

## Ⅱ インフルエンザの任意の予防接種(参考)

①、②以外の者が任意の予防接種となる。

① 65歳以上の者

② 60歳以上65歳未満の者であって、心臓、じん臓又は呼吸器の機能に自己の身の日常生活が極度に制限される程度の障害を有する者及びヒト免疫不全ウイルスにより免疫の機能に日常生活がほとんど不可能な程度の障害を有する者

### <疾病の概要>

インフルエンザは罹患率が高く、高齢者や慢性疾患患者は肺炎を併発し重篤化しやすく、流行年には死亡者が増加する「超過死亡」が認められる。また、まれではあるが、主に幼児においてインフルエンザ脳症等が、起きることが報告されている。

### <ワクチンの概要>

流行が予測されるA型・B型インフルエンザウイルスを発育鶏卵の漿尿膜腔内に接種して増殖させ、精製濃縮する。エーテルでウイルス脂質分画を除去して精製度を上げ、ホルマリンで不活化してワクチンとしている。

わが国での1歳以上6歳未満での発病阻止効果は、約30%前後とされている。このワクチンは社会における流行阻止より、受けた個人ないし家族や所属集団など身近なところでのメリットを考えることになる。

気管支喘息及び本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他の鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者は、接種要注意者となっている。アナフィラキシー反応は、1998年～2007年までの平均で、出荷数約325万本(0.5mL)あたり1例報告されている。国内のワクチンに含まれる卵白アルブミン量は極めて少なく、多くは安全に接種できているが、鶏卵摂取で強い即時型反応の既往がある場合や主治医や家族の不安が強いときなどは、皮内テストを考慮する。

任意の予防接種を受けたことによって、重篤な副作用が生じた場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく救済を請求することとなる。

# Ⅲ インフルエンザ予防接種予診票

様式第二

## インフルエンザ予防接種予診票

		診察前の体温	度	分
住 所				
氏 名				男・女
生 年 月 日	明治・大正・昭和	年	月	日生 (満 歳)

質 問 事 項	回 答 欄		医師記入欄
今日のインフルエンザの予防接種について市町村から配られている説明書を読みましたか。	はい	いいえ	
今日の予防接種の効果や副反応などについて理解しましたか。	はい	いいえ	
現在、何か病気がかかっていますか。 病 名 ( )	はい	いいえ	
治療 (投薬など) を受けていますか。	はい	いいえ	
その病気の主治医には、今日の予防接種を受けてもよいと言われましたか。	はい	いいえ	
免疫不全と診断されたことがありますか。	はい	いいえ	
今日、体に具合の悪いところがありますか。 具合の悪い症状を書いてください。 ( )	はい	いいえ	
ニワトリの肉や卵などにアレルギーがありますか。	はい	いいえ	
インフルエンザの予防接種を受けたことがありますか。	はい	いいえ	
①その際に具合が悪くなったことはありますか	はい	いいえ	
②インフルエンザ以外の予防接種の際に具合が悪くなったことはありますか	はい	いいえ	
ひきつけ (けいれん) を起こしたことがありますか。	はい	いいえ	
1か月以内に予防接種を受けましたか。予防接種の種類 ( )	はい	いいえ	
心臓病、腎臓病、肝臓病、血液疾患などの慢性疾患にかかったことがありますか。 病名 ( )	はい	いいえ	
その病気を診てもらっている医師に今日の予防接種を受けてよいと言われましたか。	はい	いいえ	
最近1ヶ月以内に熱が出たり、病気にかかったりしましたか。 病名 ( )	はい	いいえ	
今日の予防接種について質問がありますか。	はい	いいえ	

医師記入欄	<p>以上の問診及び診察の結果、今日の予防接種は (可能・見合わせる)</p> <p>本人に対して、予防接種の効果、副反応及び予防接種健康被害救済制度について、説明した。</p> <p>医師署名又は記名押印</p>
-------	---

ワクチンロット番号	接種量	実施場所・医師名・接種年月日
Lot No.	m l	実施場所 医師名 接種年月日 平成 年 月 日

### インフルエンザ予防接種希望書 (医師の診察の結果、接種が可能と判断された後に記入してください。)

医師の診察・説明を受け、予防接種の効果や目的、重篤な副反応の可能性などについて理解した上で、接種を希望しますか。 ( 接種を希望します・接種を希望しません )

この予診票は、予防接種の安全性の確保を目的としています。

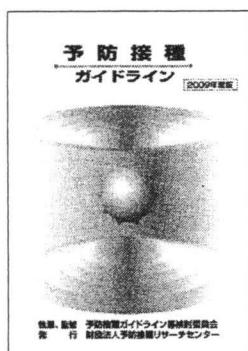
このことを理解の上、本予診票が市町村に提出されることに同意します。

平成 年 月 日 被接種者自署

(※自署できない者は代筆者が署名し、代筆者氏名及び被接種者との続柄を記載)

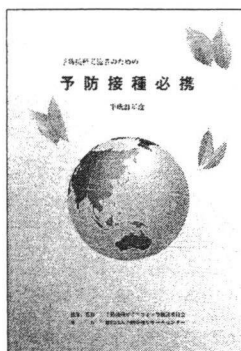
参考図書(詳しくは、<http://www.yoboseshu-rc.com/publication.html>をご覧ください。)

### 1. 「予防接種ガイドライン」



2009年3月改訂版(A5版92頁)  
現場の医療関係者が安心して適正に  
予防接種ができるように、予防接種に  
関する医学及び規則などの知識につ  
いて概説したものです。

### 3. 「予防接種必携」



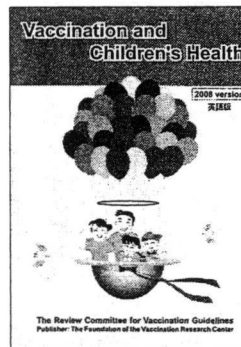
平成21年度(A4版232頁)  
予防接種を実施する医師並びに市区  
町村の予防接種関係者の業務に資す  
るために編集したものです。

### 2. 「予防接種と子どもの健康」



2009年3月改訂版(A5版40頁)  
保護者向けに予防接種に関する正し  
い知識について記したものです。

### 4. 外国語版「予防接種と子どもの健康」



2008年3月改訂版(A5版40頁)  
保護者向けに予防接種に関する正しい  
知識について記した「予防接種と子ども  
の健康」及び「予防接種」を下記の言語に  
翻訳し、ホームページに公開しております  
ので、必要な方はダウンロードしてご利用  
下さい。

<http://www.yoboseshu-rc.com/kids.html>

冊子全文を翻訳した言語(5ヵ国語)  
英語、韓国語、中国語、ポルトガル語、フィリ  
ピン語(タガログ語)  
予防接種のみを翻訳した言語(9ヵ国語)  
スペイン語、フランス語、ドイツ語、イタリア語、  
ロシア語、タイ語、インドネシア語、モンゴル語、  
アラビア語

## 予防接種ガイドライン等検討委員会委員

氏 名	所 属・職 名
飯 沼 雅 朗	社団法人日本医師会常任理事
稲 松 孝 思	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター臨床検査科部長
大 浜 悦 子	横浜市保健所長（横浜市健康福祉局担当理事）
大 矢 達 男	済生会横浜市東部病院・重症心身児（者）施設サルビア施設長
岡 田 賢 司	独立行政法人国立病院機構福岡病院統括診療部長
岡 部 信 彦	国立感染症研究所感染症情報センター長
◎ 加 藤 達 夫	国立成育医療センター総長
西 埜 章	明治大学法科大学院教授
平 山 宗 宏	社会福祉法人恩賜財団母子愛育会 日本子ども家庭総合研究所名誉所長
南 砂	読売新聞東京本社編集委員
森 亨	財団法人結核予防会結核研究所名誉所長
山 本 光 興	社団法人国分寺市医師会予防接種センター管理者
横 田 俊一郎	社団法人小田原医師会会長

◎印 委員長

(50音順・敬称略)

## 財団法人 予防接種リサーチセンター

〒160-0022

東京都新宿区新宿1-29-8

電 話 (03)3341-8864

F A X (03)3341-8860

<http://www.yoboseshu-rc.com/>

(2001年 第1版発行)

(2007年 改編)

(2003年 改編第1版第1刷)

(2008年 改編)

(2005年 改編)

(2009年 改編)

許可なく複製、転載することは、法律で禁止されています。

# MediquickBook **ワイド版**

メディクイックブック PART1

監修 水島 裕

編集 鈴木 康夫

## 第1部

患者さんによくわかる

# 薬の説明

本書の特色

1. 臨床面を重視し、すべて第一線医師が執筆
2. コピーして患者さんに渡せます
3. 年度版で最新情報を提供し、薬害や重篤な副作用を予防



金原出版



# インフルエンザワクチン

インフルエンザを予防するためのワクチンです。ワクチンの種類は**不活化ワクチン**（毒力をなくしたウイルスを含むワクチン）です。

インフルエンザは、**インフルエンザウイルス**によって起こる病気です。発熱や頭痛、筋肉痛、関節痛など、一見かぜのような症状が現れますが、かぜとは違います。感染力が非常に強く、ときに世界的な大流行を起します。肺炎・急性中耳炎・脳症などの合併症を起こして重症化する場合があります。

ヒトで流行するインフルエンザにはA型とB型とよばれるウイルスが原因ですが、現在流行しているのはAソ連型、A香港型、B型です。2009年からは、ブタインフルエンザを由来とする**新型インフルエンザ**が世界的に流行しています。

## ●接種方法

インフルエンザワクチンにはAソ連型、A香港型、B型の3つの型のウイルスの毒性をなくしたものが含まれています（季節性インフルエンザワクチン）。2009年から流行した**新型インフルエンザ**のためのワクチンとは異なります。

**定期接種対象者**：65歳以上の人、および60歳以上65歳未満の人で、慢性的に心臓、腎臓、呼吸器などに**重い病気**がある人が対象です。1回0.5mLを1回接種します。

その他は、希望者のみの任意接種です。年齢に応じて接種量と接種回数が違います。

13歳未満は原則2回接種（接種間隔はなるべく4週間が望ましい）となっています。

0.5mLを皮下に1回またはおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射します。ただし、6歳から13歳未満の小児には0.3mL、1歳から6歳未満の小児には0.2mL、1歳未満の小児には0.1mLずつ2回注射します。

## ●効果

ワクチンを接種することで、90%程度の人に免疫ができます。ワクチンの予防効果が期待できるのは、接種後2週間～5ヵ月程度と考えられています。ワクチンを受けた人であっても、インフルエンザにかかることがあります。

## ●副反応

接種したところに痛み、腫れ、赤みが現れる例が一般的です。その他に発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛などがありますが、通常数日で治ります。

## ●接種するときの注意

ワクチンの原材料として、鶏卵が使用されています。**卵アレルギー**の人は医師に相談してください。まれにアナフィラキシー（〔用語の説明〕参照）など、急な副反応が現れる場合があります。卵アレルギーでアナフィラキシーを起こした方は接種できません。ワクチンを受けたあと30分間は、接種場所で様子を観察しましょう。また、接種を予定されている方が妊娠している可能性がある場合は医師に相談してください。

### 〔用語の説明〕 アナフィラキシーショック

薬物などアレルギーを起こす物質が体の中に入ったときに起こる反応をアナフィラキシーといいます。アナフィラキシーの中でも、激しい全身反応を伴うものを**アナフィラキシーショック**といいます。血圧が低下し、脈が弱まり、顔面蒼白となって、じんま疹・吐き気・息が苦しいなどの症状に続き意識を失います。適切な治療を速やかにとる必要があります。

あなたの薬の商品名は \_\_\_\_\_ です。

年 月 日 医師名  
薬剤師名

感染症と化学療法の専門誌

# 化学療法の領域

ANTIBIOTICS  
&  
CHEMOTHERAPY

# 6月号

Vol. 25 No. 6 2009

## ●緊急トピックス

(1) 新型インフルエンザH1N1の流行

～パンデミックへの助走か～(鈴木 宏)

(2) インフルエンザの問題点(鈴木 宏ほか)

## 私達の研究(75)

「核酸による免疫制御を活用したワクチン開発」

## グラフィック(7) 微生物の検査診断

「臓器移植後感染症の早期診断に有用な遺伝子学的検査

—サイトメガロウイルスとEpstein-Barrウイルスの活動性モニタリング—

## 特集・中枢神経系感染症の診断と治療

- 序 —中枢神経系感染症へのアプローチ— ……………水谷智彦
- 1. 中枢神経感染症の診断と治療のポイント ……………古川恵一
- 2. 細菌性髄膜炎(成人) ……………大西健児
- 3. 結核性髄膜炎……………鈴木 裕
- 4. クリプトコックス髄膜炎 ……………上原由紀
- 5. 単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性辺縁系脳炎……………三木健司ほか
- 6. インフルエンザ脳症 ……………塩見正司
- 7. 進行性多巣性白質脳症 ……………岸田修二
- 8. プリオン病 ……………篠原もえ子ほか

【対談】肺炎診療ガイドラインの比較～JRS(日本呼吸器学会)成人院内肺炎診療ガイドラインを中心に～  
…河野 茂・Lionel A. Mandell

### ●巻頭言

子どもの感染症は成人にも—ワクチンで発症予防を—…加藤達夫

### 連載

**新連載** 医療関連感染対策Q&A(1) …矢野邦夫

●臨床薬理シリーズ (251)

シーエルセントリ®錠 150mg マラビロク…佐々木 津

●エッセイ (240)

サラバ ソコク サヨナラ オカアサン…徳永 徹

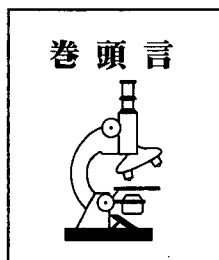
●化学療法エッセイ (41)

黄色ブドウ球菌の変貌について(2)…松本慶蔵

●化学療法剤および抗生物質に関する文献紹介 (40) …上島悦子

第1回 抗感染症薬開発フォーラム報告集

Ⓜ 医薬ジャーナル社



## 子どもの感染症は成人にも —ワクチンで発症予防を—

加藤 達夫

本来は乳幼児特有の感染症と考えられていた疾患が近時、成人等にも感染罹患することが問題になりつつある。2006年頃より発生した高校生・大学生の麻疹の各地での発症を基に、予防接種法の省令改正がなされ、13歳、18歳時に麻しん、風しん混合ワクチンまたは各々の単味ワクチンとして3期、4期接種が定期接種化された。

このことより、わが国では1個人が2回、麻しん、風しんワクチンを接種することとなった。すでに米国、カナダではこの2回接種法での高接種率により麻疹は排除され、EU諸国でもその接種率の上昇とともに麻疹発症率が減少している。

わが国での3期、4期の接種率は麻疹排除目的の接種率95%にははるかに及ばず、40～50%であり、当分、成人麻疹の発症が危惧される。

一方、百日咳は2007年、中国・四国地方で10代、20代を中心とした流行がみられるなど成人層での流行がみられ、20歳以上の成人例の報告数が年々増加しており、この年齢層が乳幼児への感染源になり得る。

このことは、現在11歳以上13歳未満の者に予防接種法の下で行われている2期ワクチンが、1期のDPT（ジフテリア、百日せき、破傷風）混合ワクチンではなくDT混合ワクチンであることに帰因するとも考えられ、今後の研究により2期にDPTワクチンを接種する方法も検討されつつある。

さらに水痘は本来、子どもの感染症であるが、周知の通り成人に達してから帯状疱疹として再発することがある。わが国内での帯状疱疹発症は年間20万～30万人とも推定されている。帯状疱疹の予防には水痘により獲得した細胞性免疫を維持するか、もしくは低下した細胞性免疫を増強する必要がある。それには人為的に免疫を増強する方法、つまり水痘ワクチンの予防接種が唯一の手段となる。現在米国では、すべての60歳以上の高齢者に水痘ワクチン接種の勧奨を行っている。

このように、かつては子どもの感染症と位置付けられていた種々の感染症が近時、成人にも及びつつある。米国では種々のワクチンが子ども年齢を超えた19歳から65歳以上にまで推奨されている。

子ども特有と思われていた感染症は、成人での罹患が起こり得ること、その予防のためにワクチン接種を充分理解し推奨する必要がある。

(国立成育医療センター 総長 Tatsuo Kato)



(1235) 19



# Relationship of Th1/Th2 Cell Balance With the Immune Response to Influenza Vaccine During Pregnancy

Koushi Yamaguchi,<sup>1,2\*</sup> Michi Hisano,<sup>1</sup> Sakiko Isojima,<sup>1</sup> Seiko Irie,<sup>1,2</sup> Naoko Arata,<sup>1,2</sup> Noriyoshi Watanabe,<sup>1,2</sup> Takahiko Kubo,<sup>1</sup> Tatsuo Kato,<sup>1</sup> and Atsuko Murashima<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Perinatology, National Center for Child Health and Development, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Japan Drug Information Institute in Pregnancy, Setagaya-ku, Tokyo, Japan

To determine the optimal timing for influenza vaccination in pregnant women, we measured alterations in the types 1 and 2 T helper cell (Th1/Th2) balance during pregnancy, monitored specific immunity to inoculated antigens after vaccination with inactivated influenza vaccine, evaluated the relevance of the Th1/Th2 ratio and immune responses to the vaccination, monitored the maintenance of high antibody titers until delivery and measured the transplacental antibody transfer rate. No significant alterations of the Th1/Th2 balance were noted in the 65% of pregnant women among whom the Th1/Th2 ratio was lower than 9.9% in the first trimester. In those groups with a ratio higher than 10% in the first trimester, there was a tendency for the ratio to decrease as gestation advanced. The efficiency of immunization was not influenced by the Th1/Th2 status or by the stage of gestation. The antibody titer decreased steadily with time from 1 month after vaccination to the time of delivery. Conversely, the transfer rate of antibodies from maternal to fetal blood at the time of delivery increased with the duration of gestation after vaccination. Nevertheless, the antibody titers in both maternal and fetal blood were sufficient to afford protection against infection. Thus, efficient influenza vaccination can be undertaken at any stage of pregnancy. *J. Med. Virol.* 81:1923–1928, 2009. © 2009 Wiley-Liss, Inc.

**KEY WORDS:** Th1/Th2 cell balance, pregnancy, influenza vaccination, passive immunity, transplacental transfer

## INTRODUCTION

The fetus and placenta are perceived as “foreign” to the maternal immune system and facilitation of immune tolerance to the fetus in successive pregnancies is

important. One alteration of the immune response in pregnant patients is decreased cellular immunity, reflecting the relative predominance of type 2 T helper cells (Th2) in the Th1/Th2 ratio [Saito, 2000; Tsuda et al., 2002]. Although it is not clear whether the alteration arises locally or systemically, a decrease in cytotoxic lymphocyte activity associated with a predominance of Th2 is capable of attenuating the immune defense against viral infections. In addition, decreased maternal lung capacity caused by the enlarging gravid uterus and increases in plasma volume, heart rate, stroke volume, and oxygen consumption during pregnancy can impair the mother’s cardiopulmonary functions. These physiological changes might explain the increased vulnerability of pregnant women to viral infections of the respiratory system.

Increased morbidity and mortality rates in pregnant women were reported following three major historical influenza pandemics: the Spanish flu (viral strain H1N1) in 1918, Asian flu (H2N2) in 1957, and Hong Kong flu (H3N2) in 1968. The mortality rate in pregnant women was 49% and pregnant women accounted for about half of the fatalities in women of reproductive age during the epidemics of 1918 and 1957 [Harris, 1919; Greenberg et al., 1958; Freeman and Barno, 1959; Widelock et al., 1963; Mullooly et al., 1986]. These reports were supported by the recent findings of increasing risk of respiratory hospitalization at later

Grant sponsor: Foundation of Vaccination Research Center (Japan); Grant sponsor: National Hospital Organization (Japan); Grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare (Grant for Child Health and Development).

\*Correspondence to: Koushi Yamaguchi, MD, PhD, Division of Maternal Medicine, Department of Perinatology, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.  
E-mail: yamaguchi-k@ncchd.go.jp

Accepted 9 July 2009

DOI 10.1002/jmv.21620

Published online in Wiley InterScience  
(www.interscience.wiley.com)

stages of gestation during the influenza season [Neuzil et al., 1998; Irving et al., 2000; Hartert et al., 2003; Longman and Johnson, 2007; Rothberg et al., 2008].

To prevent influenza infections during pregnancy, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and the Centers for Disease Control (CDC) have recommended that all women that are pregnant or who intend to get pregnant during the influenza season should be vaccinated. In 2004, they advised expanding the guidelines for vaccination from the second and third trimester to all three trimesters [Harper et al., 2004; Munoz et al., 2005; Fiore et al., 2008; Mak et al., 2008].

The importance of vaccination with an inactivated influenza vaccine in pregnant women can be appreciated when one considers the controversial and limited applicability of other prophylactic or therapeutic options, such as the use of the attenuated intranasal vaccine or antiviral medications during pregnancy. Therefore, it would be worth analyzing in detail the immunological effects of vaccination with the inactivated vaccine.

In this study, we evaluated the efficiency of influenza vaccination in the second and third trimesters of pregnancy by evaluating factors such as the Th1/Th2 balance, maintenance of antibody titers and transplacental transfer of antibodies to the fetus after vaccination. We discuss the optimal timing for influenza vaccination in pregnant women.

## METHODS

### Study Design

The aim of this study was to determine the optimal timing of influenza vaccination in pregnant women. We performed a prospective study on 125 healthy pregnant women at the Japanese National Center for Child Health and Development (NCCHD) between November 1, 2007 and May 31, 2008. Women who received prenatal care at the NCCHD were offered the influenza vaccine at their routine prenatal visits, regardless of their gestational stage. Cytological and serological tests were conducted before the vaccination to ascertain whether the patients had a history of influenza infection with viral strains expressing the same antigens as in the vaccine, and to evaluate the immune responses to the vaccine under each maternal immunological condition (Fig. 1). Production of antibodies was evaluated 1 month after the vaccination and the titers in the maternal serum were measured at the time of delivery. These data

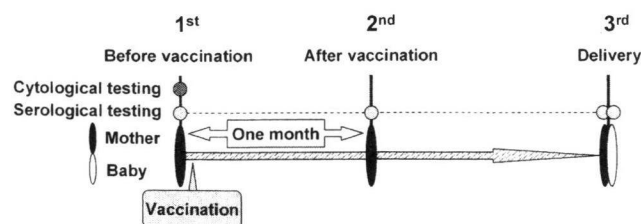


Fig. 1. Protocol for blood sampling.

were used for evaluating maintenance of the antibody response to immunization, and for comparing it with the titers in the umbilical cord to analyze transplacental transfer of antibodies to the fetus. If the interval from the vaccination to the time of delivery was approximately 1 month, the data attained at the time of delivery were also used as those at the second examination.

To analyze the alterations of the Th1/Th2 balance during pregnancy, the parameter was monitored in each trimester in 30 healthy pregnant women who had not received any vaccination at the NCCHD.

The study was approved by the local Ethics Committee at the NCCHD. Written informed consent was obtained from all of the study participants in advance.

### Cytology

Specific staining of lymphocytes was performed by incubating whole blood with anti-CD4-PC5 or anti-CD8-PC5-conjugated monoclonal antibodies (mAbs) (Beckman Coulter, Fullerton, CA). The red blood cells (RBCs) were then removed by lysis (FACS Lysing solution; Becton Dickinson, BD Biosciences, Franklin Lake, NJ) and the lymphocytes were analyzed using flow cytometry (FACSCalibur; Becton Dickinson). After surface staining the activated whole blood samples with anti-CD4-PC5-conjugated mAbs, the RBCs were lysed and subsequently specific intracellular staining using FastImmune™ IFN- $\gamma$  FITC/IL4 PE (Becton Dickinson) was performed according to the manufacturer's instructions. The stained cells were analyzed using flow cytometry and the CD4<sup>+</sup> T lymphocytes that stained positive for interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) or for interleukin (IL)-4 were used to assess the numbers of Th1 and Th2 cells, respectively.

### Vaccine

The influenza vaccine (FLUBIK HA<sup>®</sup>; Biken, Osaka, Japan) contained three strains: A/Solomon/3/2006 (H1N1), A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), and B/Malaysia/2506/2004.

### Antibody Detection

Serum samples from the maternal blood or fetal umbilical cord blood were treated with a receptor-destroying enzyme (RDE) from *Vibrio cholerae* for 18 hr at 37°C to remove nonspecific inhibitors. After heat inactivation for 30 min at 56°C, the samples were diluted to ten times their volume with physiological saline. To adsorb nonspecific agglutinins, the RDE-treated serum samples were then incubated with 2.5% v/v human type O RBCs for 1 hr at 4°C. The serum samples used in subsequent hemagglutination inhibition tests were separated by centrifugation at 900g for 5 min.

The pretreated serum samples were double diluted serially in PBS using U-shaped 96-well microtiter plates and incubated with an equal volume of 4 U of various virus hemagglutinin antigens at room temperature (RT) for 1 hr. An aliquot of 0.3% v/v human type O RBC

suspension in PBS was added to each well and incubated at RT for 1 hr. The titers of the specific antibodies for the various strains were read by inverting the plates to produce a streak [Hist, 1942; Francis et al., 1944; Stephenson et al., 2003].

### Statistical Analysis

All *P* values were two-sided and were not adjusted for multiple testing. Differences between groups in terms of maintenance of elevated antibody titers and transplacental transfer rate were assessed using the Mann–Whitney nonparametric *U* test. Analyses were performed using SPSS II software (SPSS, Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

### Patients

There were 125 patients in this series: 71 in their second trimester at the time of vaccination and 54 in their third trimester (Table I). There was little opportunity for administering the vaccine during the first trimester as we usually schedule the vaccination at a follow-up appointment following the first visit, 1 month after the diagnosis of pregnancy. Although a few patients received the vaccination in the first trimester, we did not enter these data into this analysis. No significant differences in mean age, white blood cell (WBC) count, differential lymphocyte count or natural killer (NK) cell activities were observed in the patients between the second and third trimester. There were no adverse events in terms of pregnancy or fetal medical conditions.

The fetus is a source of “foreign” antigens for the maternal immune system during pregnancy and NK cell activities in maternal blood have relevance to the maternal–fetal interface [Boyson et al., 2008]. Stability of NK cell activities is important to maintain pregnancy and is also a parameter of smooth pregnancy. Given that activated NK cells have a potent influence on T-cells, we analyzed NK cell activities in this study.

### Alteration of the Th1/Th2 Ratio During Pregnancy

In a preliminary investigation, the Th1/Th2 ratio was analyzed in healthy pregnant women. No significant

alteration was observed when evaluated using mean data from subjects with a wide range of the ratio. Therefore, to evaluate any alterations to the Th1/Th2 balance during pregnancy we classified the subjects into three groups based on the ratio in the first trimester (Fig. 2). Those women with a low Th1/Th2 ratio ( $\leq 9.9\%$ ) did not show any significant alterations during pregnancy, whereas women with a ratio in the mid-range (10.0–14.9%) showed a tendency toward decrease of the ratio. This tendency for a decrease was accentuated in the group with a high initial Th1/Th2 ratio ( $\geq 15\%$ ).

### Immunity to Vaccinated Antigens

The vaccine we used contains three strains of virus. The HI titers of each specific antibody were analyzed one month after vaccination to evaluate strain-specific immune responses. HI antibody titers  $\geq 1:40$  are usually regarded as protective and are an objective for successful vaccination [Center for Biologics Evaluation and Research, 2007]. This is important for assessing clinical efficacy; however, in this study we concentrated on analyzing the immunological response to vaccination. The immune responses of all patients to the three viral strains included in the vaccine are shown in Figure 2B. These confirm that the antibody response rate tended to increase inversely with the titer at the time of the vaccination and that subjects with a prevaccination HI antibody titer of  $\geq 1:80$  showed less response.

We applied the following criteria for classification of the immune responses. Subjects with a prevaccination HI antibody titer  $< 1:10$  and a postvaccination HI antibody titer  $\geq 1:40$ , or a prevaccination HI antibody titer  $\geq 1:10$  and a minimum fourfold rise in postvaccination HI antibody titer, were classified as responsive. Those with only twice the increase, or with no increase in postvaccination HI antibody titer, were classed as poorly responsive and nonresponsive subjects, respectively. Subjects with HI antibody titers  $\geq 1:80$  of prevaccination specific antibodies and with no significant response to vaccination were classed as being nonresponsive with a high titer (Table II). This group was no longer available because their antibodies might have interfered with the immune response to the vaccine, so the immunologically responsive group was our prime focus for evaluating immune responses.

TABLE I. Maternal Condition at the Time of Vaccination

Conditions, mean $\pm$ SD (range)	Trimester	
	Second (n = 71)	Third (n = 54)
Age (y.o.)	34 $\pm$ 3.8 (25–40)	34 $\pm$ 4 (26–41)
Weeks of gestation	22 $\pm$ 4.2 (15–28)	33 $\pm$ 2.5 (29–39)
WBC (ml)	9023.6 $\pm$ 1966.9 (3900–12700)	8500.0 $\pm$ 2260.7 (4100–16700)
Lymph (%)	21.2 $\pm$ 5.9 (11–38)	22.4 $\pm$ 7.7 (12–36)
CD4 (ml)	44.8 $\pm$ 6.9 (29.1–63.8)	45.7 $\pm$ 7.3 (31.2–60.1)
CD4/CD8 (ratio)	1.5 $\pm$ 0.5 (0.66–2.58)	1.5 $\pm$ 0.5 (0.65–2.47)
Th1/Th2 (ratio)	10.7 $\pm$ 7.4 (3.9–44.3)	10.2 $\pm$ 4.3 (4.3–20.7)
NK cells activities (%)	23.0 $\pm$ 11.1 (5–63)	24.5 $\pm$ 12.7 (6–56)

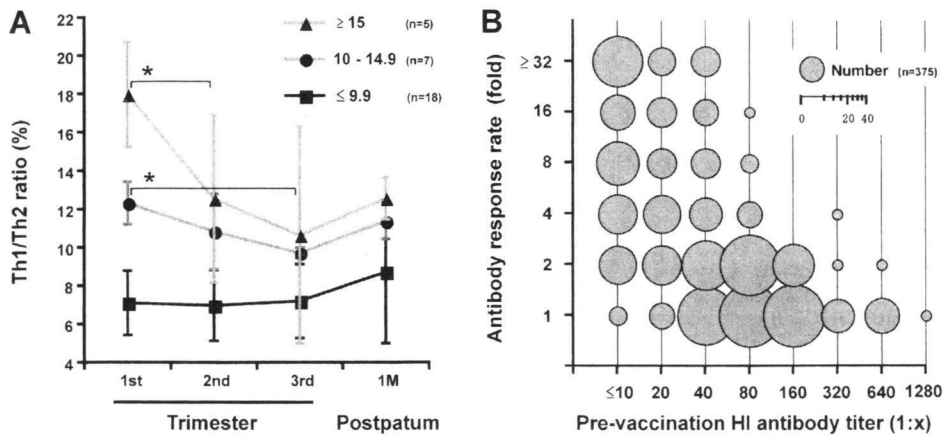


Fig. 2. **A:** Alteration of the types 1 and 2 T helper cells (Th1/Th2) ratio during pregnancy. The three groups were classified based on the Th1/Th2 ratio during the first trimester. Data are shown as the mean ± SD from each group, \**P* < 0.05. **B:** Immune responses of all 125 patients to the three viral strains included in the vaccine. The HI antibody response rate tended to increase inversely with the HI titer at the time of vaccination, and subjects with a prevaccination HI antibody titer of ≥1:80 showed a lower response.

**Th1/Th2 Ratio and the Immune Response to Vaccination**

To analyze the association between the antibody immune response and the Th1/Th2 ratio at the time of vaccination, analysis was performed regardless of the stage of gestation. Although there was a wide range in the Th1/Th2 ratio in vaccinated patients, the numbers in the responder groups were generally inversely related to the ratio (Table III). Thus, most responders were observed in the group with a Th1/Th2 ratio of less than 9.9%, but no statistically significant differences were found across the range.

**Serology**

We compared the results of serological evaluation between the second and third trimesters (Table IV). The

TABLE II. Status of Immunity Against Antigens After Vaccination<sup>a</sup>

Immunity (%) (n = 125)	Antigens <sup>a</sup>			
	A	B	C	Whole <sup>b</sup>
Nonresponsive with a high titer <sup>c</sup>	34.4	43.2	32.8	36.0
Responsive <sup>d</sup>	51.2	28.0	40.0	57.6
Poorly responsive <sup>e</sup>	14.4	28.8	24.8	6.4
Nonresponsive	0.0	0.0	2.4	0.0

Percentage of immunity against each antigen at 1 month after the vaccination.

<sup>a</sup>A: A/Solomon/3/2006 (H1N1), B: A/Hiroshima/52/2005 (H3N2), C: B/Malaysia/2506/2004.

<sup>b</sup>Responded to either A or B or C.

<sup>c</sup>Subjects with HI antibody titers ≥1:80 to specific antibodies prevaccination and with no significant response to vaccination.

<sup>d</sup>Subjects with a prevaccination HI antibody titer <1:10 and a postvaccination HI antibody titer >1:40, or a prevaccination HI antibody titer ≥1:10 and a minimum fourfold rise in postvaccination HI antibody titer.

<sup>e</sup>Subjects with only twice the increase in postvaccination HI antibody titer.

immunization rates in the vaccinated subjects without preexisting immunity were almost the same in the second and third trimesters. The rate of maintenance of an antibody level was calculated from the HI antibody titer in maternal serum at the time of delivery, relative to that measured at 1 month after vaccination. The transplacental transfer rate was calculated from the HI antibody titer in the serum of fetal umbilical cord blood, relative to that of maternal blood measured at the time of delivery. Maintenance of the antibody level was better in those subjects vaccinated in the third trimester than in those vaccinated in the second trimester. Although the transfer rate from the maternal to the fetal blood at delivery was inversely related to the duration of gestation after vaccination, higher titers were commonly observed in the fetal than in the maternal blood.

To clarify the effects of previous vaccination or infection, we also attempted to evaluate the results in relation to preexisting immunity and each patient's history of vaccination or infection. However, this was difficult to evaluate because not all the same antigens are used each past year to construct the vaccine and it is difficult to identify the infecting viral strains in each patient from a routine clinical examination.

**DISCUSSION**

Evaluating the clinical efficacy of vaccines is of prime importance for effective public health. However, the outcome of vaccination will depend on determining the appropriate vaccine for the strains anticipated to cause influenza in the following season and on many other factors such as each patient's history of influenza infection or vaccination and the clinical features of each particular infective strain.

Immunological evaluation of immune responses to influenza vaccination during pregnancy has not been

TABLE III. Th1/Th2 Cell Balance in the Responder Group

Th1/Th2 ratio (%)	Distribution			Average Th1/Th2 ratio <sup>b</sup> (mean $\pm$ SD)
	Total <sup>a</sup> (n = 80)	Responder (n = 72)	Percentage in each range (%)	
$\leq 9.9$	52	48	92.3	7.2 $\pm$ 1.7
10–14.9	15	13	86.6	12.7 $\pm$ 1.5
15–19.9	9	8	88.8	17.0 $\pm$ 1.1
$\geq 20$	4	3	75.0	37.9 $\pm$ 5.5

<sup>a</sup>Vaccinated numbers without the number of preexisting immunity group.

<sup>b</sup>Average Th1/Th2 ratio in responders.

TABLE IV. Comparisons Between Second and Third Trimester

Analysis	Trimester		
	Second (n = 45)	Third (n = 27)	P
Immunized rate (%) <sup>a</sup> (n = 80) (responders/total subjects)	91.8 (45/49)	87.1 (27/31)	
Maintenance of elevated antibody level (%) <sup>b</sup>	66.4 $\pm$ 26.8	94.0 $\pm$ 30.9	<0.001
Transplacental transfer rate (%) <sup>c</sup>	161.1 $\pm$ 70.6	127.4 $\pm$ 84.8	0.020

<sup>a</sup>Percent of subjects showing antibody response among the vaccinated subjects without nonresponsive with a high titer immunity (n = 80).

<sup>b</sup>The rate of maintenance of an antibody level was calculated from the HI antibody titer in maternal serum at the time of delivery, relative to that measured at 1 month after vaccination.

<sup>c</sup>The transplacental transfer rate was calculated from the HI antibody titer in the serum of fetal umbilical cord blood, relative to that of maternal blood measured at the time of delivery.

conducted to date. Herein, we examined the effect of influenza vaccination in pregnancy on the Th1/Th2 ratio, on maintenance of the specific antibody response and the efficiency of transplacental transfer of the antibody to the fetus. Our aim was to determine the optimal timing of influenza vaccination in pregnant women. Therefore, our focus was not on evaluating the relationship between presence of the antibodies and the prevention of infection. We first clarified the alterations of the Th1/Th2 balance during pregnancy. Contrary to expectations, the balance was not significantly altered in the 65% of the pregnant women who had a Th1/Th2 ratio of lower than 9.9% in the first trimester. Subjects with a Th1/Th2 ratio of higher than 10% in the first trimester showed a tendency towards a decrease of the ratio, that is, a predominance of Th2 cells as gestation progressed. Although some systemic alteration of the balance was observed, this was not found in all pregnant women. These findings might be helpful to explain the alterations in diseases in which the pathogenesis, progression and improvement are affected by pregnancy, such as autoimmune and allergic diseases. The efficiency of the inactivated influenza vaccine was not influenced by the Th1/Th2 status. There were also no significant differences in the immunization rate between the second and third trimesters of pregnancy. It is conceivable that the same result would also be obtained for the first trimester on the basis of the Th1/Th2 status (Fig. 2). This outcome suggests that there might be no restriction related to the timing of influenza vaccination during pregnancy and also supports the recommendation of the ACOG or CDC in different ways.

The maintenance of an antibody level depends on the time elapsed after vaccination. Accordingly, the titers in these women decreased with time and were not related to the gestational stage. In contrast, the transfer rate from the maternal blood to the fetal blood at time of delivery tended to be inversely correlated with the duration of gestation after vaccination. The discrepancy might be accounted for by the time needed for receptor-mediated active transfer [Englund, 2007]. The presence of higher titers of antibodies in the fetal blood than in the maternal blood may also be related to the mechanism of active transfer.

In conclusion, a successful immunization rate of approximately 90% after vaccination was independent of both the Th1/Th2 balance and the stage of gestation. Although the antibody titers in maternal and fetal blood were affected by the timing of vaccination, vaccination at any time during the gestational period yielded sufficient antibody titers, in theory, to afford protection against infection. Therefore, we consider that efficient influenza vaccination can be undertaken at any stage of pregnancy.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University, Osaka, Japan, for the helpful suggestions of its staff and for analysis of the antibody titers.

#### REFERENCES

Boyson JE, Aktan I, Barkhuff DA, Chant A. 2008. NKT cells at the maternal-fetal interface. *Immunol Invest* 37:565–582. Review.

*J. Med. Virol.* DOI 10.1002/jmv

- Center for Biologics Evaluation and Research. 2007. Guidance for industry, clinical data needed to support the licensure of seasonal inactivated influenza vaccines. Rockville, MD: Food and Drug Administration, U.S. Department of Health and Human Services. pp 1–15.
- Englund JA. 2007. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *J Comp Pathol* 137:S16–S19. Review.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, Bresee JS, Cox NS, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2008. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 57:1–60.
- Francis T, Pearson HE, Salk JE, Brown PN. 1944. Immunity in human subjects artificially infected with influenza virus, type B. *Am J Public Health* 34:317–334.
- Freeman DW, Barno A. 1959. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 78:1172–1175.
- Greenberg M, Jacobziner H, Pakter J, Weisl BA. 1958. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. *Am J Obstet Gynecol* 76:897–902.
- Harper SA, Fukud K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2004. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 53:1–40.
- Harris JW. 1919. Influenza occurring in pregnant women: A statistical study of thirteen hundred and fifty cases. *JAMA* 72:978–980.
- Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF, Jr., Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffin MR. 2003. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 189:1705–1712.
- Hist GK. 1942. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med* 75:49–64.
- Irving WL, James DK, Stephenson T, Laing P, Jameson C, Oxford JS, Chakraverty P, Brown DW, Boon AC, Zambon MC. 2000. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: A clinical and seroepidemiological study. *BJOG* 107:1282–1289.
- Longman RE, Johnson TR. 2007. Viral respiratory disease in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:120–122.
- Mak TK, Mangtani P, Leese J, Watson JM, Pfeifer D. 2008. Influenza vaccination in pregnancy: Current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 8:44–52. Review.
- Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. 1986. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *Public Health Rep* 101:205–211.
- Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, Mouzoon ME, Hoyle JC, Smith FA, Glezen WP. 2005. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 192:1098–1106.
- Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. 1998. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 148:1094–1102.
- Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. 2008. Complications of viral influenza. *Am J Med* 121:258–264. Review.
- Saito S. 2000. Cytokine network at the fetomaternal interface. *J Reprod Immunol* 47:87–103. Review.
- Stephenson I, Wood JM, Nicholson KG, Zambon MC. 2003. Sialic acid receptor specificity on erythrocytes affects detection of antibody to avian influenza haemagglutinin. *J Med Virol* 70:391–398.
- Tsuda H, Michimata T, Hayakawa S, Tanebe K, Sakai M, Fujimura M, Matsushima K, Saito S. 2002. A Th2 chemokine, TARC, produced by trophoblasts and endometrial gland cells, regulates the infiltration of CCR4+ T lymphocytes into human decidua at early pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 48:1–8.
- Widelock D, Csizmas L, Klein S. 1963. Influenza, pregnancy and fetal outcome. *Public Health Rep* 78:1–11.



INFLUENZA

[The Quarterly Magazine]

# インフルエンザ

2010.1  
Vol.11 No.1

- | 巻頭言 | インフルエンザワクチン論考
- | 鼎談 | インフルエンザの感染制御
- | 基礎 | CS-8958はなぜ1回投与でよいのか
- | 疫学 | インフルエンザの世界的広がり(分子疫学)
- | 診断 | 新型インフルエンザ(A/H1N1)  
— 診断とワクチン
- | 治療 | オセルタミビル耐性H1N1ウイルスの治療
- | 公衆衛生 | 沈降インフルエンザワクチンH5N1の  
開発と今後
- | 公衆衛生 | 妊婦におけるインフルエンザワクチンの有用性

Ⓜ メディカルレビュー社

# 公衆衛生

## 妊婦における インフルエンザワクチンの有用性

山口晃史, 久野 道, 荒田尚子, 入江聖子  
勝田友博, 村島温子, 加藤達夫

YAMAGUCHI Koushi/国立成育医療センター母性内科  
HISANO Michi/同 母性内科  
ARATA Naoko/同 母性内科  
IRIE Seiko/同 母性内科

KATSUTA Tomohiro/国立成育医療センター感染症科  
MURASHIMA Atsuko/同 母性内科医長  
KATO Tatsuo/同 総長

妊娠中の母体は胎児という一種の外来抗原を寛容するために、免疫機構に変化が起こり非妊娠時に比べ易感染性となる。さらに、妊娠初期では悪阻による体力低下、中期以降は子宮の増大にともなう肺活量の低下、循環血漿量の増大による心臓への負荷が加わり心肺機能の低下が示唆されている。これらのことより妊婦はインフルエンザに感染しやすく、さらに、重症化する傾向にあり、積極的なワクチン接種が世界的に勧められている。一方、妊娠中の変化した免疫状態での免疫獲得状況を評価した報告はなく、ここにわれわれの研究結果を提示する。

### KEY WORDS

■インフルエンザワクチン

■妊娠

■Th1/Th2細胞バランス

■胎児受動免疫

### 1 妊娠中の母体環境

母体に対し胎児・胎盤は異物であり、これを寛容する機序としてTh2細胞優位の免疫状態が説明されており、これによる相対的な細胞性免疫の低下が妊娠を継続するために重要な因子と考えられてきている<sup>1)2)</sup>。この免疫の変化は個体によって基本となる免疫状態が異なることや、脱落膜中だけの局所の変化であるのか全身性の変化であるのかという点など、まだ解明されていない部分が多いが、一般的には妊娠継

続中はTh1細胞の関与する免疫系疾患は軽快し、Th2細胞の関与するものでは増悪する可能性が示唆されている。感染症に関しては、一般細菌に対しても易感染性となるが、理論的に細胞性免疫が免疫応答に重要なウイルス性疾患や細胞内寄生体感染症には易感染性が増すと説明できる。

また、妊娠中は循環血漿量が非妊娠時に比べ約1.5倍(出産時)に増加するため、これにともなう心負荷、増大する子宮によるほかの臓器の圧排所見の1つとして横隔膜の挙上による肺活量の低下がみられる。これらのことから



心肺機能は非妊娠時に比べ低下していることが想定され、インフルエンザ感染症に関しては重症化しやすい身体状況にあると考えられる。

## 2 妊婦はハイリスクグループ

過去のインフルエンザ感染症の歴史的な世界的大流行(パンデミック)としては1918~1919年(スペインかぜ; H1N1), 1957~1958年(アジアかぜ; H2N2), 1968~1969年(香港かぜ; H3N2)が代表的であるが, 前2回のパンデミック時の統計では通常の集団より妊婦の超過死亡が報告されている<sup>3,4)</sup>。近年でも, 妊娠中のインフルエンザ罹患は重症化し肺炎を併発しやすく, 入院するリスクは非妊娠時と比較して高い報告がなされており, 実際, 妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループであることが示唆されている<sup>5)-7)</sup>。

## 3 不活化ワクチン接種の推奨と安全性

米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention; CDC)を中心に米国では1999年に胎児の器官形成期にあたる妊娠初期をできるだけ避け, 14週以降の妊婦全例へのインフルエンザワクチン接種を推奨しており, 加えて, 呼吸器疾患, 心疾患や糖尿病などの基礎疾患があり, インフルエンザ感染により合併症をとまなう危険性が高い場合には, 妊娠時期にかかわらず接種を受けるべ

きであるとしている。さらに2004年のCDCの勧告にはインフルエンザワクチン接種推奨群には妊娠初期を含むすべての妊娠週数の妊婦が対象と変更されている<sup>8)-10)</sup>。接種の危険性に関しては, 接種した妊婦の2,000例以上の情報があるが, 妊婦への副反応や胎児への影響は認められておらず, その安全性は高く評価されている<sup>11)12)</sup>。したがって, 国際的には, 妊娠中のインフルエンザワクチン接種は安全で, 接種による有益性が危険性を上回るとの認識のもとに推奨している国が多い。

生ワクチンの鼻粘膜接種は不活化ワクチンよりも明らかに有効であると思われるが, ほかの生ワクチンと同様に妊婦への接種は禁忌であり, 妊婦のインフルエンザ感染症に対する安全な対策は不活化ワクチンの接種による予防

策が重要な方法である。

## 4 妊娠中の Th1/Th2 の変動

妊娠中の連続的な Th1/Th2 比の変動をみるために30人の健常妊婦の妊娠経過中(初期, 中期, 後期), 産褥期の Th1/Th2 比を測定した(図1)。

全被験者の平均値をとると妊娠経過中, 産褥期の明らかな Th1/Th2 比の変動はみられなかったが, 妊娠初期の Th1/Th2 比をもとに低, 中, 高値(9.9%以下, 10~14.9%, 15%以上)で分類した場合それぞれの妊娠経過中, 産褥期の変動に差が現れた。

9.9%以下の被験者が最も多く, 全体の65%を占め, 妊娠中, 産褥期に明らかな変動はみられなかった。一方,

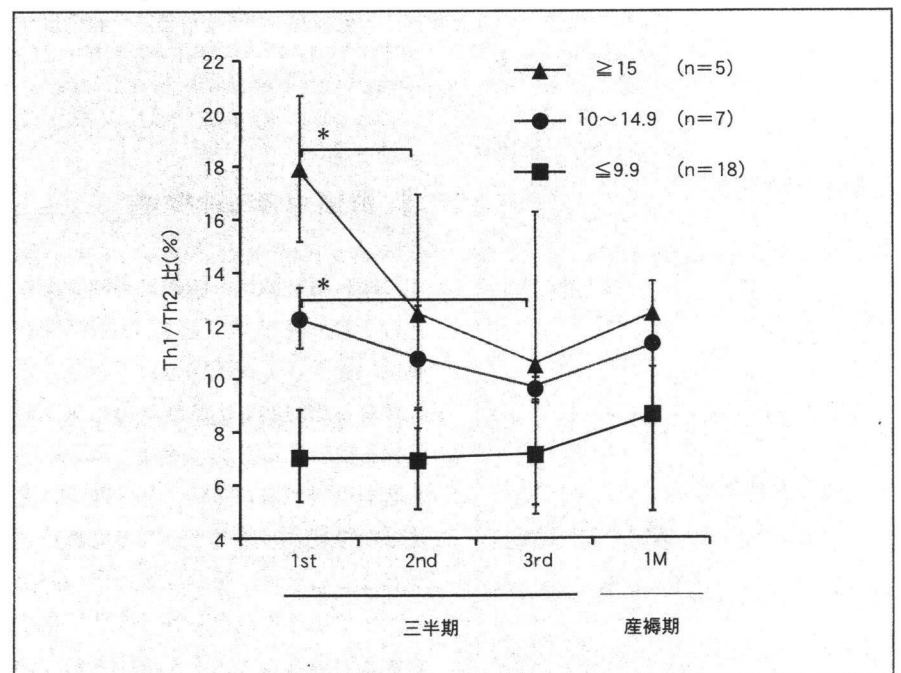


図1 妊娠中の Th1/Th2 の変動

妊娠初期の Th1/Th2 比が 10 % 以上の妊婦では、妊娠経過とともに Th1/Th2 比が下がる傾向がみられ、その変動は Th1/Th2 比が高いほど顕著であり、また低下した Th1/Th2 比は産褥期に再度上昇する傾向がみられた。

### 5 調査対象者および研究計画

この研究は国立成育医療センター倫理委員会の承認を得て、2007 年から 2008 年に国立成育医療センターでインフルエンザワクチンを接種した 125 人の健常妊婦に十分な説明を行い、同意を得たあとに調査を行った。

不活化インフルエンザワクチンは 3 種の株(A/Solomon/3/2006(H1N1), A/Hiroshima/52/2005(H3N2)および B/Malaysia/2506/2004)を含んだフルービック HA®(阪大微生物病研究会)を用いた。

ワクチン接種前はワクチンに使用されるインフルエンザウイルス株に対する既存抗体価の測定と Th1/Th2 比を含む母体の免疫状態を検査した。ワクチン接種後は接種後約 1 カ月で血清中の対応抗体の産生量(HI 抗体価)を測定し、接種前の既存抗体価と比較することによりワクチンウイルス株に対する免疫応答を評価、出産時には母体血と臍帯血中の抗体価を測定し、母体の抗体持続率と胎児への移行免疫(経胎盤抗体胎児移行率)を同時に評価した(図 2)。

対象者は第 2 三半期、第 3 三半期にワクチン接種を受けたが、接種時の母体の細胞学的検査に両群の差はみられ

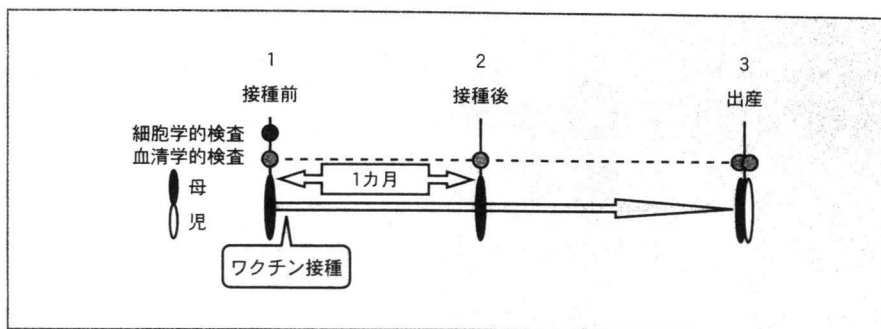


図 2 研究計画

表 1 接種時の母体の身体状況

身体状況 Mean±Std (Range)	三半期	
	第 2 (n=71)	第 3 (n=54)
年齢(y.o.)	34±3.8(25~40)	34±4(26~41)
妊娠週数(week)	22±4.2(15~28)	33±2.5(29~39)
WBC(/mL)	9,023.6±1,966.9(3,900~12,700)	8,500.0±2,260.7(4,100~16,700)
Lymph(%)	21.2±5.9(11~38)	22.4±7.7(12~36)
CD4(/mL)	44.8±6.9(29.1~63.8)	45.7±7.3(31.2~60.1)
CD4/CD8(ratio)	1.5±0.5(0.66~2.58)	1.5±0.5(0.65~2.47)
Th1/Th2(ratio)	10.7±7.4(3.9~44.3)	10.2±4.3(4.3~20.7)
NK 細胞活性(%) <sup>1</sup>	23.0±11.1(5~63)	24.5±12.7(6~56)

1: NKT 細胞は母体-胎児間での障害に強く関与していることが示唆されている。NKT 細胞の活性に次いで NK 細胞が活性化させるため、順調な妊娠経過を観察する指標の 1 つとして NK 細胞活性の測定を行った。

なかった(表 1)。また、接種時の副反応ならびに胎児への影響はみられなかった。

### 6 ワクチンによる免疫応答

接種前の抗体価と接種後の抗体価上昇率を図 3 に示した。接種ワクチン内に含まれる 3 種のウイルス株それぞれに対する 125 人の免疫応答の調査結果(n=375)で、接種前の抗体価の状況、接種前の抗体価と接種後の免疫応答と

の関係がわかる。感染阻止に必要な抗体価を 40 倍と仮定すると、接種前に十分な既存抗体をもつ例が多いこと、ワクチン接種による免疫応答は接種前抗体価が 40 倍以下の場合がほとんどであることがわかる(図 3)。

既存抗体価が 10 倍未満で接種後抗体価が 40 倍以上、もしくは既存抗体価が 10 倍以上で接種後抗体価が既存抗体価の 4 倍以上上昇した人を応答者、2 倍上昇した人を弱応答者、全く応答しなかった人を無応答者とした。一方、既存抗体価が 80 倍以上となるとほと

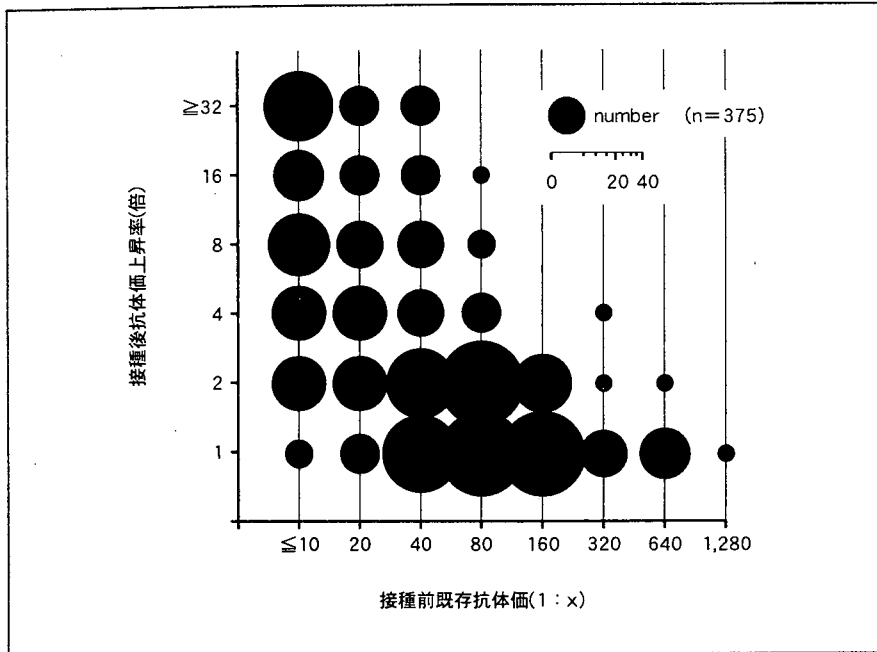


図3 既存抗体価と免疫応答

んどの接種者は応答せず、高抗体価—無応答者とした(表2)。

この研究ではワクチン接種による免疫応答を主とした評価を行うために、高抗体価—無応答群を除いた応答可能者を中心に解析を行った。

## 7 Th1/Th2 比と免疫応答

接種時の Th1/Th2 比と免疫応答との関係を明らかとするために、接種時期とは無関係に接種時の Th1/Th2 比と応答者の割合との関係を解析した。Th1/Th2 比が高くなるほど応答者の割合が低下する傾向はみられたが、統計学的に有意差はなかった(表3)。したがって、不活化インフルエンザワクチン接種において Th1/Th2 比の違いに対しその免疫応答率に差がないこと

が確認された。

## 8 母体血中抗体価の維持と胎児への抗体移行

妊娠中の接種時期と免疫応答率、出産までの母体の抗体持続率、胎盤を介した児への抗体移行率を評価した(表4)。免疫応答率は Th1/Th2 比の違いに差はなかったことからわかるように、妊娠週数に関係なく約 90% が応答している。

母体抗体持続率は非妊娠者へ対するワクチン接種の場合と同様にワクチン接種から出産までの期間が長いほうが低下していた。一方、臍帯血中の抗体価は母体血中よりも高値であることは共通してみられ、経胎盤抗体胎児移行率は母体抗体持続率の逆の傾向を示し、出産までの期間が長い第2—3半期に接

種した場合のほうが第3—3半期に接種した場合よりも臍帯血中の抗体価が高値であった。

## 9 まとめ

妊婦はインフルエンザ感染症に対しハイリスクグループであり、不活化インフルエンザワクチンの安全性の確認をもとに世界的に妊娠中の接種が推奨されている。安全性に関しては統計学的に十分な結果・根拠が得られているが、ワクチンの感染防御効果の評価には疑問が残る。いくつかの臨床研究が発表されているが、接種されるワクチン株とその年の流行株との相違、地域における感染伝播因子の差、既存抗体の有無の確認などの既存獲得免疫の検討が不十分であることなどがその理由である。

この研究では流行時の感染防御効果ではなく、妊婦に対するワクチン接種が免疫学的に有効であるか否かを評価するために、妊娠中の免疫の変動に焦点をおき、Th1/Th2 の変動と免疫応答率、獲得した抗体の持続率、胎児への移行率を評価した。

妊娠中の不活化インフルエンザワクチンは Th1/Th2 の変動に関係なく約 90% が感染防御に十分な抗体を獲得することが可能で、今回、第2—3半期、第3—3半期のみの結果であったが、Th1/Th2 を中心とした見方をすると第1—3半期を含むすべての時期での接種は有用であることが想定できる。さらに、胎児(臍帯血)の抗体価は出産時の母体の抗体価よりも高値を示し、理

表2 ワクチン接種による免疫応答の状態<sup>1</sup>

免疫応答 (%) (n=125)	抗原 <sup>2</sup>			
	A	B	C	全体 <sup>3</sup>
高抗体価-無応答 <sup>4</sup>	34.4	43.2	32.8	36.0
応答 <sup>5</sup>	51.2	28.0	40.0	57.6
弱応答 <sup>6</sup>	14.4	28.8	24.8	6.4
無応答	0.0	0.0	2.4	0.0

- 1: ワクチン接種1カ月後のそれぞれのウイルス抗原に対する免疫応答。
- 2: A: A/Solomon/3/2006(H1N1), B: A/Hiroshima/52/2005(H3N2), C: B/Malaysia/2506/2004.
- 3: A, B, C のどれかに応答した場合を中心に評価。
- 4: ワクチン接種前の HI 抗体価が $\geq 1:80$  でワクチン接種後に応答がなかった場合。
- 5: ワクチン接種前の HI 抗体価が $< 1:10$  でワクチン接種後の抗体価が $\geq 1:40$  となった場合とワクチン接種前の HI 抗体価が $\geq 1:10$  で最低4倍の抗体価の上昇をみた場合。
- 6: ワクチン接種後の HI 抗体価が2倍の上昇をみた場合。

表3 応答者と Th1/Th2 細胞バランス

Th1/Th2 比 (%)	分布		それぞれの比での 応答者の割合 (%)	Th1/Th2 比 の平均値 <sup>2</sup> (Mean $\pm$ Std)
	全体 <sup>1</sup> (n=80)	応答者 (n=72)		
$\leq 9.9$	52	48	92.3	7.2 $\pm$ 1.7
10~14.9	15	13	86.6	12.7 $\pm$ 1.5
15~19.9	9	8	88.8	17.0 $\pm$ 1.1
$\geq 20$	4	3	75.0	37.9 $\pm$ 5.5

- 1: 高抗体価-無応答者を除くワクチン接種者。
- 2: 応答者の Th1/Th2 比の平均値。

表4 第2三半期と第3三半期の比較

分析	三半期		p
	第2 (n=45)	第3 (n=27)	
免疫応答率 (%) <sup>1</sup> (n=80) (応答者/全体)	91.8 (45/49)	87.1 (27/31)	
抗体持続率 (%) <sup>2</sup>	66.4 $\pm$ 26.8	94.0 $\pm$ 30.9	<0.001
経胎盤抗体胎児移行率 (%) <sup>3</sup>	161.1 $\pm$ 70.6	127.4 $\pm$ 84.8	0.020

- 1: 高抗体価-無応答者を除くワクチン接種者の免疫応答率 (n=80)。
- 2: ワクチン接種後1カ月時での母体血清中の HI 抗体価に対する出産時の HI 抗体価の比。
- 3: 出産時の母体血清中の HI 抗体価に対する臍帯血中の HI 抗体価の比。

論的には感染防御に十分な抗体を獲得したことになる。したがって、妊娠中のインフルエンザワクチン接種は母子ともに有用なワクチン接種であることが明らかとされた<sup>13)</sup>。

## 10 結語

われわれの研究結果は妊娠中のインフルエンザワクチン接種が免疫学的に有意であることを示唆しており、CDC の推奨している“妊婦へ対するインフルエンザワクチン接種”を科学的にサポートするかたちとなった。わが国においても妊婦への安全で有用な不活化インフルエンザワクチン接種を推奨できるよう進めていきたい。

\*

## 謝辞

(財)阪大微生物病研究会の前田一洋氏と青木秀訓氏に抗体価の測定・解析をいただき、また、国立病院機構共同臨床研究、予防接種リサーチ調査研究費補助金研究事業、成育医療委託研究事業の一部としてご協力いただきましたことに心より感謝申し上げます。

## References

- 1) Saito S: Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 47: 87-103, 2000
- 2) Tsuda H, Michimata T, Hayakawa S et al: A Th2 chemokine, TARC, produced by trophoblasts and endometrial gland cells, regulates the infiltration of CCR4+ T lymphocytes into human decidua at early pregnancy. *Am J Reprod Immunol*