

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

2009年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

- 研究分担者：小笹晃太郎（財団法人放射線影響研究所疫学部（編集））
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学（編集））
研究分担者：大藤さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所（アドバイザー））
研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市緑保健所（アドバイザー））
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）
研究分担者：星 淑玲（筑波大学大学院人間総合科学研究科保健医療政策グループ）
研究協力者：葛西 健（WHO西太平洋地域事務局（監修））
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（アドバイザー））
研究協力者：岩田 康一（名古屋市港保健所）
研究協力者：大浦 麻絵（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：神谷 元（国立感染症研究所感染症情報センター）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：松井 大輔（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）
研究協力者：松永 一朗（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
医療法人相生会本所第2クリニック）
研究協力者：山口 真也（霞ヶ浦医療センター小児科）
研究協力者：渡邊 功（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）
共同研究者：熊谷 桂子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：齋藤 朋子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：佐々木八千代（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：武知茉莉亜（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：中原 薫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：西川 宏一（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：畑山 英明（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

わが国におけるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国疾病管理センター（CDC）の予防接種諮問委員会（ACIP）が毎年行っている勧告の2009年版の内容を翻訳して出版した。本年は、さらに追加して公表された、2009年新型インフルエンザA（H1N1）単価ワクチンに関する勧告も翻訳して併せて出版した。

A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの予防と対策が標準的な手法によって行われることを普及させる。

B. 研究方法

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)の季節性インフルエンザのワクチンによる予防と対策に関する勧告(2009年版)¹⁾、および2009年新型インフルエンザA(H1N1)単価ワクチンの使用法に関する勧告²⁾を、標記の研究分担者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、鷺尾、大藤、福島、小笹が分担して訳文チェックなどを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬が各専門領域について点検し、研究代表者および葛西が監修した。

C. 研究結果

(財)日本公衆衛生協会より、2009年版「インフルエンザの予防と対策」として発行した。

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)の勧告を翻訳刊行した。

文献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Department of Health and Human Services (DHHS): Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. Recommendations and Reports. Morbidity and Mortality Weekly Report 58 (RR-8), 1-52, July 31, 2009.
- 2) CDC, DHHS: Use of Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Recommendations of the ACIP, 2009. Recommendations and Reports. Morbidity and Mortality Weekly Report 58 (RR-10), 1-8, August 28, 2009.

G. 研究発表

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、2009年版. 日本公衆衛生協会:東京、2009.

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）

研究協力者：近藤 浩子（原土井病院内科）

研究協力者：鍋島 篤子（原土井病院内科）

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。インフルエンザワクチンの効果の指標として抗体価が利用されるが我々は継続的に病院職員においてワクチン接種前後の抗体価の検討を行っており、2008/2009年流行期前にも同様の検討を行った。福岡県福岡市の原土井病院の職員を対象として2008/2009年流行期においてインフルエンザワクチンによる抗体価の上昇について前向きコホート研究を行なった。病院職員で接種前後のペア血清が得られたのは152名であった。年齢は20才より73才で、平均年齢は38.3才であり、男性28名、女性124名であった。ワクチン株は、2008/2009年期はA/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007(H3N2)、B/Florida/4/2006であった。接種後のHI抗体価が40倍以上の割合はA/H1N1で56.6%、A/H3N2で50.7%、Bで62.5%と70%より低かった。前年度ワクチン接種者と非接種者とでは今回ワクチン接種後のHI抗体価40倍以上の割合に有意な差はみられず、前年度ワクチン接種者の方が低い値であった。今回のワクチン接種前のHI抗体価が40倍未満であった対象者における解析でも、前年度ワクチン接種者では接種後の抗体価が40倍以上の割合は前年度ワクチン非接種者より低い値を示していた。今回のワクチン接種後のHI抗体価上昇に前年度のワクチン接種は有意な影響を与えておらず、毎年ワクチン接種がワクチンの効果を高めているとは言えなかった。

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っている。特に、前年度のワクチン接種の影響は重要な問題であり本年度も前年度のワクチン接種の有無とHI抗体価の上昇との関連についても検討した。

B. 研究方法

2008/2009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152名であった。年齢は20才より73才で、平均年齢は38.3才であり、男性28名、女性124名であった。この中で、前年度接種が確認されたのは58名（平均年齢39.2才、男性7名、女性51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2008/2009年期はA/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007

(H3N2)、B/Florida/4/2006であった。前年度2007/2008年度のワクチン株はA/Solomon Islands/3/2006(H1N1)、A/Hiroshima/52/2005(H3N2)、B/Malaysia/2506/2004であり、すべてのワクチン株が変更されていた。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/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007(H3N2)、B/Florida/4/2006を用いた。

2009/2010年インフルエンザ流行期については、2009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/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007(H3N2)、B/Brisbane/60/2008であった。また、A/H1N1 pandemic 2009に対するワクチンの接種も行い、ペア血清を保存した。これらの血清抗体価は次年度に測定を行う予定である。

C. 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。またその結果を表1にまとめた。A/H1N1型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は27.0%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は56.6%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23.7%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14.5%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は50.7%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33.6%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42.1%、接種後HI抗体価が40倍以上である率は62.5%、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7.2%であった。今回のワクチン接種において3種すべてのワクチン株に対して接種後のHI抗体価40倍以上の割合は70%以下であった。

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)のいずれにおいても抗体価が4倍以上上昇した例は少なかった。

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56.9%、A/H3N2では46.6%、Bでは55.2%であり、前年度ワクチン接種歴のない群と比較して有意な差はみられなかったが値としては低かった。さらに接種前のHI抗体価が40倍未満の対象者における成績を検討した(表2)。接種前のHI抗体価が40倍未満であった対象者においても今回のワクチン接種後のHI抗体価40以上の割合は前年度ワクチン接種者の方が低い値を示しており、特にB型ではその傾向が顕著であった。

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はいない。今回の検討では、前年度のワクチン接種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。この成績は昨年と同様であった。過去の高齢入院患者を対象とした検討においても、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昨年度の成績を合わせて考えると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る。また、前年度ワクチン接種者で今回のワクチン接種によってもHI抗体価が40倍以上にならなかった対象者のなかには、いわゆるlow responderやno responderが含まれている可能性もある。今後これらの点についても検討を行い、ワクチン株選択に有用な情報を提供することができ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いう成績が2年間続けて得られた。継続的な検討により集団におけるlow responderやno responderの存在について詳細な検討を行う予定である。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有用な情報が得られるものと思われる。

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)

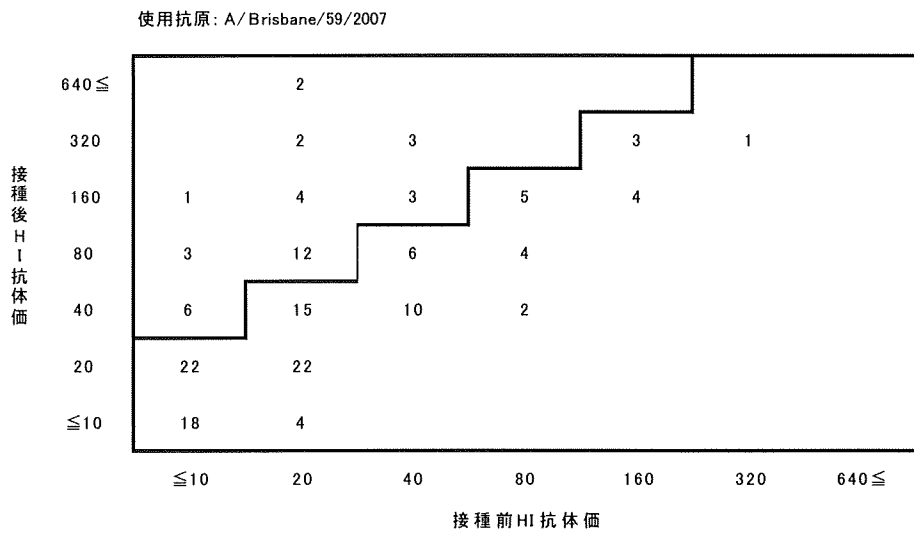


図2. A/H3N2型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(全体)

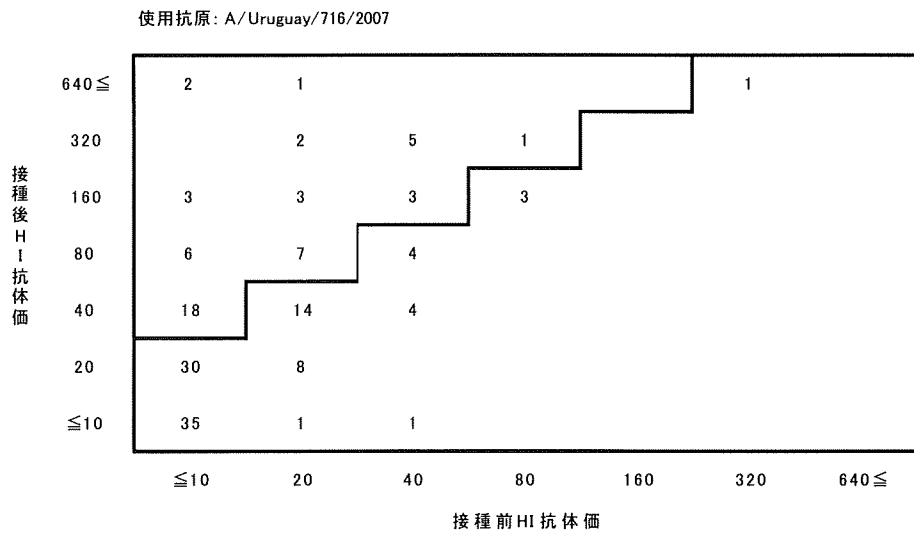


図3. B型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(全体)

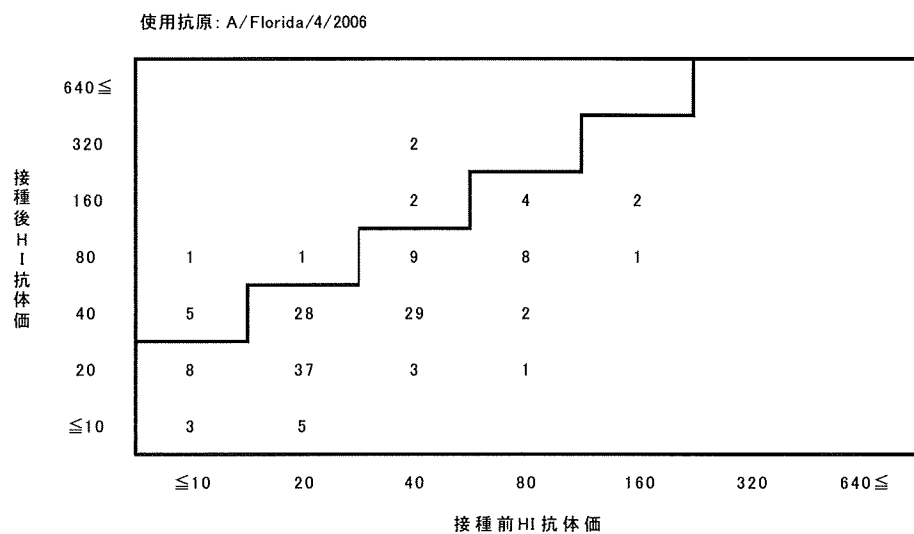


図4A. A/H1N1型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種あり)

使用抗原: A/Brisbane/59/2007

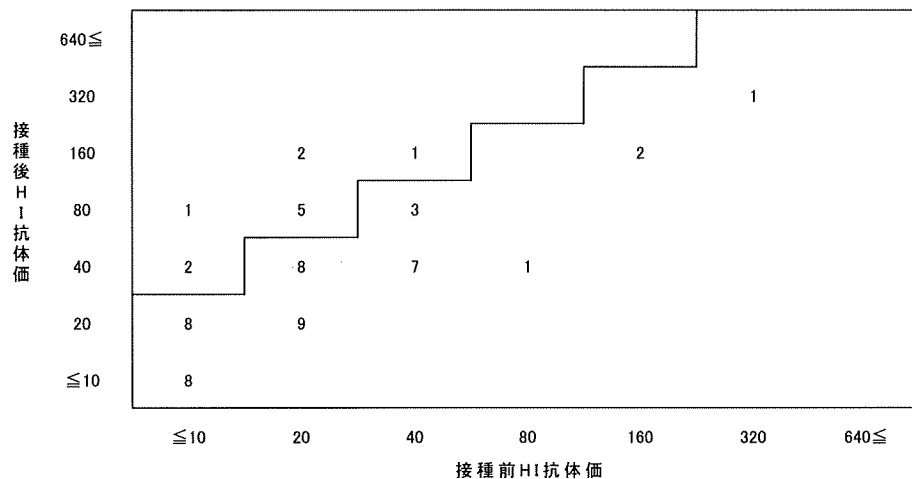


図4B. A/H1N1型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種なし)

使用抗原: A/Brisbane/59/2007

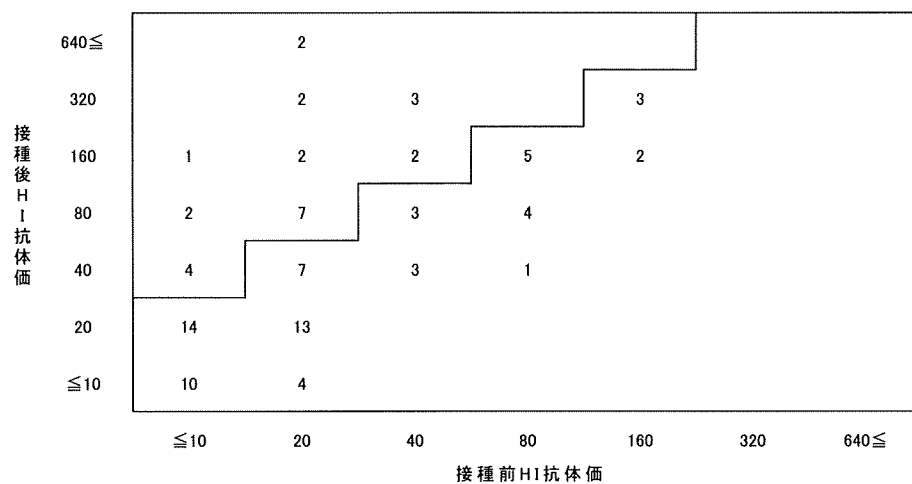


図5A. A/H3N2型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種あり)

使用抗原: A/Uruguay/716/2007

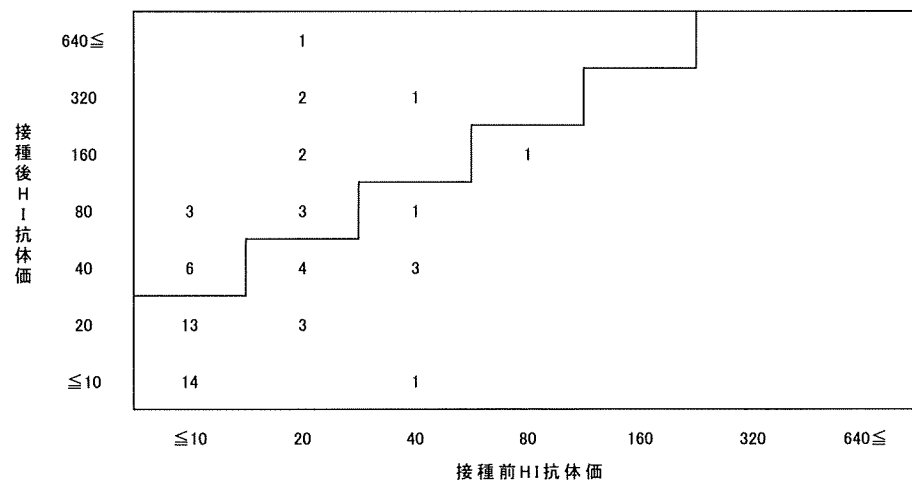


図5B. A/H3N2型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種なし)

使用抗原: A/Uruguay/716/2007

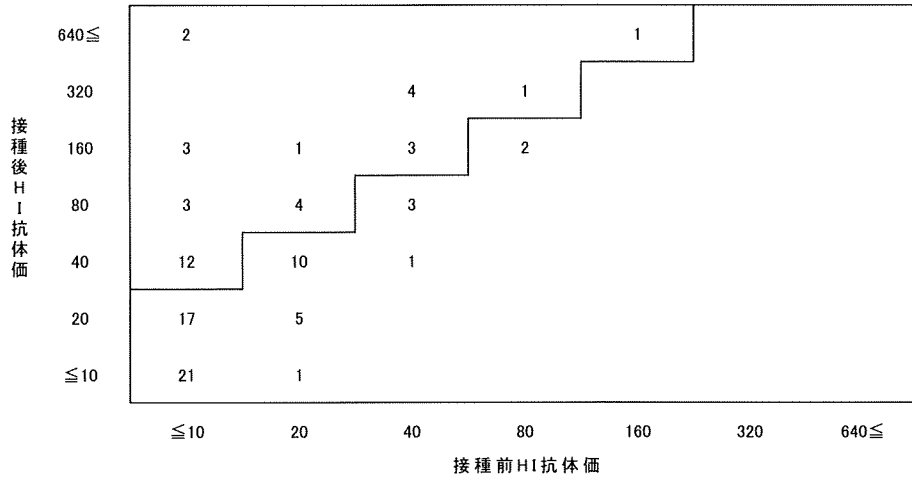


図6A. B型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種あり)

使用抗原: A/Florida/4/2006

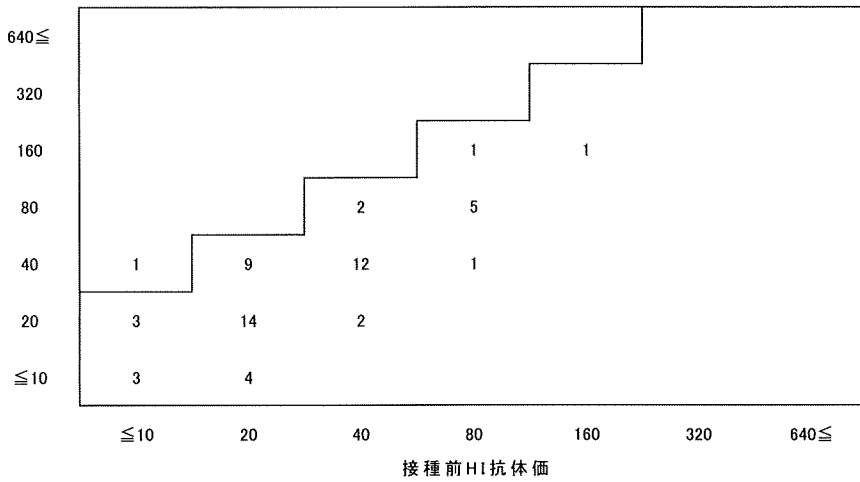


図6B. B型におけるワクチン接種前後のHI抗体価(前年度接種なし)

使用抗原: A/Florida/4/2006

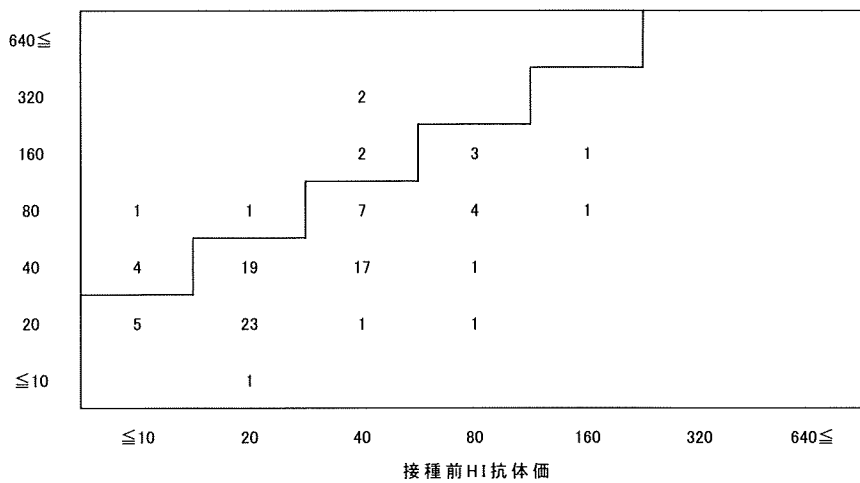


表1. ワクチン接種前後のHI抗体価が40倍以上である割合

2008/2009年		A/H1N1			A/H3N2			B		
		接種前 40倍以上	接種後 40倍以上	4倍以上の 上昇	接種前 40倍以上	接種後 40倍以上	4倍以上の 上昇	接種前 40倍以上	接種後 40倍以上	4倍以上の 上昇
区分	対象者 数	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)	人数 (%)
全体	152	41 (27.0)	86 (56.6)	36 (23.7)	22 (14.5)	77 (50.7)	51 (33.6)	64 (42.1)	95 (62.5)	11 (7.2)
前年度 接種あり	58	15 (25.9)	33 (56.9)	11 (19.0)	7 (12.1)	27 (46.6)	18 (31.0)	24 (41.4)	32 (55.2)	1 (1.7)
前年度 接種なし	94	26 (27.7)	53 (56.4)	25 (26.6)	15 (16.0)	50 (53.2)	34 (36.2)	40 (42.6)	63 (67.0)	10 (10.6)

表2. ワクチン接種前のHI抗体価が40倍未満の対象者における接種成績

2008/2009年		A/H1N1			A/H3N2			B		
		前40倍 未満	後40倍以上 への到達	4倍以上の 上昇	前40倍 未満	後40倍以上 への到達	4倍以上の 上昇	前40倍 未満	後40倍以上 への到達	4倍以上の 上昇
区分	対象者 数	人数 (%)	人数 (%)	対象者 数	人数 (%)	人数 (%)	対象者 数	人数 (%)	人数 (%)	
全体	111	45 (40.5)	30 (27.0)	130	56 (43.1)	42 (32.3)	88	35 (39.8)	7 (8.0)	
前年度接種あり	43	18 (41.9)	10 (23.3)	51	21 (41.2)	17 (33.3)	34	10 (29.4)	1 (2.9)	
前年度接種なし	68	27 (39.7)	20 (29.4)	79	35 (44.3)	25 (31.6)	54	25 (46.3)	6 (11.1)	

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究

研究分担者：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：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：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：高見沢明久（財団法人阪大微生物病研究会）
共同研究者：合田 英雄（財団法人阪大微生物病研究会）
共同研究者：石川 豊数（財団法人阪大微生物病研究会）
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院）
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院）
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院）
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院）
研究協力者：柴尾 京子（医療法人しばおクリニック）
共同研究者：小柳 英樹（医療法人相生会どうどうクリニック）
研究代表者：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

2005/2006シーズンに実施した前向きコホート研究の調査結果に基づいて、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性のリスク因子について検討した。2005/2006シーズンの調査では、小児科診療所6施設において、4歳未満の乳幼児259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)を対象として、本邦規定量の三価不活化インフルエンザワクチンを4週間の間隔をおいて2回接種した。血清採取は接種前(S0)、1回接種4週後(S1)、2回接種4週後(S2)の3回実施し、赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。また、医師記入用調査票および保護者用自記式質問票を用いて対象者の基本特性データを収集した。

本研究の結果指標は、幾何平均抗体価(GMT)、上昇倍数、seroprotection rate(S0、S1、S2 \geq 1:40の割合、SPR)、seroconversion rate(S1/S0、S2/S1、S2/S0 \geq 4の割合、SCR)とした。特に、SPR(S2)、SCR(S2/S0)に対するリスク因子の調整オッズ比を、多変量ロジスティック回帰モデルにより推定した。リスク因子は①接種前HI価、②年齢、③過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無、④昨シーズンの39℃以上の発熱を伴う呼吸器感染症の有無とした。なお、現行の規定接種量の下では、年齢0歳/1歳のオッズ比は接種量0.1mL/0.2mLの効果修飾を受けており、これを解消することはできない。また、接種量0.1mL/0.2mLのオッズ比は、0歳/1-3歳のオッズ比と論理的に同値である。本研究では接種量のオッズ比を推定することは避け、接種量の効果修飾を受けた年齢のオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)を(2-3歳/1歳)と比較することで、接種量の効果修飾を評価した。

解析の結果、GMTは年齢に対して用量反応的に高くなった。S2のGMTでは、0-1歳と2-3歳との間に2倍以上の乖離が認められた。年齢のSPR(S2)、SCR(S2/S0)に対する調整オッズ比も、用量反応的

に高くなった。年齢のSPR(S2)に対する調整オッズ比は、A(H1N1)株では0歳/1歳0.38(95%信頼区間：0.17-0.87)、2-3歳/1歳4.17(2.05-8.79)であった。A(H3N2)株では0歳/1歳0.82(0.35-1.87)、2-3歳/1歳1.89(0.83-4.46)であった。B株では0歳/1歳0.46(0.18-1.16)、2-3歳/1歳2.20(1.07-4.64)であった。

免疫原性は年齢とともに高まるが、0歳(0.1mL接種)と1歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進は、1歳(0.2mL接種)と2-3歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進には及ばないことが示唆された。

その他、昨シーズンに39℃以上の発熱をとまなう呼吸器感染症を発症した集団のA(H3N2)株のSPR(S2)に対する調整オッズ比は0.50(0.25-0.95)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は低くなった。一方、同因子のA(H1N1)株のSCRに対する調整オッズ比は2.13(1.04-4.45)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は高くなった。自然感染によるプライミングについては、データの蓄積が必要と考えられる。

乳幼児への接種量の検討においては、以下の点を十分考慮する必要があると考えられる。

- ・0-1歳と2-3歳の免疫原性の間には2倍以上の乖離がある。
- ・接種量による効果修飾を考慮してもなお、0歳および1歳における免疫原性は2-3歳に比べ低い。
- ・免疫原性とリスク因子の関連性はワクチン株ごとに異なる。

A. 研究目的

わが国では諸外国に比べ、乳幼児へのインフルエンザワクチンの接種量が少なく、現行接種量での免疫原性に疑問が呈されている。しかし、接種量と免疫原性の関連について適切にデザイン・解析された研究は今までになかった。接種量と免疫原性の関連について検討するためには年齢階級間の免疫原性の比較が必要となる。そこで、2005/2006シーズンに実施した前向きコホート研究では、年齢階級ごとの免疫原性を適切に評価し得る大きさの対象集団を構成した。

本研究ではこの調査結果に基づいて、年齢、接種量等の免疫原性のリスク因子について検討した。

B. 研究方法

2005/2006シーズンに、小児科診療所6施設(福岡県5、東京都1)において、4歳未満の乳幼児を対象に、本邦規定量(1歳未満0.1mL、1歳以上4歳未満0.2mL)の三価不活化インフルエンザワクチンを4週間の間隔をおいて2回接種した。なお、対象者の本研究への参加については、保護者の文書による同意を得た。ワクチンには市販のビケンHE01A(A/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/New York/55/2004(H3N2)、B/Shanghai/361/2002)を用いた。血清採取はS0、S1、S2の3回実施し、HI価を測定した。また、医師記入用調査票および保護者用自記式質問票を用いて対象者の基本特性データを収集した。

GMT、上昇倍数、SPR(S0、S1、S2)、SCR(S1/S0、

S2/S1、S2/S0)を結果指標とし、特に2回接種後のSPR(S2)、SCR(S2/S0)を主要な結果指標とした。また、①接種前HI価(1:10未満、1:10-1:20、1:40以上)、②年齢(0歳：6ヶ月以上12ヶ月未満、1歳：12ヶ月以上24ヶ月未満、2歳：24ヶ月以上36ヶ月未満、3歳：36ヶ月以上48ヶ月未満)、③過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無(少なくとも1回接種あり、接種なし)、④昨シーズンの39℃以上の発熱を伴う呼吸器感染症の有無(あり、なし)を、リスク因子として検討した。

なお、0-1歳と2-3歳との間にはGMTで2倍以上の乖離があったことから、SPR、SCRの解析においては、0歳、1歳との比較対照として2歳と3歳の年齢階級を併合した。

SPR(S2)、SCR(S2/S0)に対するリスク因子の調整オッズ比を、多変量ロジスティック回帰モデルにより推定した。ただし、SPRの解析においては、接種前HI価が1:40未満の集団を解析対象とした。

なお、現行の規定接種量の下では、年齢0歳/1歳のオッズ比は接種量0.1mL/0.2mLの効果修飾を受けており、これを解消することはできない。また、接種量0.1mL/0.2mLのオッズ比は、0歳/1-3歳のオッズ比と論理的に同値である。本研究では接種量のオッズ比を推定することは避け、接種量の効果修飾を受けた年齢のオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)を(2-3歳/1歳)と比較することで、接種量の効果修飾を評価した。以下にモデルを示す。

ロジスティックモデルにおける効果修飾の乗法性から、

$$OR(0歳) = \frac{Odds(0歳, 0.1mL接種)}{Odds(1歳, 0.2mL接種)} = \left(\frac{Odds(0歳)}{Odds(1歳)} \right) \left(\frac{Odds(0.1mL接種)}{Odds(0.2mL接種)} \right)$$

$$OR(0歳)^{-1} = OR(1歳) = \left(\frac{Odds(1歳)}{Odds(0歳)} \right) \left(\frac{Odds(0.2mL接種)}{Odds(0.1mL接種)} \right) \dots \dots \dots (1)$$

$$OR(2・3歳) = \frac{Odds(2・3歳, 0.2mL接種)}{Odds(1歳, 0.2mL接種)} = \left(\frac{Odds(2・3歳)}{Odds(1歳)} \right) \left(\frac{Odds(0.2mL接種)}{Odds(0.2mL接種)} \right) \\ = \left(\frac{Odds(2・3歳)}{Odds(1歳)} \right) \dots \dots \dots (2)$$

ただし、ORは調整オッズ比とする。また、SPR (S2) に対する調整オッズ比の場合

$$Odds(y歳, d mL接種) = \frac{P(S2 \geq 1:40 | y歳, d mL接種)}{P(S2 < 1:40 | y歳, d mL接種)}$$

また、SCR (S2/S0) に対する調整オッズ比の場合、

$$Odds(y歳, d mL接種) = \frac{P(S2/S0 \geq 4 | y歳, d mL接種)}{P(S2/S0 < 4 | y歳, d mL接種)}$$

ここで、yは年齢、dは接種量とする。上記の式(1)と(2)は以下の量に対応する。

- (1) 0歳(0.1mL接種)と1歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の差
 - (2) 接種量0.2mLの下で1歳と2-3歳の間に生じる免疫原性の差
- (1)と(2)を比較することにより、接種量の効果修飾の大きさを定量した。

C. 研究結果

1. 対象者の特性

保護者から同意を得ることができた4歳未満の乳幼児259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)全員について規定のワクチン接種を行い、S0、S1、S2のHI価を測定した。

対象者の7割以上が接種前HI価1:10未満であった(A(H1N1)株77%、A(H3N2)株72%、B株73%)。また、接種前HI価1:40以上を示したものはSPRの解析対象から除外した(AH1N1)株6%、A(H3N2)株24%、B株12%)。そのうち、A(H1N1)株に1人、A(H3N2)株に2人の0歳児が含まれていた。A(H3N2)株の2人(月齢9ヶ月、11ヶ月)は、昨シーズンに39℃以上の発熱をとまなう呼吸器感染症を発症していることから、インフルエンザウイルスに暴露した可能性は否定できない。また、A(H1N1)株の1人は昨シーズンに39

℃以上の発熱をとまなう呼吸器感染症を発症はなかったものの、月齢10ヶ月であることから、インフルエンザウイルス暴露の機会があったことは否定できない。

過去3年間にインフルエンザワクチンを少なくとも1回接種したものの56%、未接種のもの44%であった。昨シーズンに39℃以上の発熱をとまなう呼吸器感染症を発症したものの53%、発症しなかったもの47%であった。

2. GMTおよび上昇倍数

リスク因子ごとのGMTおよび上昇倍数を表1に示した。また、年齢階級別および接種前HI価別のGMTの推移を図1に示した。

GMTおよび上昇倍数は、接種前HI価および年齢に対して用量反応的に高くなった。

2-3歳では1回接種でGMTが上昇し、2回接種による追加的な上昇は比較的小さかった。0-1歳では2回接種後GMTが上昇したものの2-3歳の水準には達しなかった。0-1歳と2-3歳との間には2回接種後のGMTで2倍以上の乖離が認められた。

過去3年間にインフルエンザワクチンを少なくとも1回接種した集団は、未接種の集団に比べてGMTおよび上昇倍数は高くなった。昨シーズンに39℃以上の発熱をとまなう呼吸器感染症を発症した集団は、発症しなかった集団に比べてGMTおよび上昇倍数は高くなった。

3. SPRおよびSCR

SPR (S0、S1、S2)、およびSPR (S2) に対するリスク因子の調整オッズ比を表2、図2に示した。SCR (S1/S0、S2/S1、S2/S0)、およびSCR (S2/S0) に対するリスク因子の調整オッズ比を表3、図3に示した。

A(H1N1)株、A(H3N2)株、B株ともに年齢のSPR (S2) およびSCR (S2/S0) に対する調整オッズ比は、用量反応的に高くなった(Cochran-Armitage trend test)。

SPR (S2) に対する調整オッズ比は、A(H1N1)株では0歳/1歳0.38(95%信頼区間: 0.17-0.87)、2-3歳/1歳4.17(2.05-8.79)であった。A(H3N2)株では0歳/1歳0.82(0.35-1.87)、2-3歳/1歳1.89(0.83-4.46)であった。B株では0歳/1歳0.46(0.18-1.16)、2-3歳/1歳2.20(1.07-4.64)であった。

SCR (S2/S0) に対する調整オッズ比は、A(H1N1)株では0歳/1歳0.66(0.28-1.53)、2-3歳/1歳4.86(1.93-13.3)であった。A(H3N2)株では0歳/1歳0.62(0.27-1.39)、2-3歳/1歳1.29(0.62-2.68)であった。B株で

は0歳/1歳0.32(0.14-0.70)、2-3歳/1歳1.60(0.81-3.20)であった。

なお、接種量による効果修飾の大きさについては次のように推定した。A(H1N1)株ではSPR(S2)に対する調整オッズ比0歳/1歳=(0歳/1歳)(0.1mL/0.2mL)=0.38であり、(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)=1/0.38=2.6=0.624・4.17=0.624(2-3歳/1歳)と考えられる。同様にして、SCR(S2/S0)に対するオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳の0.3倍程度と考えられる。A(H3N2)株のSPR(S2)、SCR(S2/S0)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳と同程度、B株のSPR(S2)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳と同程度、SCR(S2/S0)に対する(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)は2-3歳/1歳の2倍程度と考えられる。

免疫原性は年齢とともに高まるが、0歳(0.1mL接種)と1歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進は、1歳(0.2mL接種)と2-3歳(0.2mL接種)の間に生じる免疫原性の高進には及ばないことが示唆された。

その他、昨シーズンに39℃以上の発熱をともなう呼吸器感染症を発症した集団のA(H3N2)株のSPR(S2)に対する調整オッズ比は0.50(0.25-0.95)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は低くなった。一方、同因子のA(H1N1)株のSCR(S2/S0)に対する調整オッズ比は2.13(1.04-4.45)となり、発症しなかった集団に比べ免疫原性は高くなった。

D. 考察

わが国では諸外国に比べ、乳幼児へのインフルエンザワクチンの接種量が少なく、現行接種量での免疫原性に疑問が呈されている。接種量と免疫原性の関連について検討するためには年齢階級間の免疫原性の比較が必要となる。乳幼児を対象とした研究において、年齢階級ごとの免疫原性を適切に評価し得る大きさの対象集団を構成することは困難を極める。しかし、2005/2006シーズンに実施した前向きコホート研究では、疫学者、臨床家、測定施設ならびに調査研究コーディネーターが綿密に連携する組織を構築し、この実施困難性を克服した。それにより、4歳未満の乳幼児259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)全員について、ワクチン接種を行い、S0、S1、S2のHI価を測定することができた。その結果、年齢階級ごとの例数は十分かつ均一となり、免疫原性の年齢階級間での比較が可能となった。本研究ではこの調査結果に基づいて、年齢、接種量等の免疫原性のリ

スク因子について検討することができた。

また、現行の規定接種量の下では、年齢0歳/1歳のオッズ比は接種量0.1mL/0.2mLの効果修飾を受けており、これを解消することはできない。接種量0.1mL/0.2mLのオッズ比は、0歳/1-3歳のオッズ比と論理的に同値である。本研究では接種量のオッズ比を推定することは避け、接種量の効果修飾を受けた年齢のオッズ比(1歳/0歳)(0.2mL/0.1mL)を(2-3歳/1歳)と比較することで、接種量の効果修飾を評価した。本研究結果と、接種量を増量した2006/2007シーズンの研究結果を比較することにより年齢と接種量の交絡を解消し、接種量による効果修飾を適切に推定することができると考えられる。

免疫原性は年齢に対して用量反応的に高くなり、0-1歳と2-3歳との間に2倍以上の乖離が認められた。

その他、昨シーズンに39℃以上の発熱をともなう呼吸器感染症を発症した集団のA(H3N2)株の免疫原性は発症しなかった集団に比べ低くなったことから、自然感染によるプライミングについてはさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。

E. 結論

乳幼児への接種量の検討においては、以下の点を十分考慮する必要があると考えられる。

- ・0-1歳と2-3歳の免疫原性の間には2倍以上の乖離がある。
- ・接種量による効果修飾を考慮してもなお、0歳および1歳における免疫原性は2-3歳に比べ低い。
- ・免疫原性とリスク因子の関連性はワクチン株ごとに異なる。

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

表1. インフルエンザワクチン接種前後の HI 価

ワクチン株 因子	例数 ^a	平均年齢 ^b	幾何平均抗体価 ^c			上昇倍数 ^d		
			S0	S1	S2	S1/S0	S2/S1	S2/S0
A/New Caledonia/20/99(H1N1)								
接種前HI価								
<1:10	200	1	5	15	36	3 p<0.001	2 p<0.001	7 p<0.001
1:10	20	2	10	67	77	7 p<0.001	1 p=0.910	8 p<0.001
1:20	24	2	20	101	110	5 p<0.001	1 p=0.375	5 p<0.001
>=1:40	15	3	66	153	175	2 p=0.003	1 p=0.531	3 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.001	p<0.001	p=0.004
年齢								
0歳	64	-	5	6	21	1 p=0.010	3 p<0.001	4 p<0.001
1歳	65	-	5	14	39	3 p<0.001	3 p<0.001	7 p<0.001
2歳	64	-	8	58	80	7 p<0.001	1 p=0.001	10 p<0.001
3歳	66	-	11	54	70	5 p<0.001	1 p=0.003	6 p<0.001
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種								
なし	145	1	5	9	32	2 p<0.001	3 p<0.001	6 p<0.001
少なくとも1回あり	114	2	10	73	72	7 p<0.001	1 p=0.676	7 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.201
昨シーズンの39℃以上の発熱をともなう呼吸器感染症								
なし	137	1	7	16	37	2 p<0.001	2 p<0.001	5 p<0.001
あり	122	2	7	35	59	5 p<0.001	2 p<0.001	9 p<0.001
		p<0.001	p=0.731	p<0.001	p=0.002	p<0.001	p=0.011	p<0.001
A/New York/55/2004(H3N2)								
接種前HI価								
<1:10	187	1	5	12	29	2 p<0.001	3 p<0.001	6 p<0.001
1:10	4	2	10	95	135	10 p=0.125	1 p=0.500	13 p=0.125
1:20	5	2	20	485	557	24 p=0.063	1 p=1.000	28 p=0.063
>=1:40	63	2	208	852	806	4 p<0.001	1 p=0.563	4 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
年齢								
0歳	64	-	6	8	32	1 p<0.001	4 p<0.001	6 p<0.001
1歳	65	-	8	20	51	2 p<0.001	3 p<0.001	6 p<0.001
2歳	64	-	22	108	130	5 p<0.001	1 p=0.017	6 p<0.001
3歳	66	-	27	105	123	4 p<0.001	1 p=0.027	5 p<0.001
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.381
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種								
なし	145	1	9	17	53	2 p<0.001	3 p<0.001	6 p<0.001
少なくとも1回あり	114	2	20	97	105	5 p<0.001	1 p=0.071	5 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.002	p<0.001	p<0.001	p=0.574
昨シーズンの39℃以上の発熱をともなう呼吸器感染症								
なし	137	1	10	23	54	2 p<0.001	2 p<0.001	6 p<0.001
あり	122	2	18	61	96	3 p<0.001	2 p<0.001	5 p<0.001
		p<0.001	p=0.004	p<0.001	p=0.025	p=0.003	p=0.001	p=0.795
B/Shanghai/361/2002								
接種前HI価								
<1:10	188	1	5	10	19	2 p<0.001	2 p<0.001	4 p<0.001
1:10	24	2	10	123	113	12 p<0.001	1 p=1.000	11 p<0.001
1:20	16	2	20	129	135	6 p<0.001	1 p=0.281	7 p<0.001
>=1:40	31	2	65	274	274	4 p<0.001	1 p=0.257	4 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
年齢								
0歳	64	-	5	6	13	1 p=0.094	2 p<0.001	3 p<0.001
1歳	65	-	7	20	32	3 p<0.001	2 p<0.001	4 p<0.001
2歳	64	-	8	40	52	5 p<0.001	1 p=0.012	6 p<0.001
3歳	66	-	12	50	62	4 p<0.001	1 p=0.058	5 p<0.001
			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種								
なし	145	1	6	11	23	2 p<0.001	2 p<0.001	4 p<0.001
少なくとも1回あり	114	2	11	55	56	5 p<0.001	1 p=0.419	5 p<0.001
		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.005
昨シーズンの39℃以上の発熱をともなう呼吸器感染症								
なし	137	1	7	14	24	2 p<0.001	2 p<0.001	4 p<0.001
あり	122	2	9	38	51	4 p<0.001	1 p<0.001	5 p<0.001
		p<0.001	p=0.003	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.011	p=0.003

^a対象者数; ^bt-testまたはANOVA; ^c級内比較にはWilcoxon signed-rank test, 級間比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank testを行った。

表 2. SPR(S0、S1、S2)、および SPR(S2)に対するリスク因子の調整オッズ比

ワクチン株 因子	例数 ^a	S0 (%)	S1 (%)	S2 (%)	S2 Odds Ratio (95% Confidence Interval)	
					Crude	Adjusted ^b
A/New Caledonia/20/99(H1N1)						
接種前HI価						
<1:10	200	-	65 (33)	116 (58)	1.00	1.00
1:10-1:20	44	-	42 (95)	44 (100)	1.22 (0.74, 2.02)	0.86 (0.43, 1.68)
>=1:40 ^e	15	-	-	-	-	-
χ^2 -test ^d			p<0.001	p<0.001	p=0.443	p=0.001
年齢						
0歳	64	1 (2)	2 (3)	23 (37)	0.37 (0.17, 0.77)	0.38 (0.17, 0.87)
1歳	65	0 (0)	18 (28)	38 (58)	1.00	1.00
2-3歳	130	14 (11)	87 (75)	99 (85)	4.24 (2.22, 8.3)	4.17 (2.05, 8.79)
Trend Test ^c		p=0.003	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	2 (1)	20 (14)	74 (52)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	13 (11)	87 (86)	86 (85)	3.03 (1.81, 5.14)	1.13 (0.51, 2.49)
χ^2 -test ^d		p=0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.997
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	10 (7)	40 (31)	73 (57)	1.00	1.00
あり	122	5 (4)	67 (57)	87 (74)	1.87 (1.13, 3.13)	1.03 (0.54, 1.93)
χ^2 -test ^d		p=0.271	p<0.001	p=0.006	p=0.015	p=0.970
A/New York/55/2004(H3N2)						
接種前HI価						
<1:10	187	-	41 (22)	96 (51)	1.00	1.00
1:10-1:20	9	-	8 (89)	9 (100)	1.09 (0.62, 1.90)	1.25 (0.67, 2.36)
>=1:40 ^e	63	-	-	-	-	-
χ^2 -test ^d			p<0.001	p=0.004	p=0.775	p=0.028
年齢						
0歳	64	2 (3)	0 (0)	31 (50)	1.17 (0.57, 2.42)	0.82 (0.35, 1.87)
1歳	65	9 (14)	9 (16)	26 (46)	1.00	1.00
2-3歳	130	52 (40)	40 (51)	48 (62)	1.91 (0.96, 3.83)	1.89 (0.83, 4.46)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p=0.151	p=0.038	p=0.009
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	24 (17)	6 (5)	60 (50)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	39 (34)	43 (57)	45 (60)	1.39 (0.79, 2.44)	0.98 (0.42, 2.24)
χ^2 -test ^d		p=0.001	p<0.001	p=0.155	p=0.254	p=0.776
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	23 (17)	21 (18)	66 (58)	1.00	1.00
あり	122	40 (33)	28 (34)	39 (48)	0.64 (0.36, 1.12)	0.50 (0.25, 0.95)
χ^2 -test ^d		p=0.003	p=0.012	p=0.152	p=0.117	p=0.013
B/Shanghai/361/2002						
接種前HI価						
<1:10	188	-	39 (21)	69 (37)	1.00	1.00
1:10-1:20	40	-	37 (93)	37 (93)	4.69 (2.71, 8.29)	5.02 (2.69, 9.65)
>=1:40 ^e	31	-	-	-	-	-
χ^2 -test ^d			p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
年齢						
0歳	64	0 (0)	3 (5)	15 (23)	0.44 (0.21, 0.91)	0.46 (0.18, 1.16)
1歳	65	8 (12)	14 (25)	24 (42)	1.00	1.00
2-3歳	130	23 (18)	59 (55)	67 (63)	1.98 (1.04, 3.80)	2.20 (1.07, 4.64)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.005	p<0.001
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	7 (5)	17 (12)	50 (36)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	24 (21)	59 (66)	56 (62)	2.94 (1.73, 5.07)	0.94 (0.46, 1.91)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.824
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	11 (8)	29 (23)	48 (38)	1.00	1.00
あり	122	20 (16)	47 (46)	58 (57)	2.19 (1.29, 3.73)	1.27 (0.67, 2.40)
χ^2 -test ^d		p=0.038	p<0.001	p=0.005	p=0.004	p=0.435

^a対象者数; ^b接種前HI価、年齢、過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無、昨シーズンの39°C以上の発熱を伴う呼吸器感染症症状の有無で調整した; ^cCochran-Armitage trend test; ^dYatesの補正をした χ^2 -test; ^e接種前HI価が1:40未満の集団を解析対象とした。

表 3. SCR(S1/S0、S2/S1、S2/S0)、および SCR(S2/S0)に対するリスク因子の調整オッズ比

ワクチン株 因子	例数 ^a	S1/S0 (%)	S2/S1 (%)	S2/S0 (%)	S2/S0 Odds Ratio (95% Confidence Interval)	
					Crude	Adjusted ^b
A/New Caledonia/20/99(H1N1)						
接種前H1価						
<1:10	200	90 (45)	80 (40)	153 (77)	1.00	1.00
1:10-1:20	44	38 (86)	2 (5)	40 (91)	1.27 (0.62, 2.81)	0.41 (0.14, 1.13)
>=1:40	15	5 (33)	1 (7)	7 (47)	0.04 (0.01, 0.08)	0.03 (0.01, 0.08)
Trend Test ^c		p=0.028	p<0.001	p=0.002	p<0.001	p=0.622
年齢						
0歳	64	6 (9)	35 (55)	37 (58)	0.43 (0.21, 0.89)	0.66 (0.28, 1.53)
1歳	65	26 (40)	31 (48)	50 (77)	1.00	1.00
2-3歳	130	101 (78)	17 (13)	113 (87)	2.84 (1.55, 5.27)	4.86 (1.93, 13.3)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	38 (26)	81 (56)	102 (70)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	95 (83)	2 (2)	98 (86)	1.43 (0.88, 2.33)	1.44 (0.50, 4.35)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p<0.001	p=0.003	p=0.154	p=0.097
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	48 (35)	46 (34)	92 (67)	1.00	1.00
あり	122	85 (70)	37 (30)	108 (89)	2.08 (1.27, 3.43)	2.13 (1.04, 4.45)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p=576	p<0.001	p=0.004	p=0.034
A/New York/55/2004(H3N2)						
接種前H1価						
<1:10	187	63 (34)	76 (41)	136 (73)	1.00	1.00
1:10-1:20	9	8 (89)	0 (0)	9 (100)	0.19 (0.09, 0.40)	0.23 (0.10, 0.51)
>=1:40	63	39 (62)	0 (0)	38 (60)	0.45 (0.25, 0.80)	0.35 (0.19, 0.66)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p=0.025	p<0.001	p=0.890
年齢						
0歳	64	7 (11)	35 (55)	44 (69)	0.71 (0.35, 1.42)	0.62 (0.27, 1.39)
1歳	65	25 (38)	28 (43)	50 (77)	1.00	1.00
2-3歳	130	78 (60)	13 (10)	89 (68)	1.19 (0.67, 2.12)	1.29 (0.62, 2.68)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p=0.788	p=0.012	p=0.006
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	36 (25)	67 (46)	102 (70)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	74 (65)	9 (8)	81 (71)	0.84 (0.52, 1.37)	0.80 (0.40, 1.59)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p<0.001	p=0.901	p=0.495	p=0.050
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	46 (34)	48 (35)	93 (68)	1.00	1.00
あり	122	64 (52)	28 (23)	90 (74)	1.15 (0.71, 1.87)	1.28 (0.71, 2.31)
χ^2 -test ^d		p=0.002	p=0.033	p=0.299	p=0.576	p=0.714
B/Shanghai/361/2002						
接種前H1価						
<1:10	188	59 (31)	48 (26)	101 (54)	1.00	1.00
1:10-1:20	40	34 (85)	0 (0)	34 (85)	1.99 (1.07, 3.78)	1.80 (0.89, 3.73)
>=1:40	31	18 (58)	0 (0)	18 (58)	0.52 (0.27, 0.99)	0.41 (0.20, 0.84)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p=0.001	p<0.001	p=0.342
年齢						
0歳	64	3 (5)	18 (28)	20 (31)	0.29 (0.14, 0.60)	0.32 (0.14, 0.70)
1歳	65	23 (35)	18 (28)	39 (60)	1.00	1.00
2-3歳	130	85 (65)	12 (9)	94 (72)	1.89 (1.04, 3.5)	1.60 (0.81, 3.20)
Trend Test ^c		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.002
過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種						
なし	145	27 (19)	46 (32)	69 (48)	1.00	1.00
少なくとも1回あり	114	84 (74)	2 (2)	84 (74)	2.61 (1.59, 4.34)	1.42 (0.70, 2.85)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.057
昨シーズンの39°C以上の発熱をともなう呼吸器感染症						
なし	137	43 (31)	31 (23)	70 (51)	1.00	1.00
あり	122	68 (56)	17 (14)	83 (68)	1.89 (1.16, 3.11)	1.18 (0.66, 2.12)
χ^2 -test ^d		p<0.001	p=0.072	p=0.006	p=0.011	p=0.211

^a対象者数; ^b接種前H1価、年齢、過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無、昨シーズンの39°C以上の発熱を伴う呼吸器感染症症状の有無で調整した; ^cCochran-Armitage trend test; ^dYatesの補正をした χ^2 -test.

図1. 年齢階級別、接種前 HI 価別の幾何平均抗体価

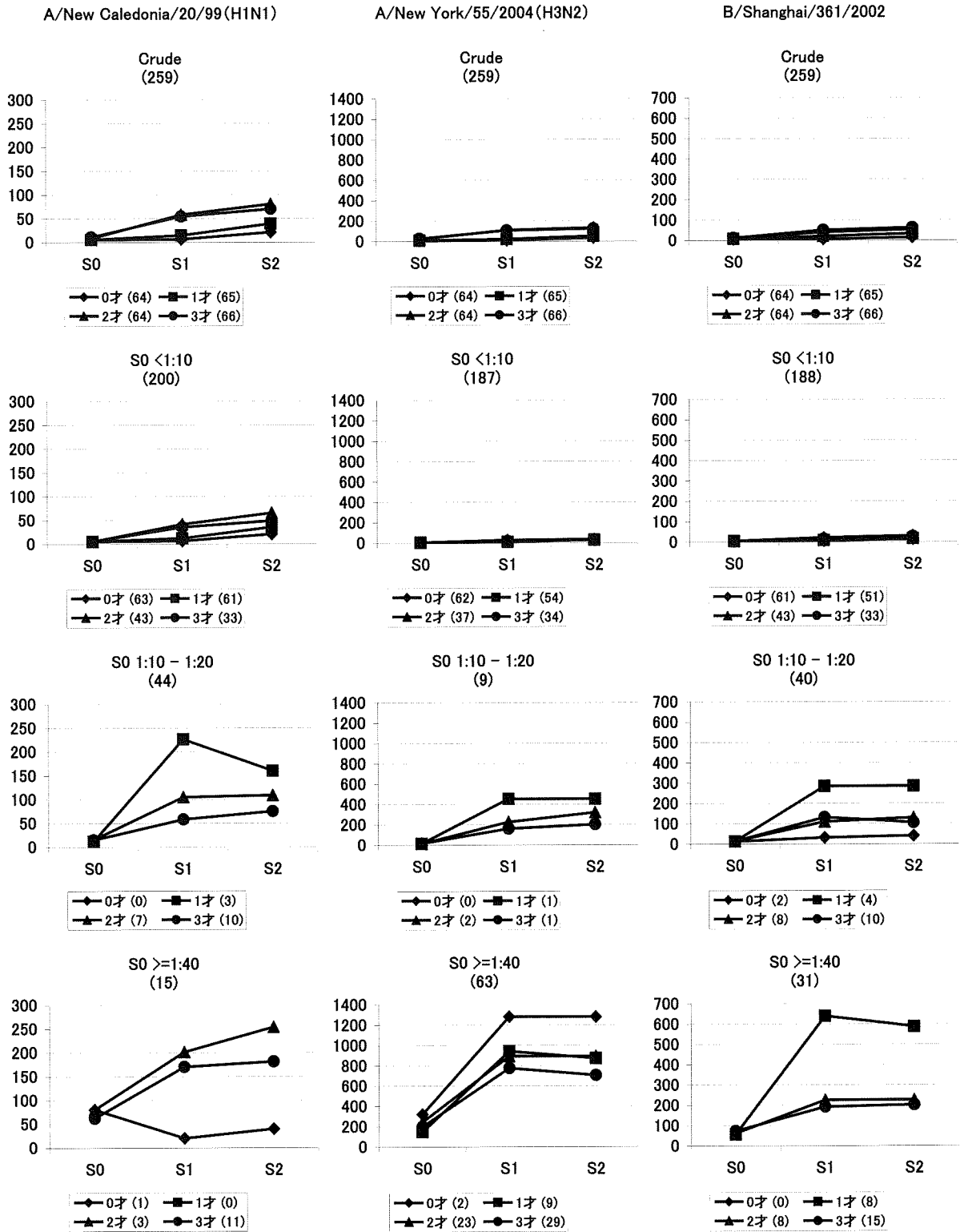


図 2. SPR(S2)に対する年齢の調整オッズ比と 95%信頼区間

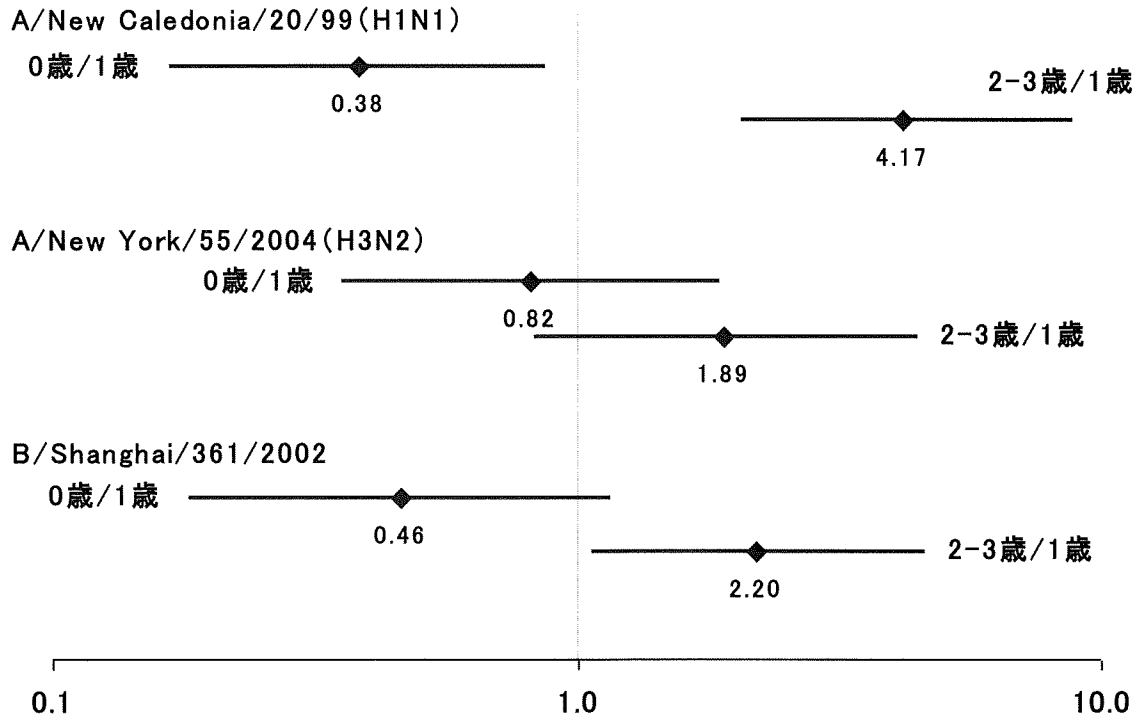
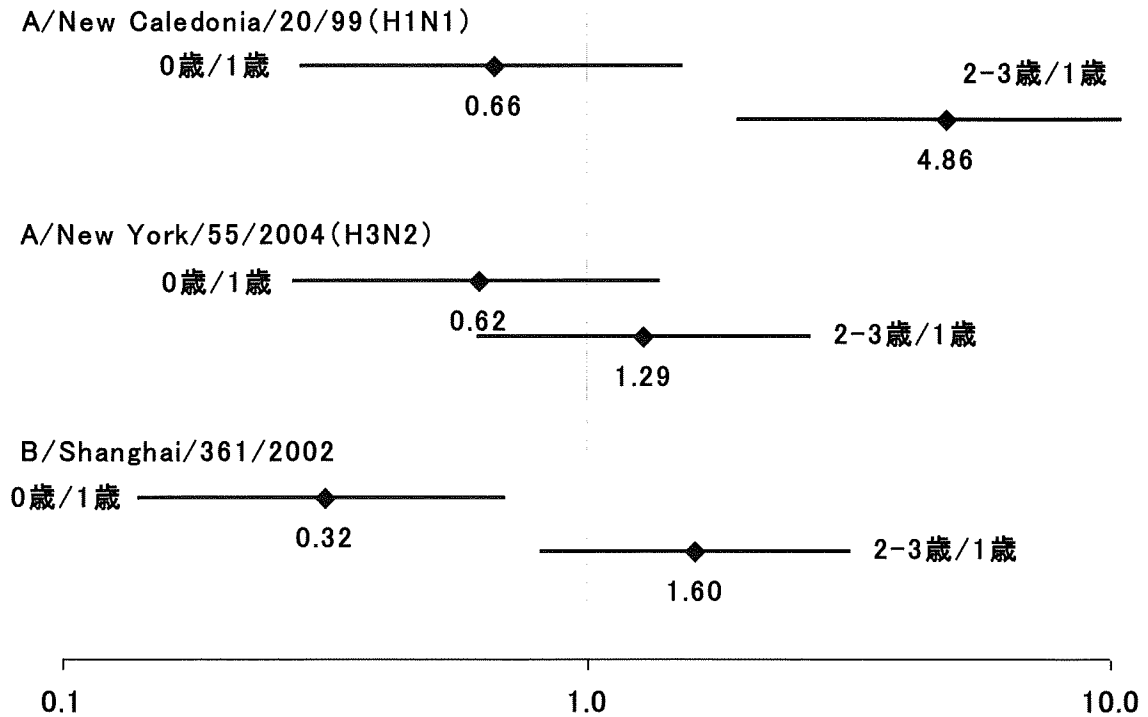


図 3. SCR(S2/S0)に対する年齢の調整オッズ比と 95%信頼区間



2008/09シーズン、維持透析患者における 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：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：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：滝 麻衣（聖マリア学院大学看護学部 講師）
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）
研究協力者：古賀 正久（聖マリア病院中央臨床検査センター 室長）
研究協力者：竹下 節子（元東海大学福岡短期大学情報処理科 教授）

研究要旨

インフルエンザワクチン接種勧告対象者の中でも極めてハイリスク者である維持透析患者は、腎不全の状態にあり免疫力が低下し感染症に罹り易い。その為、一旦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、予定された定期的な血液透析を中止せざるを得ない状況に陥り、尿毒症等により生命の危機に陥る状況を引き起こす可能性も否定できない。

福岡県久留米市のM病院の維持透析の患者175人（男113人、女62人、平均年齢63.3±12.6歳）を対象に、季節性の不活化3価インフルエンザワクチンの免疫原性の調査を行った（2008/09シーズン、前向きコホート研究）。ワクチン株はH1N1:A/ブリスベン/59/2007、H3N2:A/ウルグアイ/716/2007、B:B/フロリダ/4/2006（山形系統）であった。ワクチン接種は0.5ml皮下注射、1回接種とした。血液採取は、①シーズン前（2008年11月中旬）、②接種後4週、③シーズン終了後（2009年3月末）の3回実施した。血液採取後に血清を採取し凍結保存した。シーズン終了後にHI価を一括測定し、ワクチンに対する免疫応答を解析した。更にワクチンの免疫応答に影響を及ぼす因子の評価及び罹患状況等の追跡調査結果の評価も行い、今後の解析の基本方針を検討した。

ワクチン接種後のHI抗体価が接種前の4倍以上の値を示し抗体応答が認められたものはA（H1N1）では15%、A（H3N2）では36%、Bでは23%であり、またワクチン接種後HI抗体価が40倍以上の値を示し防御レベルを達成したものは、A（H1N1）では65%、A（H3N2）では51%、Bでは42%であった。すべてのワクチン株に対してワクチン接種後のHI抗体価が1株でも40以上の防御レベルの値を示したものは84%であった。接種前と比較すると接種後4週の幾何平均HI価はすべてのワクチン株について統計学的に極めて有意に上昇した。また、接種前のHI抗体価で層別に解析した場合でも、各層において接種前のHI抗体価に対し接種後4週の幾何平均HI価はすべてのワクチン株について極めて有意に上昇した。免疫力が低下している維持透析患者においてもかなりの割合で防御レベルを達成できた。

ワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼすリスク因子の評価においては年齢、糖尿病等副疾患の有無、及び腎機能等の影響を総合的に判断する多変量解析の必要性があると考えられる。迅速診断キットによるインフルエンザ罹患の追跡調査においては、インフルエンザワクチンの有効率は58%であった。維持透析患者においてもインフルエンザワクチンは一般人とほぼ同程度のインフルエンザ罹患に対するリスク軽減の傾向を確認できたが、更にワクチン接種の臨床診断によるインフルエンザも含めた効果、及びインフルエンザ様疾患に対する効果について多変量解析による評価の必要性がある。本研究において今後さらに検討すべき課題である。

A. 研究目的

慢性腎臓病の患者の中で腎不全の状態にあり尿毒症の為、週3回の定期的透析治療を必要とする維持透析患者は、インフルエンザワクチン接種勧告対象者の中でもハイリスク者である。慢性腎不全患者は免疫システムに重度の悪変調を起こすので感染症は血液透析患者の死亡の主なる要因となり、加えて同患者には感染症に対するワクチン接種はほとんどの場合効果がないと報告されている¹⁾。インフルエンザ流行時にも集団で定期的に長時間の透析治療が必要な維持透析患者においては、一旦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、定期的な血液透析を中止せざるを得ない状況に陥り、尿毒症等で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。一方、インフルエンザワクチン接種は腎疾患患者においてインフルエンザ様疾患の罹患を減じるとの報告²⁾があり、また透析患者において同ワクチン接種はインフルエンザの罹患率を減じ、インフルエンザウイルス感染症の罹患後の重篤度を軽減すると報告³⁾されている。また米国のMedicareの支払いデータによる研究では、インフルエンザワクチン接種は全員に無料でカバーされているにも拘わらず、腎臓病末期の集団におけるワクチン接種率は毎シーズン50%を下回るが、腹膜透析患者においてはワクチンの接種率は低いものの、インフルエンザワクチン接種は入院や死亡のリスクを減じたと報告されている⁴⁾。我が国において維持透析患者にインフルエンザワクチン接種を任意に行い、その後の抗体価の推移とインフルエンザ様疾患等の罹患を追跡調査し疫学手法を用いてインフルエンザワクチンの接種効果を検証することは、今後の維持透析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、我々は維持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、HI抗体価に関する検査結果や追跡結果を得たので報告する。

B. 研究方法

1. 対象

福岡県久留米市のM病院において、平成20年10月時点の維持透析患者で文書による説明と同意が得ら

れた15歳以上の患者204人(エントリー時は入院維持透析患者5人、外来維持透析患者199人)を研究対象とした。年齢の上限は特に規定しなかった。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とした。

2. 方法

研究対象の204人の内、ワクチン接種を希望しなかった28人と接種時に体調不良であった1人を除外し、175人全員に季節性の不活化インフルエンザワクチンを接種した。使用したワクチンは化血研の同Lot(L13B)の3価の季節性インフルエンザHAワクチンを0.5ml投与した。ワクチン株はH1N1:A/プリズベン/59/2007、H3N2:A/ウルグアイ/716/2007、B:B/フロリダ/4/2006(山形系統)であった。接種方法は被接種者の前腕伸側を消毒用エタノールで十分に消毒した後に0.5ml皮下注射、1回接種とした。接種時期はインフルエンザ流行時期を勘案して、2008年11月中旬～下旬の間に接種を完了した。被接種者の175人を追跡対象とし、①上記のインフルエンザワクチン接種直前 ②接種後4週間後 ③シーズン終了後(3月末)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病院臨床検査センターにて凍結保存、保存血清3組の抗体価を同時にワクチン製造元で測定した。抗体測定法はHI(赤血球凝集抑制)法を用いた。

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実施した。インフルエンザ感染症診断基準は、①37.5℃以上の急激な発熱 ②インフルエンザ様症状(悪寒、筋肉痛、関節痛、全身倦怠感、食欲不振)または上気道炎症状(鼻汁、咳嗽、咽頭痛)または消化器症状(嘔気、嘔吐、下痢)が出現している ③38℃以上の急激な発熱 ④肺炎等ほかの感染症が否定できるであり、①+②+④または③+④でインフルエンザと診断とした。また、迅速診断キットで陽性者は、インフルエンザ罹患患者とした。

3. 解析

解析は単解析による χ^2 testあるいはWilcoxon Signed