異常行動、インフルエンザ脳症など社会問題となっている。このような状況下で予防医学に期待が寄せられており、インフルエンザワクチンが担う役割は大きい。今回、小児におけるインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチンの有効性を知るために、久留米市の公立小・中学生を対象に行ったアンケート調査結果をもとに、統計学的に有効性の検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象は、久留米市の公立小学校（46校：17,588人）および中学校（17校：8,486人）の児童および生徒。
2. 久留米市教育委員会の許可を得て、全員の保護者に対してアンケートを依頼した。アンケートは任意、無記名で、学年のみの記載とした。
3. アンケートの項目：①2006/7シーズンのワクチン

接種の有無、②インフルエンザ罹患者の有無について質問した。

4. ワクチン接種群、非接種群とインフルエンザ様疾患罹患数より、相対危険、ワクチン有効率、95%信頼区間を計算し、ワクチンの有効性を評価した。また χ^2 検定にて統計学的検定を行った。

C. 研究結果

1. 回答者数
小学生の85.2%、中学生の67.0%（合計で79.2%）から回答を得た。
2. インフルエンザワクチン接種の有無、及び感染状況
小学生の33.0%、中学生の21.5%が1回以上のワクチン接種を行っていた。小学生は2回接種が多いが、中学生は1回接種が多かった。
3. ワクチン接種群と非接種群の比較
ワクチン接種群と非接種群では、小学生が相対危険(RR)0.81(0.76-0.87)、ワクチン有効率(VE)が19%

(13-24%)。中学生ではRR 0.78 (0.68-0.90)、VE 22% (10-32%)であった(表1)。ワクチン1回接種群と非接種群では、小学生がRR 0.85 (0.77-0.94)、VE 15% (6-23%)、中学生が0.77 (0.65-0.91)、VE 23% (9-35%) (表2)、ワクチン2回接種群と非接種群では、小学生がRR 0.79 (0.73-0.85)、VE 21% (15-27%)、中学生がRR 0.65 (0.49-0.86)、VE 35% (14-51%)であった(表3)。

D. 考察

久留米市の公立小学校(46校：17,588人)および中学校(17校：8,486人)の児童および生徒とその家族を対象に行ったアンケート調査で、小学生の85.2%、中学生の67.0% (合計で79.2%)から回答が得られた。その結果をもとにインフルエンザ様疾患に対する有効性の評価を統計学的に行った。

今回の調査では、ワクチン接種群と非接種群の比較では相対危険、ワクチン有効率とも統計学的に有意であり、インフルエンザワクチンの有効性を支持する結果となった。また、後方視的な研究であるため医学的にウイルス分離やPCRなどでインフルエンザ罹患を確定していないことから、効果の検出率が薄まっている可能性がある。

1回接種と2回接種を比較すると、両者とも非接種群に比較して有意差があったこと、1回接種と2回接種とも非接種群に比較して、相対危険、ワクチン有効率とも数値が近似していた(1回接種RR 0.82, 2回接種RR 0.81)。したがって、今回の対象年齢群では1回接種で有効であったと判断した。小児の接種回数については異論がある。年長児(本調査では中学生)1回接種で十分な効果が得られることがいわれており、今回の調査でも同様の結果であった。しかし、年少児に関しては、本調査では全体としては1回接種でも有効との結果がでたが、さらに年齢区分別の統計学的調査が必要であろう。

E. 結論

今回の地域(久留米市)小・中学生を対象としたインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチン効果の統計学的検討では、小学生、中学生いずれにおいてもワクチンの有効性が示された。

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(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 インフルエンザワクチン接種群と非接種群の比較

感染	感染者数 (総数)		相対危険	有効率	P 値
	接種群	非接種群	RR (95% CI)	VE (95% CI)	
小学校	1025 (4928)	2537 (9906)	0.81 (0.76~0.87)	19 (13~24)	<0.001
中学校	195 (1180)	914 (4309)	0.78 (0.68~0.90)	22 (10~32)	<0.001
計	1220 (6108)	3451 (14215)	0.82 (0.78~0.87)	18 (13~22)	<0.001

表2

感染	感染者数 (総数)		相対危険	有効率	P 値
	接種 1回	非接種群	RR (95% CI)	VE (95% CI)	
小学校	325 (1494)	2537 (9906)	0.85 (0.77~0.94)	15 (6~23)	<0.01
中学校	130 (793)	914 (4309)	0.77 (0.65~0.91)	23 (9~35)	<0.01
計	455 (2287)	3451 (14215)	0.82 (0.75~0.89)	18 (11~25)	<0.001

表3

感染	感染者数 (総数)		相対危険	有効率	P 値
	接種 2回	非接種群	RR (95% CI)	VE (95% CI)	
小学校	673 (3321)	2537 (9906)	0.79 (0.73~0.85)	21 (15~27)	<0.001
中学校	42 (306)	914 (4309)	0.65 (0.49~0.86)	35 (14~51)	<0.01
計	715 (3627)	3451 (14215)	0.81 (0.76~0.87)	19 (13~24)	<0.001

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの 免疫応答に関する調査

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）
共同研究者：秋山 正尊（財団法人 阪大微生物研究会 観音寺研究所）

研究要旨

北海道の入所施設において、重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫応答とそれを修飾する因子を検討した(2007/08シーズン、前向きcohort study)。117人の入所者中、代諾の得られた100人、保健医療従事者158人についてワクチン接種前後の血清を採取した。感染防御の指標となる赤血球凝集抑制(HI)試験でHI価1:40以上の抗体保有割合は、A/H1N1については接種前で重症心身障害者の41%、保健医療従事者の52%、A/H3N2についてはそれぞれ85%、91%、B型については47%、73%であり、両群ともにワクチン接種後いずれのワクチン株についてもさらに増加し、A/H1N1はそれぞれ70%、82%、A/H3N2は95%、97%、B型は69%、89%となった。接種後に防御レベルに達する者の割合はA/H1N1型とB型では重症心身障害者で有意に低く、オッズ比はそれぞれ0.51(0.28-0.93)、0.27(0.14-0.53)であったが、接種前のHI価のレベルで調整すると有意差は検出されなくなった。一方、すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであるオッズ比は0.41(0.24-0.70)であり、これはすべてのワクチン株に対し接種前に防御レベルのHI価を有するかを調整しても有意であった(オッズ比0.46(0.25-0.85))。重症心身障害者間の比較では対象者の特性と接種前後の防御レベルのHI価とは有意な関連は認められなかった。重症心身障害者においてもインフルエンザワクチンにより防御レベルのHI価を十分達成できるが、保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低く、免疫応答が低下している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症心身障害児・者はインフルエンザによる重篤な合併症を起こしやすく、インフルエンザに対してハイリスクと考えられるが、障害自体や長期の投薬などの影響でワクチンによる免疫応答が十分でない可能性がある。しかし、重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性や有効性に関する研究は限られている^{1,2)}。それによると重症心身障害児・者は健常成人と比較すると免疫応答が低下していること、2回接種しても追加免疫は得られないことや、重症心身障害児・者における免疫応答は、性、年齢、重症度などに影響されない可能性が報告されている。しかし、対象者の重症度については狭義の重症心身障害児・者(大島分類の1~4)が大半を占めていることから重症度による影響が十分に検討できていない可能性や、呼吸器障害や消化器・栄養

障害、過去の肺炎の既往などについては検討できていない可能性がある。

我々は、重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子を検討するために、2006/07インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において前向きコホート研究を実施したところ、重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種によりHI価の上昇が見られることが確認されたが、重症度や年齢が免疫応答に影響を及ぼす可能性については明らかにできなかった。そこで、2007/08シーズンも引き続き重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性と修飾因子を評価することを目的に保健医療施設従事者と比較検討した。

B. 研究方法

保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の代諾を得たM病院に入所中の重症心身障害児・者、および説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意の得られた保健医療従事者について、ワクチン接種前、接種後4週後に採血(静脈血約9cc)を血清9mL用採血管にて行った。採血後はできるだけ速やかに、血清を分離し、-20℃以下にて調査施設で保存し、まとめてHI価測定を行った。なお、ワクチン接種は主治医が実施し、インフルエンザワクチン(阪大微研:HA083B)を13歳以上は0.5mlを皮下に1回接種、6歳以上13歳未満は0.3mlを1ヶ月間隔で2回接種とした。

(倫理面への配慮)

本研究では、保健医療施設従事者については本人の同意を得るが、重症心身障害児・者本人からは有効な同意を得るのは難しいため、保護者(身元引受人)からの代諾が得られる場合のみを対象とした。本人の人権が損なわれることが無いよう特に注意を払い、採血時に協力を拒否する児は、対象から除くこととした。代諾が得られない場合や本人が拒否する場合も、児本人が不利益になるようなことはないよう配慮した。個人名は一切公表せず、また抗体ほかの検査結果と調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。血液試料は施錠されたフリーザーに、同意書・調査票は施錠されたキャビネットに保管した。個人識別情報(氏名、住所)は同意文書のみに記載し、血液保管容器、調査票および検査結果はすべてコード化した識別番号で取り扱うようにした。研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

重症心身障害児・者117人の保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明したところ、100人より研究参加の代諾を得た。保健医療施設従事者158人については説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明し研究参加の同意を得た。重症心身障害者98人と施設従事者の158人が1回、重症心身障害児2人が2回接種した。接種後に重篤な副反応を示すものはいなかった。なお、重症心身障害者98人のうち8人については診療録からの特性の調査が不十分であったため特性に関する検

討からは除外した。

1. 免疫応答について

ワクチン接種前後のHI価の推移を図1に示した。重症心身障害者、保健医療施設従事者ともに、いずれの株に対してもワクチン接種後にHI価の上昇が見られた。

ワクチン接種前後の防御レベルのHI価を有する者の割合を表1に示した。接種前から防御レベルのHI価を有する者の割合は、A/広島/52/2005(H3N2)が最も高く重症心身障害者の84.7%、保健医療施設従事者90.5%が防御レベルを有していた。一方、接種前に防御レベルを有する者の割合が最も低かったのはA/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)でありそれぞれ40.8%、51.9%であった。重症心身障害者と保健医療施設従事者においてワクチン接種前に防御レベルを有する割合に有意な差が見られたのはB/マレーシア/2506/2004株についてのみであり、重症心身障害者の46.9%、保健医療施設従事者73.4%が防御レベルを有していた。ワクチン接種によりいずれのワクチン株についてもさらなるHI価の上昇が見られた。

保健医療従事者と比較して重症心身障害者がワクチン接種前に防御レベルのHI価を有するオッズ比を表2に示した。B/マレーシア/2506/2004株ではオッズ比0.32(95%信頼区間:0.19-0.55)と有意に低かった。A/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)、A/広島/52/2005(H3N2)については防御レベルを有する割合は重症心身障害者で低かったが有意差は認めなかった。すべてのワクチン株について防御レベル以上のHI価を有する者の割合は重症心身障害者で有意に低かった(オッズ比0.55(0.31-0.94))。

保健医療従事者と比較して重症心身障害者がワクチン接種後に防御レベルに達するオッズ比を表3に示した。重症心身障害者は保健医療施設従事者に比べ接種後に防御レベルに達する者の割合がいずれのワクチン株においても有意に低く、A/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)株ではオッズ比はそれぞれ、0.51(0.28-0.93)、B/マレーシア/2506/2004株では0.27(0.14-0.53)と有意に低かった。しかし、接種前のHI価のレベルで調整するとこれらの有意差は検出されなくなった。一方、すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであるオッズ比は0.41(0.24-0.70)であり、これはすべてのワクチン株に対し接種前に防御レベルのHI価を有するかを調整しても有意であった(オッズ比0.46(0.25-0.85))。

重症心身障害者の特性は、年齢が19～67歳(平均41歳)、大島分類のスコアは1～19点まで分布し、狭義の重症障害者が52%、呼吸器障害を有するものが22%、消化器栄養障害を有するものが29%であった。ワクチン接種によるHI価の上昇に影響を及ぼす要因について検討するために、すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルである場合をResponder、それ以外をNon-responderと定義して検討を行った(表4)。すべてのワクチン株に対して防御レベルを達成できない宿主側の要因は、いずれも統計学的に有意な値には至らなかった。なお、ワクチン株ごとに接種後のHI価が防御レベルとなる因子に関しても検討したが、同様の結果であった。

重症心身障害児2名の特徴を表5に示した。両者ともに大島分類スコアは1で狭義の重症児であった。両者ともにA/広島/52/2005(H3N2)では88%、B/マレーシア/2506/2004についてはワクチン接種前よりHI価は防御レベルである40を超えており、接種によりさらにこう対価の上昇が認められた。一方、A/ソロモン諸島/3/2006(H1N1)については、1人はワクチン接種後も防御レベルに達しなかった。

D. 考察

何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患を有するものでは呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を咯出できなくなる恐れや、嚥下性肺炎を起こす可能性があることから、合併症のリスクが高いということ、予防接種諮問委員会によるインフルエンザワクチン接種の勧告が出されており³⁾、重症心身障害児・者もこれにあてはまると考えられる。一般に健常成人に比べて高齢者やハイリスク者ではワクチン接種後に防御レベルを達成できるものの割合が低いことが報告されている⁴⁾。今回の調査でも重症心身障害者においてもインフルエンザワクチン接種により防御レベルのHI価を獲得できることが示されたが、保健医療施設従事者に比べワクチン接種後に防御レベルを有する者の割合は有意に低く、免疫応答が低下している事が示唆された。一方、重症心身障害者間での比較では免疫応答と重症度には関連が見られなかったと報告されている²⁾。本研究でも、免疫応答に影響を及ぼす可能性のある特性について検討したところ、いずれも統計学的に有意な値ではなく、重症心身障害者のワクチン接種後の免疫応答に影響を及ぼす要因を明らかにはできなかった。

A/H1N1株は2007/08シーズンにワクチン株が変更となっており、そのためにA/H3N2型よりも接種前のHI価が低かったと考えられる。一方、A/H3N2型とB型のウイルス株は2006/2007シーズンに変更となり、本シーズンも引き続き採用されている。本研究対象者は毎年ワクチン接種しているためA/H3N2型でワクチン接種前に防御レベルを有するものの割合が高かったと考えられた。一般にB型はA型に比べてワクチンによる抗体の獲得が低い傾向があるが、本調査においてもワクチン接種前後に防御レベルを有するものの割合は、同時期にワクチン株が変更になったA/H3N2型に比べて重症心身障害者、施設従事者ともに低かった。さらに、重症心身障害者は施設従事者に比べて接種前に防御レベルのHI価を有する割合が有意に低かったことから、特にB型の抗体価は重症心身障害者では獲得、維持しにくいことが示唆された。

小児例は2例と少ないので検討はできないが、2回接種によるHI価の上昇は期待できない可能性が示された。Otsukaらの報告では、18歳以上の重症心身障害者にワクチン接種を2回行った時の免疫応答を検討しているが、追加接種によるHI価の更なる上昇は認められず1回で十分であると結論付けている^{1,2)}。小児例についての報告はされていないが、我々の結果から、毎年インフルエンザワクチンを接種している場合は1回接種でも十分である可能性が考えられた。

E. 結論

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子について検討することを目的に、2007/08インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において調査を実施した。重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種によりHI価の上昇が見られるが、保健施設従事者と比較すると免疫応答が低下している事が示唆された。

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

なし

参考文献

- 1) Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24: 4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25: 4521-4.
- 3) Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-60.
- 4) Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005; 23: 1457-63.

表1. HI 価防御レベル (HI \geq 40) の割合

	重症心身障害者 (N=98)		施設従事者 (N=158)	
	接種前	接種後	接種前	接種後
A/ソロモン諸島/3/2006 (H1N1)	40 (40.8)	69 (70.0)	82 (51.9)	130 (82.3)
A/広島/52/2005 (H3N2)	83 (84.7)	93 (94.9)	143 (90.5)	153 (96.8)
B/マレーシア/2506/2004	46 (46.9)	68 (69.4)	116 (73.4)	141 (89.2)
すべてのワクチン株	26 (26.5)	53 (54.1)	63 (39.9)	117 (68.8)

表2 重症心身障害者がワクチン接種前に HI 価防御レベル (HI \geq 40) を有するオッズ比
(vs 保健医療施設従事者)

	HI \geq 40		粗オッズ比 (95%CI)
	身障害者	施設従事者	
A/ソロモン諸島/3/2006 (H1N1)	40	82	0.64 (0.38-1.06)
A/広島/52/2005 (H3N2)	83	143	0.58 (0.27-1.25)
B/マレーシア/2506/2004	46	116	0.32 (0.19-0.55)
すべてのワクチン株	26	63	0.55 (0.31-0.94)

表3 重症心身障害者がワクチン接種後に HI 価防御レベル (HI \geq 40) を有するオッズ比
(vs 保健医療施設従事者)

	HI \geq 40		粗オッズ比 (95%CI)	調整*オッズ比 (95%CI)
	身障害者	施設従事者		
A/ソロモン諸島/3/2006 (H1N1)	69	32	0.51 (0.28-0.93)	0.58 (0.29-1.17)
A/広島/52/2005 (H3N2)	93	5	0.61 (0.17-2.16)	0.93 (0.22-3.99)
B/マレーシア/2506/2004	68	30	0.27 (0.14-0.53)	0.50 (0.22-1.14)
すべてのワクチン株	53	45	0.41 (0.24-0.70)	0.46 (0.25-0.85)

* ワクチン接種前の HI 価のレベル (<40、 \geq 40) で調整

表 4 重症心身障害者においてすべてのワクチン株に対し接種後の HI 価が防御レベルであることに影響を及ぼす要因

		Responder (N=47)	Non-responder (N=43)	粗オッズ比 (95%CI)	P 値
年齢	40 歳未満	26	15	1	
	40 歳以上	21	28	0.43 (0.19-1.01)	0.05
性	男性	22	24	1	
	女性	25	19	1.44 (0.63-3.30)	0.39
体重	40kg 以上	17	24	1	
	40kg 未満	30	19	1.05 (0.44-2.47)	0.92
大島分類スコア	1 (vs 以上)	18	9	2.35 (0.92-6.01)	0.08
狭義の重症児・者 (スコア 1, 2, 3, 4)	(vs 以外)	28	19	1.86 (0.81-4.30)	0.15
寝たきり (スコア 1, 4, 9, 16, 25)	(vs 以外)	23	15	1.77 (0.77-4.18)	0.18
重症児スコア	24 以下	39	39	1	
	25 以上 30 未満	2	2	1.00 (0.13-7.46)	1.00
	30 以上 (vs 以下)	6	2	3.00 (0.57-15.79)	0.19
呼吸障害あり	(vs なし)	12	8	1.50 (0.55-4.12)	0.45
消化器・栄養障害あり	(vs なし)	16	10	1.70 (0.64-4.32)	0.26
過去 1 年の肺炎あり		32	32	0.73 (0.29-1.84)	0.51

表5 小児2例の特徴

	A	B
性	男	男
年齢	8	11
身長 (cm)	103	110
体重 (kg)	17.4	17.0
大島スコア	1	1
呼吸器障害	気道処置	なし
消化器栄養障害	胃ろう	なし
重症度スコア	27	なし
過去1年間の肺炎	4	4
HI 価 (接種前、2回接種後)		
A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1)	<10, 10	<10, 40
A/広島/52/2005 (H3N2)	160, 320	160, 320
B/マレーシア/2506/2004	80, 160	40, 160