

Rank Test により比較した。幾何平均HI価の算出にあたっては底2で対数変換を行った。HI抗体価が10未満の検査結果については5と置き換えて計算した。応答率は接種後のHI抗体価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇をした対象者の割合、達成率はインフルエンザの発症抑制効果が50%有効とされている⁵⁾ HI抗体価1:40以上の対象者の割合と定義した。また、さらに3株(A/H1N1、A/H3N2、B)のうち1株でもHI価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇をした対象者を抗体応答が良好な良好群とし、1株も4倍以上の上昇を示さなかった対象者を抗体応答が不良な不良群とした。また、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を防御レベル・良好群、それ以外を防御レベル・不良群とした。被接種者の175人について3株(A/H1N1、A/H3N2、B)のワクチン接種前・後、及びシーズン終了後のHI抗体価の推移を把握し、接種後のHI抗体価の応答率・達成率を検討した。また、抗体応答の状況と透析期間及び糖尿病との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、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。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。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病院の倫理審査委員会(H20-9-9)の承認を得た。

C. 研究結果

M病院の腎臓内科において維持透析患者175人(男113人、女62人、平均年齢63.3±12.6歳)が季節性の3価インフルエンザHAワクチン(化血研L13B)の任意接種を受けた。尚、腎透析患者175人の基礎疾患の内訳は、慢性糸球体腎炎96人(54.7%)、急速進行性腎炎3人(1.7%)、糖尿病性腎症46人(26.4%)、高血圧性腎硬化症7人(4.0%)、その他23人(13.2%)であった(表1)。

ワクチン接種前・後及びシーズン終了後のHI抗体価の推移を図1・A(H1N1:A/ブリスベン)、図2・A(H3N2 A/ウルグアイ)、図3・B(B/フロリダ)に示した。維持透析の患者におけるワクチン接種によるHI抗体価の上昇は、ワクチンによる確認できる抗体応答を示す様に、各株においてHI抗体価40未満から推移しほぼ防御レベルのHI抗体価40以上に山を形成するよう

に右にシフトした。ワクチンの接種前と接種後のHI抗体価を底2の幾何平均値の差をWilcoxon Signed Rank Testにより検定を行うと、A(H1N1)では4.51±1.38 VS 5.12±1.30(P<0.0001)、A(H3N2)では3.48±1.28 VS 4.69±1.60(P<0.0001)、Bでは3.72±1.32 VS 4.53±1.38(P<0.0001)とすべてのワクチン株においてワクチン接種によりHI抗体価は極めて有意に上昇した(表2)。ワクチン接種前のHI抗体価にて10未満の場合と10以上40未満、及び40以上の場合の3群に別けて層別解析を行っても、HI抗体価が10未満の場合は接種後の抗体価の底2の幾何平均値の上昇値はA(H1N1)では1.25±1.53(P<0.001)、A(H3N2)では1.00±1.36(P<0.001)、Bでは0.82±1.09(P<0.001)、HI抗体価が10以上40未満の場合はA(H1N1)では0.83±1.02(P<0.0001)、A(H3N2)では1.15±1.20(P<0.0001)、Bでは0.91±1.13(P<0.0001)、HI抗体価が40以上の場合はA(H1N1)では0.21±0.52(P<0.001)、A(H3N2)では1.34±1.16(P<0.0001)、Bでは0.73±0.93(P<0.0001)とすべて層のすべてのワクチン株においてHI抗体価の底2の幾何平均値は極めて有意な上昇を示した(表3)。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175人中、A(H1N1)では27人(15%)、A(H3N2)では63人(36%)、Bでは40人(23%)であった(表4)。また、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175人中、接種前ではA(H1N1)では80人(46%)、A(H3N2)では29人(17%)、Bでは34人(19%)であり、接種後ではA(H1N1)では113人(65%)、A(H3N2)では89人(51%)、Bでは74人(42%)であった(表4)。また、すべてのワクチン株に対してワクチン接種後のHI抗体価が接種前の4倍未満の値を示し抗体応答が認められなかったものは175人中、91人(52%)であり、1株に抗体応答が認められたもの51人(29%)、2株に抗体応答が認められたものは20人(11%)、3株すべてに抗体応答が認められたものは13人(7%)であった(表6)。また、すべてのワクチン株に対してHI抗体価が40倍未満の値を示し防御レベルに達成しなかったものは28人(16%)であり、1株に防御レベルの達成が認められたものは54人(31%)、2株に防御レベルの達成が認められたものは57人(33%)、3株すべてに防御レベルの達成が認められたものは36人(21%)であった(表5)。

ワクチン接種による抗体応答に関して、175人中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株でも接種前の4倍以上の値を示したものを抗

体応答・良好群(84人：48%)、それ以外を免疫応答不良群(91人：52%)とし、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を防御レベル・良好群(147人：84%)、それ以外を防御レベル・不良群(28人：16%)として、透析期間及び糖尿病との関連を調べた。尚、糖尿病に関してはⅠ型糖尿病の併発は少数例であったのでⅡ型糖尿病との関連を調べた。透析期間と抗体応答との関連は一樣でなく、透析期間が4年未満と4年以上の2区分にすると、4年未満の抗体応答・良群は26人中17人(65.4%)であり、4年以上の抗体応答・良群は149人中67人(45.0%)で、透析開始後期間が短い患者に比べて透析期間が長くなると抗体応答は悪化しその割合の差はほぼ有意であった($P=0.055$)。一方、透析期間が16年未満と16年以上の2区分にすると、16年未満の抗体応答・良群は127人中55人(43.3%)であり、16年以上の抗体応答・良群は48人中29人(60.4%)であり、ある一定の透析期間を経過した極めて長期間透析の患者の場合は、抗体応答は改善されその割合の差は有意であった($P=0.043$) (表6)。防御レベルと透析期間の関連に関して同様の区分で検討すると、透析期間が4年未満と4年以上の2区分の場合、4年未満の防御レベル・良群は26人中21人(80.8%)であり、4年以上の抗体応答・良群は149人中126人(84.6%)で、一方、透析期間が16年未満と16年以上の2区分の場合、16年未満の抗体応答・良群は127人中103人(81.1%)であり、16年以上の防御レベル・良群は48人中44人(91.7%)であり、各区分において防御レベル・良好群の割合は高いものの、大きな割合の差はなく有意性も検出されなかった($P=0.573$, $P=0.089$) (表6)。Ⅱ型糖尿病と抗体応答の関連を透析期間の場合と同様に検討を行った。抗体応答・良群の比率は、Ⅱ型糖尿病を副疾患として持つ場合は、52人中29人(55.8%)であり、無い場合の120人中53人(44.2%)に比して割合は高くなったが有意ではなかった($P=0.162$)。また、防御レベルは、Ⅱ型糖尿病の場合、52人中47人(90.4%)であり、無い場合の120人中99人(82.5%)であり、Ⅱ型糖尿病の有無の両区分において防御レベル・良好群の割合は高いが大きな割合の差はなく有意性も検出されなかった($P=0.185$) (表6)。Ⅱ型糖尿病の有無による年齢、透析期間との関連を更に検討した(図4)。Ⅱ型糖尿病を有する者はそうでない場合に比して、年齢が極めて有意に高く(69.0 ± 1.7 歳 VS 60.7 ± 1.1 歳、 $P < 0.001$)、透析期間も極めて有意に短かった($7.2 \pm$

1.0年 VS 14.0 ± 0.7 年、 $P < 0.001$)。

以上のHI抗体価の測定の際に、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。接種者175人の中で、接種後死亡(ワクチン接種及びインフルエンザとは関連なし)1人と接種後転院した1人を除く、173人をシーズン終了後まで追跡出来た。また、研究参加に同意を得たがワクチン接種時期に接種を希望しなかった28人と、接種時に体調不良で接種を完了出来なかった1人を含めた計29人をシーズン終了後まで追跡した。以上の追跡完了者の内、ワクチン接種群173人中5人、ワクチン非接種群29人中2名がシーズン中に迅速診断キットにてインフルエンザに罹患したことが確認された。シーズン期間全体のインフルエンザ罹患に対するワクチン接種のcrudeの相対危険は0.42、95%CI(0.09-2.05)であった(表7)。

D. 考察

維持透析の患者におけるワクチン接種後のHI抗体価の推移は、ワクチンの接種による確認できる免疫応答を示す様に、各株においてHI抗体価40未満から推移しほぼ防御レベルのHI抗体価40以上に山を形成するようにシフトした。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、接種前ではA(H1N1)では46%から65%へ、A(H3N2)では17%から51%へ、Bでは19%から42%へ上昇した。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%に達した。また応答率はA(H1N1)では15%、A(H3N2)では36%、Bでは23%であり、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することが確認できた。また接種後の抗体価の上昇値は接種前のHI抗体価の区分によるすべて層のすべてのワクチン株において、HI抗体価の底2の幾何平均値は極めて有意な上昇を示すことが確認できた。免疫力の低下状態にある維持透析の患者においても免疫応答を確認出来たと言える。

腎透析の患者におけるインフルエンザワクチンの免疫応答を研究したScharpeらによる先行研究⁶⁾において示される、他の多数の研究における応答率や防御率の検査成績に本研究の成績を加筆したものを表8に示した。また同報告においてはワクチン接種による免疫応答の成績は研究集団間で変動が大きく、

研究において使用したワクチンの量やアジュバント等のワクチンの組成の相違によって異なるものの他、過去のインフルエンザシーズンにおける自然感染やワクチン接種に関連する抗原特性の経験、及びワクチン被接種者の免疫能が反映されているであろうと報告されている。また、Antononenらの研究⁷⁾では血液透析患者は頻回にワクチン接種を受けている為、接種前でも高いHI抗体価を示し、為に低い応答率を呈すが、ある程度満足できる割合でHI抗体価が40以上の防御レベル達した(血液透析患者において接種後5週の防御レベルの達成率がA(H1N1)では80%、A(H3N2)では36%、Bでは76%)と報告されている。同研究では血液透析患者の平均透析治療期間は29ヶ月(2.4年)であり、本研究の対象患者の場合(11.9年)と比べると短い。本研究におけるA(H1N1)に対する応答率はScharpeらによる先行研究⁶⁾に示される他の複数の研究における成績に比して応答率が若干低い為、本研究の対象集団が調査対象施設のM病院の維持透析患者に対するインフルエンザ等感染症対策(病院負担により希望者に経年的にインフルエンザワクチン接種を行う)により本研究対象者の多くに既存抗体がある為その影響もあると考えられる。先にも記載したが、本研究でもワクチン接種後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。本研究対象集団の血液透析期間が他の研究に比べて極めて長い事を考慮すれば他の研究報告とほぼ同等の応答率や達成率が得られたと考えられる。

ワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼすものとして長期の透析期間がある。慢性腎臓病の重症度分類において最も重度な5Dレベルの維持透析患者におけるインフルエンザワクチンの効果に関しては、本研究と同規模の大規模調査を行ったScharpeらの報告⁶⁾がある。同報告においては長期の透析患者に関する研究とされているが、平均透析期間は46ヶ月(3.8年)であり、本研究の場合の平均透析期間(11.9年)と比べると短い。我が国は諸外国に比して早期より皆保険医療制度や医療体制が整い、早期に公費医療制度が血液透析治療に導入された。また慢性腎臓病の重症度ステージ5の診療計画には透析又は移植を準備するとされているが、我が国の場合その腎不全の患者に対しては腎移植より透析の導入治療を行う場合が大多数であり、多くの腎不全の患者が維持透析患者となっている。本研究の対象とした維持透析患者の

平均透析期間は11.9±8.2年(第1四分位点6年、第2四分位点10年、第3四分位点16年)であり最長35年に及ぶものもいる。透析導入から早期のもの(4年未満)の場合の応答率・良好群の割合65.4%に比べて、4年以上の長期の場合のその割合は45.0%と抗体応答が悪化した。維持透析患者に関する他の研究報告⁸⁾の結果と同様に長期の血液透析による影響であると考えられる。しかしながら、透析期間が更に長期の場合(16年以上)になると応答率・良好群の割合は60.4%で、それ以下の場合(16年未満)の43.3%に比べて逆に免疫応答が改善するとの結果を得た。本研究の対象集団は極めて透析期間が長い集団も含んでいる為、免疫応答が不良であった維持透析患者は既に淘汰されている可能性も考えられるのではなかろうか。透析期間の免疫応答に関するこの相反する結果の解釈には更なる検討が必要と考えられる。透析期間と同様にワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼすものとして糖尿病がある。糖尿病患者は免疫システムに影響を及ぼす白血球の増殖能力が落ちることにより感染症に対して抵抗力が弱く、維持透析患者中でも重症化し易い。しかしながら単変量解析の結果ではあるが、Ⅱ型糖尿病の維持透析患者の場合は抗体応答・良好群は55.8%であるのに対し、ない場合ではその比率は44.2%と予想に反する結果となった。その理由は我々の解析結果よりⅡ型糖尿病群は年齢が比較的高く、透析期間は短い事が交絡することによる。ワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼす可能性が考えられるⅡ型糖尿病の維持透析患者は比較的年齢が高く、糖尿病性腎症により透析の導入があった者は当然透析期間が比較的短いものになったと考えられる。今回の結果は単変量解析によるものである為、抗体応答に影響を及ぼす諸因子の解析に際しては、年齢、糖尿病等の副疾患の有無、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。

ワクチン接種後の採血終了後よりシーズン終了後まで追跡し、ワクチン接種群(173人：接種後死亡・転院の2人を除く)に5人と、非接種群(29人)に2人の迅速診断キットに診断されたインフルエンザの罹患が確認された。本研究の維持透析患者の追跡研究対象集団においてインフルエンザワクチンの有効率は58%であり、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程度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。

E. 結論

維持透析患者のインフルエンザワクチンの有効性に関する研究の解析の着手段階として、今回はワクチン接種後の免疫応答に関してのHI抗体価の成績の把握とその報告に主眼を置き、併せてワクチン効果に影響を及ぼす因子に関しての今後の解析の為の基本方針について報告した。免疫力が低下している維持透析患者においても免疫応答を確認できた。ワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼす透析期間や糖尿病等のリスク評価においては年齢、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ワクチンの有効率は58%であり、維持透析患者においても一般人とほぼ程度程度のワクチンの接種効果を確認できたが、更に臨床診断も含めたインフルエンザ・インフルエンザ様疾患に対する多変量解析によるワクチン接種効果の評価の必要性がある。本研究において今後更に検討すべき課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鷺尾昌一、豊島泰子、今村桃子、井手三郎、荒井由美子：透析病院におけるインフルエンザワクチン接種とインフルエンザ流行の調査、第42回九州人工透析研究会総会、福岡市、2009.11.

H. 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) Girndt M, Sester M, Sester U, et al: Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia, *Kidney Int* 2001; 59 Suppl. 78:S206-211.
- 2) Bhandari S, Farr MJ, Sellars L: Influenza Vaccination in Renal Patients, *Nephrol Dial Transplant*, 1995; 10(6): 912-3.
- 3) 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.

- 4) Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al: Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease, *Kidney Int* 2003; 63: 738-743.
- 5) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al: Prevalence of Antibody to Current Influenza Viruses and Effect of Vaccination on Antibody Response, *Br Med J*, 1972 Dec23; 4(5842):701-3.
- 6) Scharpe J, Peetermaus WE, Vanwalleghem J, et al: Immunogenicity of a Standard Trivalent Influenza Vaccination in Patients on Long-term Hemodialysis: An Open-Label Trial, *Am J Kidney Diseases.* 2009 July 54(1); 77-85.
- 7) Antonen JA, Hannula PM, Pyhala R, et al. Adequate Seroresponse to Influenza Vaccination in Dialysis Patients, *Nephron*, 2000; 86: 56-61
- 8) 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.

図1 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 値の分布・A(H1N1)

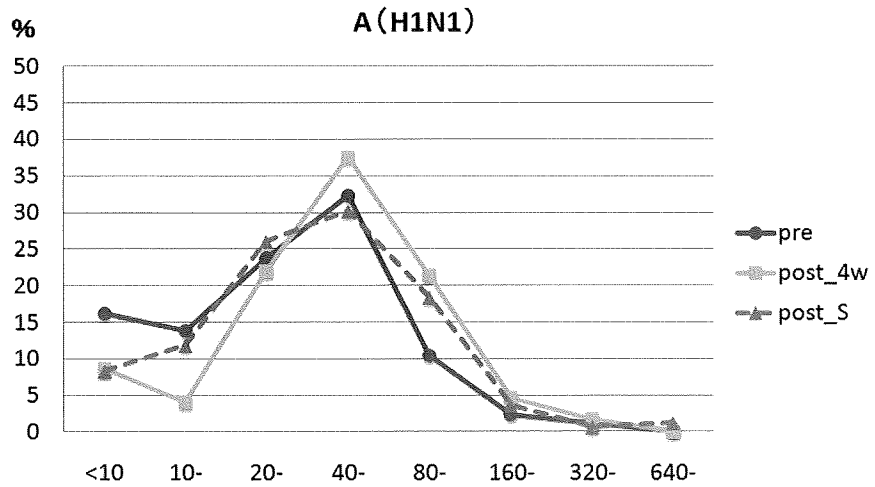


図2 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 値の分布・A(H3N2)

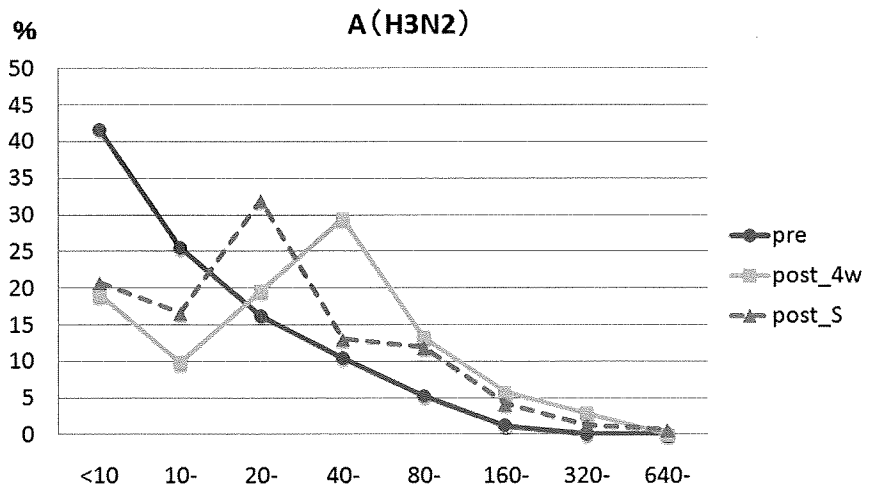


図3 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 値の分布・B

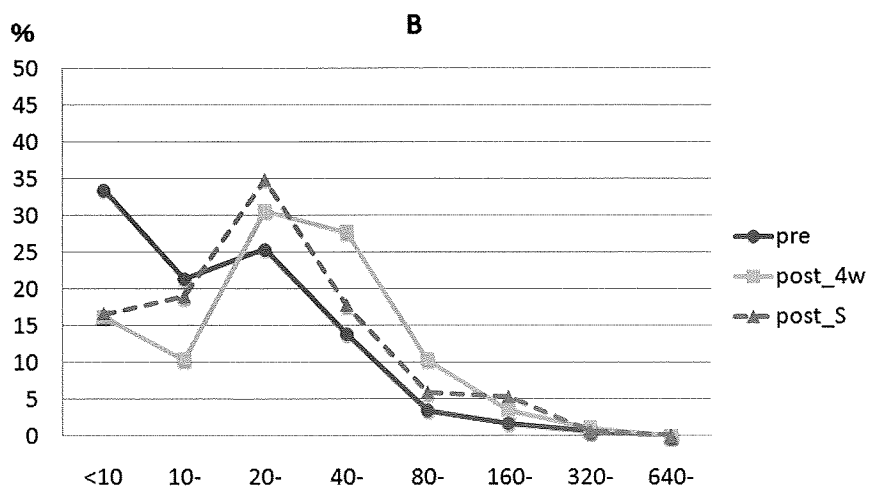
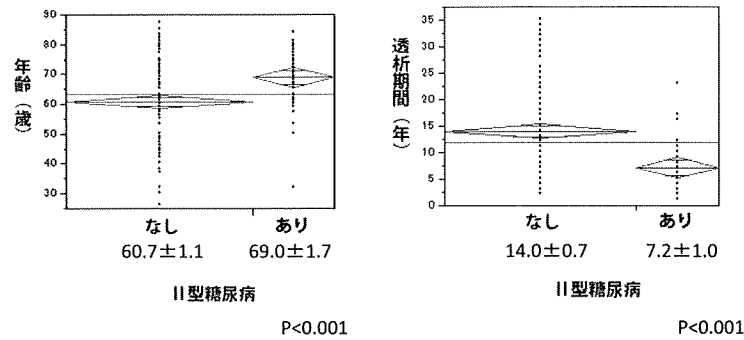


図4 II型糖尿病の有無による年齢、透析期間の比較



※ 数値は、平均値±標準偏差
P値はMann・Whitney-U検定による

表1 対象集団の特性(現疾患)

現疾患名	人	(%)
慢性糸球体腎炎	96	(54.7)
急速進行性腎炎	3	(1.7)
糖尿病性腎症	46	(26.4)
高血圧性腎硬化症	7	(4.0)
その他	23	(13.2)

表2 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI抗体価幾何平均値(底2)

接種前との抗体価変化

	pre	post_4w	post_S	Pvalue pre vs post_4w
A(H1N1)	4.51 ± 1.38	5.12 ± 1.30	4.90 ± 1.37	<.0001
A(H3N2)	3.48 ± 1.28	4.69 ± 1.60	4.31 ± 1.52	<.0001
B	3.72 ± 1.32	4.53 ± 1.38	4.28 ± 1.36	<.0001

※1 数値は底2の幾何平均値±標準偏差

※2 検定はWilcoxon Signed Rank Testによる

表3 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI抗体価幾何平均値（底2）の上昇値

pre		post_4w-pre	post_S-pre	Pvalue	
				pre vs post_4w	pre vs post_S
<10 n=28	A(H1N1)	1.25 ± 1.53	1.07 ± 1.38	<.001	<.001
	A(H3N2)	1.00 ± 1.36	0.67 ± 1.18	<.001	<.01
	B	0.82 ± 1.09	0.56 ± 1.05	<.001	<.01
10-40 n=63	A(H1N1)	0.83 ± 1.02	0.56 ± 1.19	<.0001	<.0001
	A(H3N2)	1.15 ± 1.20	0.86 ± 1.15	<.0001	<.0001
	B	0.91 ± 1.13	0.49 ± 0.78	<.0001	<.0001
40+ n=79	A(H1N1)	0.21 ± 0.52	0.03 ± 0.72	<.001	0.9
	A(H3N2)	1.34 ± 1.16	0.91 ± 1.05	<.0001	<.0001
	B	0.73 ± 0.93	0.57 ± 0.81	<.0001	<.0001

※1 数値は底2の幾何平均値±標準偏差

※2 検定はWilcoxon Signed Rank Testによる

表4 HI抗体価上昇(4倍以上)と防御レベル(HI: 40以上)の割合

ワクチン株	抗体価上昇 n/175 (%)	防御レベル	
		接種前	接種後
A/ブリスベン(H1N1)	27 (15)	80 (46)	113 (65)
A/ウルグアイ(H3N2)	63 (36)	29 (17)	89 (51)
B/フロリダ(B)	40 (23)	34 (19)	74 (42)

表5 SR・SP (HD)

	SR (%) n/175	SP (%) n/175
0	91 (52)	28 (16)
1	51 (29)	54 (31)
2	20 (11)	57 (33)
3	13 (7)	36 (21)

HD: hemodialysis SR: seroresponse defined as 4-fold or greater increase in HI titer. SP: seroprotection defined as HI of 40 or greater.

表6 諸要因と抗体応答

要因	抗体価上昇・良好群			防御レベル・良好群		
	n/全数	(%)	p	n/全数	(%)	p
透析期間						
4年以上	67/149	(45.0)	0.055	126/149	(84.6)	0.573
4年未満	17/26	(65.4)		21/26	(80.8)	
16年以上	29/48	(60.4)	0.043	44/48	(91.7)	0.089
16年未満	55/127	(43.3)		103/127	(81.1)	
II型糖尿病						
有	29/52	(55.8)	0.162	47/52	(90.4)	0.185
無	53/120	(44.2)		99/120	(82.5)	

表7 インフルエンザ罹患状況

維持透析患者：202名（接種後死亡・転院の2名除く）

接種173名 ⇒ 5名（+）*

非接種 29名 ⇒ 2名（+）*

* 迅速診断キットにて判定

期間全体の crude RR =0.42, 95%CI (0.09-2.05)

表8 Influenza Vaccination Studies in HD patients

Reference	No. of Patients	Season	H1N1		H3N2		B	
			SR(%)	SP(%)	SR(%)	SP(%)	SR(%)	SP(%)
Versluis et al	98	85/86	44	25	69	66	57	27
Cavdar et al	15	95/96	21	NA	21	NA	7	NA
Antonen et al	42	95/96	NA	60	NA	35	NA	75
Vogtlander et al	44	98/99	44	46	26	77	23	87
Song et al	45	03/04	89	100	57	96	61	93
Tanzi et al	58	03/04	41	76	40	66	45	41
Scharpe et al	201	03/04	24	81	25	87	19	86
本研究	175	08/09	15	65	36	51	23	42

HD: hemodialysis SR: seroresponse defined as 4-fold or greater increase in HI titer. SP: seroprotection defined as HI of 40 or greater.

注) Scharpe et al (文献6)より引用(本研究の成績を加筆した)

2008/09シーズン、血液悪性腫瘍患者における 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：鷲尾 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：井福 ゆか（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：今村 豊（聖マリア病院血液内科 診療科長）
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

血液悪性腫瘍患者についてのインフルエンザワクチンの有効性に関する研究報告は極めて少なく、ワクチン接種の回数、至適時期も含めて見解が定まっていない。一旦、病棟で発生した場合、病棟内で蔓延し、予定された化学療法や造血細胞移植を延期せざるを得ない事態になり生命の危機に陥る危険性がある。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な血液悪性腫瘍患者についてワクチンの効果を検証する。

福岡県久留米市のM病院の血液内科の患者48人（男29人、女19人、平均年齢61.4±14.2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～12月下旬）、②接種後4週、③シーズン終了後（2009年4月）の3回実施した。血液採取後に血清を採取し凍結保存後、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。

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17%、A（H3N2）では25%、Bでは8%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、接種前ではA（H1N1）では8%、A（H3N2）では6%、Bでは8%であったが、接種後では夫々19%、21%、21%となり、すべてのワクチン株において防御レベルを達成したものの割合が上昇した。また1株でも、HI抗体価が接種前の4倍以上の達成率を示したものの、及び接種後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の割合は、夫々29%、31%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。免疫不全状態下にあることが多い血液悪性腫瘍の患者について、限られたものではあるがワクチンの免疫応答の厳しい状況下での検証においても、有意なワクチンの免疫応答が確認された。化学療法や造血細胞移植の時期等を考慮したワクチン接種の至的時期等が今後さらに検討すべき課題である。

A. 研究目的

血液悪性腫瘍の患者はその疾患自体による免疫力の低下、化学療法にともなう血球減少、造血細胞移

植後の免疫抑制剤の必要性等による免疫不全状態下にあることが多い。したがって日和見感染症に罹患する機会も多くその対策は重要である。細菌感染症

に対しては、好中球減少時の発熱に関しては、「発熱性好中球減少のガイドライン」に従い、抗菌剤の予防投与や早期抗菌剤の介入が行われるようになり成果を上げている。また、真菌感染症に関しては、2007年に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」が改訂され、早期診断、早期抗真菌剤の介入が行われているところである。しかしながら、ウイルス感染については一部のウイルス感染症を除いては定まったガイドラインはなく、PCRや抗原血症の結果に応じてできるだけ早期に診断し治療を開始するところにとどまっている。

インフルエンザ感染症は冬季に流行し、高齢者や免疫不全患者においては、時に生命予後も脅かす重大な感染症である。血液悪性腫瘍や造血細胞移植患者においてはRSウイルス同様に罹患後の二次的な細菌真菌感染や、IPS (idiopathic pulmonary syndrome) を併発し呼吸不全に陥る可能性も否定できない。また、爆発的な感染力を持つため、一旦、病棟で発生した場合、病棟内で蔓延し、予定された化学療法や造血細胞移植を延期せざるを得ない事態になり生命の危機に陥る危険性がある。現在は、臨床症状とインフルエンザ迅速検査で診断し、早期にオセルタミビルを投与することで対応されているが、一般の患者同様にインフルエンザワクチン接種によりある程度の予防をすることも重要と考えられる。

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチンの有効性については、造血細胞移植後6ヶ月以上経過した患者に対する有効性が報告¹⁾されている一方でインフルエンザ抗体定着率が1回接種と2回接種で差がなく、その応答率は25%程度であったという報告²⁾がなされている。ワクチン接種の回数や至適時期も含めて見解が定まっていないのが実情である。

今回、化学療法中である患者も含めた血液悪性腫瘍患者において、インフルエンザワクチン接種を任意に行い、その後の抗体価の推移を観測しインフルエンザ様疾患等の発生を追跡ことは、今後の血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ対策に有用な情報をもたらすと考え、我々は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HI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月時点で血液内科を受診中の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50人を研究対象とした。年齢の上限は特に規定しなかった。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 ⑥疾患のコントロールが部分寛解に達していないもの ⑦余命4週間を見込めないものとした。

2. 方法

この50名の内、極端な免疫能低下があると主治医が判断した2名を除外し、48名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(接種時:入院患者25名、外来患者23名)。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/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。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、流行前の10月下旬から11月中旬のインフルエンザシーズン前を予定したが、外来受診者の場合は受診日に実施することもあり2008年11月中旬～12月下旬の間に接種を完了した。接種対象者の48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(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、免疫学的評価をインフルエンザワクチン接種直前に行った。評価項目はIgG、IgA、IgM、CD4絶対数、CD20絶対数、CD4/8比である。

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 Rank Testにより比較した。幾何平均HI価の算出にあたっては底2で対数変換を行った。HI抗体価が10未満の検査結果においては5と置き換えて計算した。応答率は接種後のHI抗体価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇をした対象者の割合、達成率はインフルエンザの発症抑制効果が有効とされている³⁾ HI抗体価1:40以上の対象者の割合と定義した。また、さらに3株(A/H1N1、A/H3N2、B)のうち1株でもHI価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇を示した対象者を抗体応答が良好な良好群とし、1株も4倍以上の上昇を示さなかった対象者を抗体応答が不良な不良群とした。接種対象者の48人について3株(A/H1N1、A/H3N2、B)のワクチン接種前・後、及びシーズン終了後のHI抗体価の推移を把握し、接種後のHI抗体価の応答率・達成率を検討した。また、抗体応答の状況と現疾患及び接種前治療との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、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。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。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病院の倫理審査委員会(H20-9-9)の承認を得た。

C. 研究結果

M病院の血液内科で治療中の患者48人(男29人、女19人、平均年齢 61.4 ± 14.2 歳)が季節性の3価のインフルエンザHAワクチン(化血研L13B)の任意接種を受けた。対象患者の基礎疾患の内訳は、急性白血病11人(22.9%)、悪性リンパ腫15人(31.3%)、骨髄腫10人(20.8%)、骨髄異形成症候群5人(10.4%)、再生不良性貧血3人(6.3%)、その他4人(8.3%)：慢性骨髄性白血病(2人)、真性多血症(1人)、多発性骨髄腫前状態(1

人)であった(表1)。またワクチン接種前の治療状況(重複)は同種造血細胞移植7人(14.6%)、自家造血細胞移植6人(12.8%)、3ヶ月以内の抗がん剤治療24人(51.1%)、3ヶ月以内のステロイド投与29人(61.7%)、3ヶ月以内のリツキサン投与5人(10.6%)、3ヶ月以内の免疫抑制剤投与6人(12.8%)であった(表2)。

ワクチン接種前・後及びシーズン終了後のHI抗体価の推移を図1・A(H1N1:A/ブリスベン)、図2・A(H3N2 A/ウルグアイ)、図3・B(B/フロリダ)に示した。血液悪性腫瘍の患者においてはワクチン接種によるHI抗体価の推移は、一般のインフルエンザワクチン接種による抗体価の推移の分布と極めて異なる形態を示した。ワクチンの接種前と接種後のHI抗体価を底2の幾何平均値の差をWilcoxon Signed Rank Testにより検定を行うと、A(H1N1)では 2.99 ± 1.21 VS 3.53 ± 1.52 ($P=0.0002$)、A(H3N2)では 2.76 ± 0.99 VS 3.53 ± 1.71 ($P=0.0003$)、Bでは 2.97 ± 1.23 VS 3.38 ± 1.60 ($P=0.0024$)とすべてのワクチン株においてワクチン接種によりHI抗体価は極めて有意に上昇した(表3)。しかしながら接種前のHI抗体価が10未満の場合と10以上の場合の2群に別けて層別解析を行うと、HI抗体価が10未満の場合は接種後の抗体価の底2の幾何平均値の上昇値はA(H1N1)では 0.62 ± 1.07 ($P<0.01$)、A(H3N2)では 0.91 ± 1.54 ($P<0.01$)、Bでは 0.44 ± 1.16 ($P=0.04$)とすべてのワクチン株において有意に上昇したが、HI抗体価が10以上の場合はA(H1N1)では 0.36 ± 1.01 ($P=0.4$)、A(H3N2)では 0.43 ± 1.09 ($P=0.3$)、Bでは 0.36 ± 0.50 ($P=0.06$)とすべてのワクチン株において上昇傾向は示したが有意性は消失した(表4)。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48人中、A(H1N1)では8人(17%)、A(H3N2)では12人(25%)、Bでは4人(8%)であった(表5)。また、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48人中、接種前ではA(H1N1)では4人(8%)、A(H3N2)では3人(6%)、Bでは4人(8%)であり、接種後ではA(H1N1)では9人(19%)、A(H3N2)では10人(21%)、Bでは10人(21%)であった(表5)。すべてのワクチン株に対してワクチン接種後のHI抗体価が接種前の4倍未満の値を示し抗体応答が認められなかったものは48人中34人(71%)であり、1株に抗体応答が認められたものは7人(15%)、2株に抗体応答が認められたものは4人(8%)、3株すべてに抗体応答が認められたものは3人(6%)であった(表6)。また、すべてのワクチン株に対してHI抗体価が40倍未満の値を

示し防御レベルを達成しなかったものは48人中、33人(69%)であり、1株に防御レベルの達成が認められたものは6人(13%)、2株に防御レベルの達成が認められたものは4人(8%)、3株すべてに防御レベルの達成が認められたものは5人(10%)であった(表6)。

ワクチン接種による抗体応答に関して、48人中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株でも接種前の4倍以上の値を示したものを抗体応答が良好群(14人：29%)とし、それ以外を不良群(34人：71%)とすると、現疾患が急性白血病であるもの(10人)では不良群が8人(80%)、悪性リンパ腫であるもの(15人)では不良群14人(93%)、骨髄腫であるもの(10人)では不良群が7人(70%)、再生不良性貧血であるもの(3人)では不良群が3人(100%)であるが、骨髄異形成症候群であるもの(5人)では良好群が3人(60%)、その他(4人)：慢性骨髄性白血病(2人)、真性多血症(1人)、多発性骨髄腫前状態(1人)、であるものでは良好群が4人(100%)であった(表7)。ワクチン接種による抗体応答と現疾患の関連に関しては、代表的血液悪性腫瘍において抗体応答が不良である群が多い中、骨髄異形成症候群及びその他(慢性骨髄性白血病、真性多血症、多発性骨髄腫前状態)では良好群がそれぞれ60%、100%でありこの2疾患では良好な抗体応答を示した。また、ワクチン接種前の治療(重複)に関しては、同種造血細胞移植を受けたもの(7人)では良好群が3人で免疫応答の良好群14人中21%を占め、不良群の4人の12%を上回った。しかしそれ以外の治療法を行った場合は、すべて抗体応答は不良である場合が多かった。自家造血細胞移植(6人)：良好群1人(7%)対不良群5人(15%)、抗がん剤治療(24人)：1人(7%)対23人(70%)、ステロイド投与(29人)：2人(14%)対27人(82%)、リツキサン投与(5人)：0人(0%)対5人(15%)、免疫抑制剤投与(6人)：1人(7%)対5人(15%) (但し、抗がん剤治療、ステロイド投与、リツキサン投与、及び免疫抑制剤投与は接種前3ヶ月以内の治療)。尚、抗がん剤治療及びステロイド治療については良好群と不良群の割合に極めて有意な差を示した($P=0.00$) (表8)。

尚、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が、幸いながら該当するインフルエンザ関連疾患は確認されなかった。

D. 考察

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17%、A(H3N2)では25%、Bでは8%であり、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することが確認できた。しかしながら、接種前のHI抗体価で層別に解析すると、接種前のHI抗体価が10未満の場合は接種後4週の幾何平均HI価はすべてのワクチン株について有意に上昇しているが、接種前のHI抗体価が10以上の場合はその有意性は消失した。一般に接種前の抗体価が高い場合にはワクチン接種に対する抗体応答率は鈍くなるが、免疫不全状態下にある血液悪性腫瘍の患者におけるワクチン接種に際しての免疫応答の検証の難しさが残る。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、接種前ではA(H1N1)では8%、A(H3N2)では6%、Bでは8%であったが、接種後では夫々19%、21%、21%となり、すべてのワクチン株において防御レベルを達成したものの割合が上昇した。免疫不全状態下にあることが多い血液悪性腫瘍の患者におけるワクチンの接種効果の厳しい状況下での検証においても、限られたものではあるが防御レベルでのワクチンの接種効果が確認された。本研究におけるインフルエンザワクチン接種に対する応答率や達成率は、血液悪性腫瘍の患者における免疫応答を研究した数少ない先行研究²⁾ とほぼ同様の検査成績であった(表9)。

ワクチン接種による抗体応答と現疾患の関連に関しては、代表的血液悪性腫瘍において抗体応答が不良である群が多い中、骨髄異形成症候群及びその他(慢性骨髄性白血病、真性多血症、多発性骨髄腫前状態)では良好群がそれぞれ60%、100%であった。これ等各症例においては、同種造血細胞移植、自家造血細胞移植、抗がん剤治療、ステロイド投与、リツキサン投与、免疫抑制剤投与等の化学療法や造血細胞移植は行われていない。化学療法にともなう血球減少、造血細胞移植後の免疫抑制剤による免疫不全状態下にはないからであろうと考えられる。血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチンの有効性については、造血細胞移植後6ヶ月以上経過した患者に対する有効性が報告¹⁾ されているので、本研究においては各治療による免疫力への影響を評価することによりワクチン接種の至適時期も含めて引き続き検討の必要性があると考えられる。

また、ワクチン接種前の治療に関しては、同種造血細胞移植を受けた場合のみ良好群で21%であり不良群の12%を上回り、それ以外の治療法を行った場合にはすべて抗体応答は不良である場合が多かった。今回の解析において各治療法は重複しており、単変量解析の結果である為今後各治療相互の影響を補正した解析の必要性があるが、同種造血細胞移植後の良好反応群の各症例を検討すると移植後時間がたっており免疫抑制剤も投与されていない群であった。抗がん剤治療及びステロイド治療においては良好群と不良群に極めて有意な差を示した(P=0.00)。両治療とも免疫応答に最も悪影響を及ぼすと考えられる接種前3ヶ月以内の治療に限定した為、抗体応答の検査成績が極めて不良な結果となったと考えられる。血液悪性腫瘍患者についてのインフルエンザワクチンの有効性に関しては、化学療法や造血細胞移植の時期等を考慮したワクチン接種の至的時期が今後さらに検討すべき課題であり、今後本研究においては接種前の免疫力の評価も含めた多変量解析においてワクチンの効果を引き続き検証する必要がある。

E. 結論

血液悪性腫瘍患者についてのインフルエンザワクチンの有効性に関する研究の着手段階として、今回はワクチン接種後の免疫応答に関してのHI抗体価の成績の把握とその報告に主眼を置き、併せてワクチン効果に影響を及ぼす因子に関しての今後の解析の為の基本方針について報告した。免疫不全状態下にあることが多い血液悪性腫瘍の患者におけるワクチンの免疫応答の厳しい状況下での検証においても、限られたものではあるが有意なワクチンの免疫応答が確認された。化学療法や造血細胞移植の時期等を考慮したワクチン接種の至的時期等が今後更に検討すべき課題である。

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) Ljungman P, Avetisyan G: Influenza vaccination in hematopoietic SCT recipients, Bone Marrow Transplant, 2008 Nov; 42(10):637-41.
- 2) 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.
- 3) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al: Prevalence of Antibody to Current Influenza Viruses and Effect of Vaccination on Antibody Response, Br Med J, 1972 Dec23; 4(5842)701-3.

図1 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI 価の分布・A(H1N1)

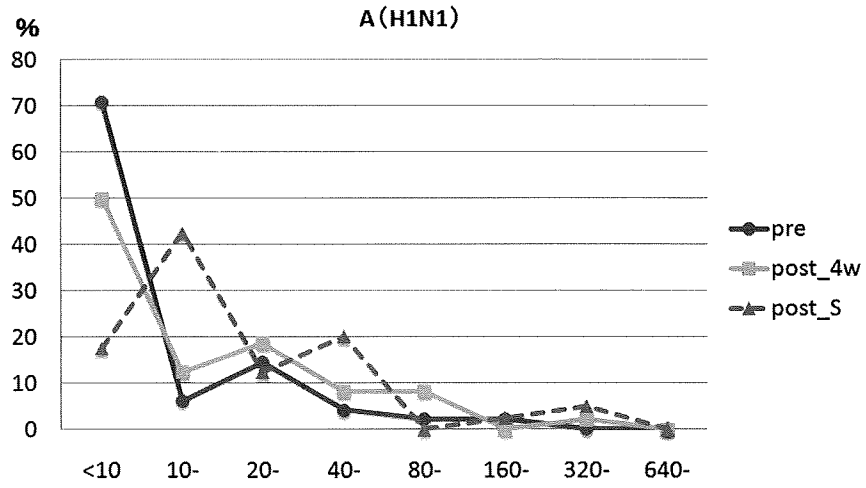


図2 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI 価の分布・A(H3N2)

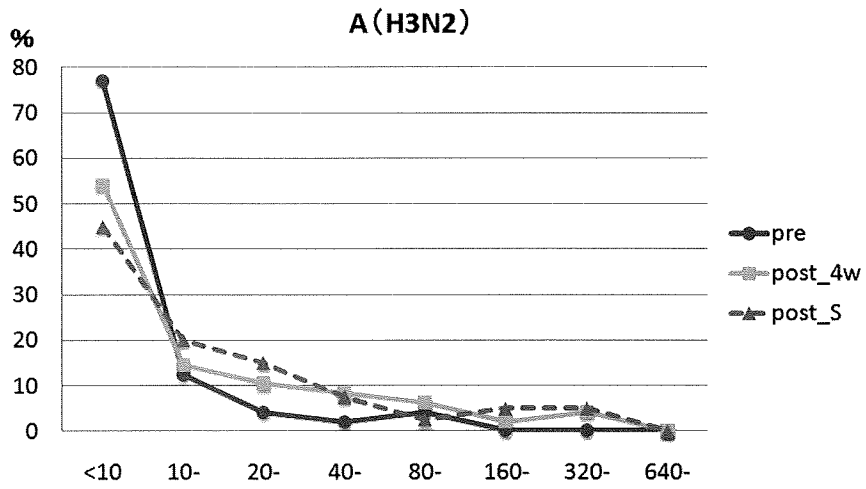


図3 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI 価の分布・B

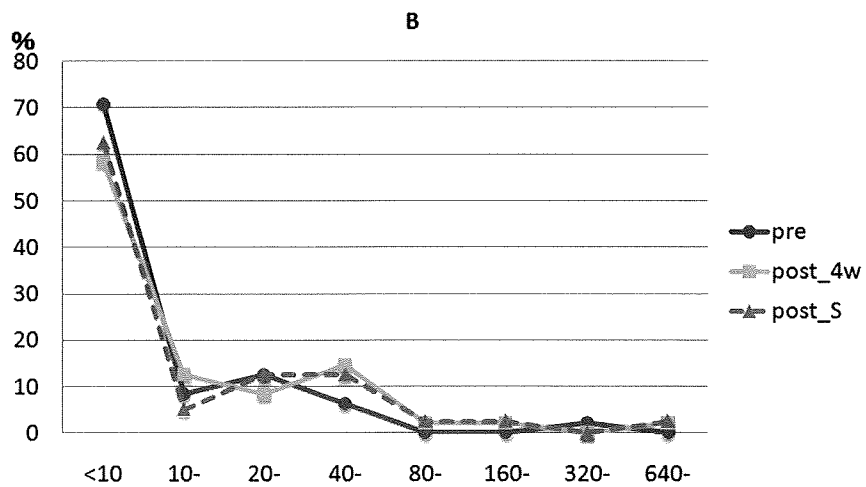


表1 対象集団の特性(現疾患)

現疾患名	人	(%)
急性白血病	11	(22.9)
悪性リンパ腫	15	(31.3)
骨髄腫	10	(20.8)
骨髄異形成症候群	5	(10.4)
再生不良性貧血	3	(6.3)
その他	4	(8.3)

表2 接種前治療状況

治療名	人	(%)
同種造血細胞移植	7	(14.6)
自家造血細胞移植	6	(12.8)
抗がん剤治療*	24	(51.1)
ステロイド投与*	29	(61.7)
リツキサン投与*	5	(10.6)
免疫抑制剤投与*	6	(12.8)

* : 3ヶ月以内

表3 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 抗体価幾何平均値 (底2)

接種前との抗体価変化

	pre	post_4w	post_S	P value pre vs post_4w
A(H1N1)	2.99 ± 1.21	3.53 ± 1.52	4.02 ± 1.52	0.0002
A(H3N2)	2.76 ± 0.99	3.53 ± 1.71	3.70 ± 1.76	0.0003
B	2.97 ± 1.23	3.38 ± 1.60	3.40 ± 1.69	0.0024

※1 数値は底2の幾何平均値±標準偏差

※2 検定はWilcoxon Signed Rank Testによる

表4 ワクチン接種前・後・シーズン終了後のHI抗体価幾何平均値(底2)

層別解析

pre		post_4w-pre	post_S-pre	Pvalue	
				pre vs post_4w	pre vs post_S
<10 n=34	A(H1N1)	0.62 ± 1.07	1.46 ± 1.53	<.01	<.0001
	A(H3N2)	0.91 ± 1.54	1.07 ± 1.76	<.01	<.01
	B	0.44 ± 1.16	0.50 ± 1.37	0.04	0.09
10+ n=14	A(H1N1)	0.36 ± 1.01	0.17 ± 0.83	0.4	0.5
	A(H3N2)	0.43 ± 1.09	0.50 ± 1.17	0.3	0.2
	B	0.36 ± 0.50	0.08 ± 0.29	0.06	1.0

※1 数値は底2の幾何平均値±標準偏差

※2 検定はWilcoxon Signed Rank Testによる

表5 HI抗体価上昇(4倍以上)と防御レベル(HI:40以上)の割合

ワクチン株	抗体価上昇 n / 48 (%)	防御レベル	
		接種前	接種後
A/ブリスベン(H1N1)	8 (17)	4 (8)	9 (19)
A/ウルグアイ(H3N2)	12 (25)	3 (6)	10 (21)
B/フロリダ(B)	4 (8)	4 (8)	10 (21)

表6 SR・SP(HM)

	SR (%)	SP (%)
0	34 (71)	33 (69)
1	7 (15)	6 (13)
2	4 (8)	4 (8)
3	3 (6)	5 (10)

HM: hematological malignancies SR: seroresponse defined as 4-fold or greater increase in HI titer. SP: seroprotection defined as HI of 40 or greater

表7 抗体応答と現疾患

現疾患名	良好群(n=14)	不良群(n=34)
急性白血病	2(20)	8(80)
悪性リンパ腫	1(7)	14(93)
骨髄腫	3(30)	7(70)
骨髄異形成症候群	3(60)	2(40)
再生不良性貧血	0(0)	3(100)
その他	4(100)	0(0)

良好群: 接種後の抗体価が1株でも接種前の4倍以上に上昇
 その他: 慢性骨髄性白血病(2)、真性多血症(1)、多発性骨髄腫前状態(1)

表8 抗体応答と接種前治療

治療名	良好群(n=14)	不良群(n=34)	P
同種造血細胞移植	3(21)	4(12)	0.40
自家造血細胞移植	1(7)	5(15)	0.65
抗がん剤治療	1(7)	23(70)	0.00
ステロイド投与	2(14)	27(82)	0.00
リツキサン投与	0(0)	5(15)	0.30
免疫抑制剤投与	1(7)	5(15)	0.65

良好群: 接種後の抗体価が1株でも接種前の4倍以上に上昇
 抗がん剤治療～免疫抑制剤投与は接種前3ヶ月以内

表9 Influenza Vaccination Studies in HM patients

Reference	No. of		H1N1		H3N2		B	
	Patients	Season	SR(%)	SP(%)	SR(%)	SP(%)	SR(%)	SP(%)
Ljungman et al	70	03/04 *	20	21	20	26	23	16
本研究	48	08/09	17	19	25	21	8	21

HM: hematological malignancies SR: seroresponse defined as 4-fold or greater increase in HI titer. SP: seroprotection defined as HI of 40 or greater.

* Short report の発表年の前シーズンとした(記載なし)

福岡県筑後地区における地域高齢者の インフルエンザワクチン接種行動に関する調査

研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部）
研究協力者：高山 直子（聖マリア学院大学看護学部）
研究協力者：今村 桃子（聖マリア学院大学看護学部）
共同研究者：野口 房子（聖マリア学院大学看護学部）

研究要旨

我々は福岡県筑後地区における地域高齢者を対象にインフルエンザワクチン接種率向上のための啓発活動を行い、会場に参集した高齢者を対象にワクチン接種行動に影響を及ぼす要因についてアンケート調査を行ってきた。今回、その中から同一の調査票を用いた2007/2008シーズン、2008/2009シーズン、2009/2010シーズンの3シーズンのアンケート調査をまとめて解析した。年齢区分では、前期高齢者が273名、後期高齢者339名だった。性別は男性139名、女性466名であり、女性が大半を占めていた。表に示すように、後期高齢者（75歳以上）（65.2% vs. 57.1%, $p=0.04$ ）、主観的健康状態が「悪いほう」と答えた者（65.3% vs. 51.3%, $p<0.01$ ）、慢性疾患のある者（67.4% vs. 56.6%, $p<0.01$ ）、インフルエンザに罹る可能性が高いと思う者（70.4% vs. 48.0%, $p<0.01$ ）、インフルエンザに罹ったときのつらい経験のある者（74.3% vs. 60.3%, $p=0.02$ ）、ワクチンを有効と思う者（72.8% vs. 52.1%, $p<0.01$ ）で昨シーズンのワクチン接種率が高かった。男女別々に慢性疾患の有無でワクチン接種率を比較してみると、男性では慢性疾患の有無でワクチン接種率に差を認めなかった（56.7% vs. 53.8%, $p=0.74$ ）が、女性では慢性疾患がある者のほうがない者よりもワクチン接種率が高かった（70.2% vs. 57.8%, $p<0.01$ ）。前期高齢者と後期高齢者に分けての検討では、前期高齢者では慢性疾患の有無でワクチン接種率に差を認めなかった（61.5% vs. 54.1%, $p=0.23$ ）が、後期高齢者では慢性疾患がある者のほうがない者よりもワクチン接種率が高かった（71.7% vs. 58.7%, $p<0.01$ ）。一方、慢性疾患の有無で別々に主観的健康状態とワクチン接種率の関係を見てみると、主観的健康状態が「良いほう」と答えた者と「悪いほう」と答えた者でワクチン接種率の差を認めなかった（60.0% vs. 68.8%, $p=0.30$ ）が、慢性疾患がない者では主観的健康状態が「良いほう」と答えた者は悪いほう」と答えた者よりもワクチン接種率は高かった（48.3% vs. 61.3%, $p=0.03$ ）。

A. 研究目的

北半球においては毎年冬にインフルエンザは流行し、数百万に及ぶ人々が健康被害を受ける¹⁾。このため、インフルエンザ対策は公衆衛生上の重要課題であるとの認識のもとに、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している²⁾。

欧米各国では1980年以降、インフルエンザワクチンの配布量が増加していたのに対し、わが国では、インフルエンザワクチンの配布量は1987年ごろから減少し、1994年には激減した^{2,3)}。この背景として

は、1993年の公衆衛生審議会より提出された「今後の予防接種制度の在り方について」に基づき、1994年に「予防接種法および結核予防法の一部を改定する法律」が施行されたことによると考えられる^{2,4)}。これにより、インフルエンザは、痘瘡、コレラ、ワイル病とともに予防接種法が定める対象疾患から外れることになった。その一因としては、インフルエンザワクチンの効果を判定する研究者が、かぜとインフルエンザを混同し、「ワクチン接種者も風邪にかかるのでインフルエンザワクチンは効かない」と

ワクチン接種の効果を不当に過小評価したことである⁴⁾。なかでも、前橋医師会の学童に対するインフルエンザワクチンの有効性に関する報告はインフルエンザワクチンの学童接種の見直しに大きな影響を与えた⁵⁾。その後、見直しが行われ、2001年に予防接種法が改正され、II類疾病という概念が確立され、対象者を65歳以上の高齢者としてインフルエンザワクチンの接種が勧奨されるようになっている^{2,6)}。

我々は過去4年間福岡県筑後地区における地域高齢者を対象にインフルエンザワクチン接種率向上のための啓発活動を行ってきた。そして、その会場に参集した高齢者を対象にワクチン接種行動に影響を及ぼす要因について調査を行った。今回、その中から同一の調査票を用いた2007/2008シーズン、2008/2009シーズン、2009/2010シーズンの3シーズンの結果について報告する。

B. 研究方法

福岡県筑後地区のA市とB市の社会福祉協議会に働きかけを行い、インフルエンザ予防のための講演会の開催とその会場内での調査について協力を依頼した。講演は1シーズン1校区1回とし、講演会を希望する校区会長がいる校区については、校区会長から地域の高齢者に呼びかけてもらい、地域の高齢者の定期集会で質疑応答の時間も含め30分程度の講演を行った。調査は講演会場内で講演開始前に無記名自記式質問票を配布し、アンケート調査を行った。2007/2008シーズン、2008/2009シーズン、2009/2010シーズンの3シーズンにおける講演会の開催はのべ21校区で、アンケート参加者は761名であった。このうちボランティアなど64歳以下の者を除いた参加者640名のアンケートについて解析を行った。統計ソフトはSASを使用し、危険率5%未満を統計学的に有意とした。

倫理的配慮：アンケートは無記名であり、同意はアンケートの提出をもってインフォームドコンセントが得られたとした。本研究は聖マリア学院大学の研究倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

年齢区分では、前期高齢者が273名、後期高齢者339名だった。性別は男性139名、女性466名であり、女性が大半を占めていた。表に示すように、後期高齢者(75歳以上)(65.2% vs. 57.1%, $p=0.04$)、主観的健康状態が「悪いほう」と答えた者(65.3% vs. 51.3%, p

<0.01)、慢性疾患のある者(67.4% vs. 56.6%, $p<0.01$)、インフルエンザに罹る可能性が高いと思う者(70.4% vs. 48.0%, $p<0.01$)、インフルエンザに罹ったときのつらい経験のある者(74.3% vs. 60.3%, $p=0.02$)、ワクチンを有効と思う者(72.8% vs. 52.1%, $p<0.01$)で昨シーズンのワクチン接種率が高かった。性別では男性は女性に比べワクチン接種率は低い傾向を示したが、統計学的には有意差を認めなかった(55.4% vs. 63.7%, $p=0.07$)。一方、インフルエンザに罹ったとき重症化すると思う者と思わないものではワクチン接種率に差を認めなかった(63.6% vs. 57.6%, $p=0.16$)。

表には示していないが、男女別々に慢性疾患の有無でワクチン接種率を比較してみると、男性では慢性疾患の有無でワクチン接種率に差を認めなかった(56.7% vs. 53.8%, $p=0.74$)が、女性では慢性疾患がある者のほうがない者よりもワクチン接種率が高かった(70.2% vs. 57.8%, $p<0.01$)。前期高齢者と後期高齢者に分けての検討では、前期高齢者では慢性疾患の有無でワクチン接種率に差を認めなかった(61.5% vs. 54.1%, $p=0.23$)が、後期高齢者では慢性疾患がある者のほうがない者よりもワクチン接種率が高かった(71.7% vs. 58.7%, $p<0.01$)。一方、慢性疾患の有無で別々に主観的健康状態とワクチン接種率の関係を見てみると、主観的健康状態が「良いほう」と答えた者と「悪いほう」と答えた者でワクチン接種率の差を認めなかった(60.0% vs. 68.8%, $p=0.30$)が、慢性疾患がない者では主観的健康状態が「良いほう」と答えた者は悪いほう」と答えた者よりもワクチン接種率は高かった(48.3% vs. 61.3%, $p=0.03$)。

D. 考察

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)は毎年、インフルエンザの予防と対策に関する勧告を示し、以下の対象者については毎年ワクチン接種を受けるように勧告している⁷⁾。①慢性の呼吸器疾患、循環器疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、代謝性疾患を有する成人及び小児、②6か月～4歳児、③50歳以上の者、④何らかの神経・筋症状を呈し基礎疾患を有し、そのため呼吸障害をきたし、気道分泌物を喀出できなくなる恐れがある、あるいは誤嚥性肺炎を起こす恐れがある、成人及び小児、等である。今回の調査対象者は講演会参加者であり、一般住民よりも高いと考えられるが、それでも男性55.4%、女性63.7%であり、高齢者に対するワクチン

接種率は低いと考えられた。

高齢者に対するインフルエンザワクチン接種には公費補助が行われているが、前期高齢者(57.1%)、主観的健康状態が「良いほう」と答えた者(51.3%)、慢性疾患のない者(56.6%)、インフルエンザに罹る可能性が低いと思う者(48.0%)、インフルエンザに罹ったときのつらい経験のない者(60.3%)、ワクチンを有効と思わない者(52.1%)ではワクチン接種率が低かった。金銭的補助だけではなく、ワクチン接種の目的、意義、有効性についての啓発がまだまだ不十分であると考えられた。

Szucsら⁸⁾の英国、ドイツ、イタリア、フランス、スペインの5ヶ国調査において、ワクチン接種を受けた高齢者があげたワクチン接種の理由の1位は「家庭医がワクチン接種を勧めた(65.2%)」であった。結果には示していなかったが、今回の対象の中にも自由記述の欄に「主治医に勧められるので毎年ワクチンを打っている」との記述が散見された。ワクチン接種率向上のためには、かかりつけ医などによって、ワクチン接種の必要性について認識を促すことが必要であろう。また、慢性疾患がなく、自身の健康状態を良好と認識している者に対しては、我々が行ってきたような講演会や市の保健師などを通じて啓発していく必要があると考えられた。

E. 結論

高齢者はインフルエンザのハイリスクグループであり⁷⁾、地域在住高齢者のインフルエンザワクチン接種率(男性55.4%、女性63.7%)は十分に高いとは言えない。ワクチンの公費補助だけではなく、かかりつけ医などによってワクチン接種の必要性について認識を促すことやワクチン接種の意義・有効性に関する啓発運動を行うことにより、接種率100%を目標に更なる接種率の向上に努める必要がある。

文献

- 1) 小田切孝人：インフルエンザの流行学、インフルエンザとかぜ症候群、改定2版(加地正郎編)。南山堂、東京、131-140、2003。
- 2) 廣田良夫：インフルエンザ対策と疫学研究、インフルエンザとかぜ症候群、改定2版(加地正郎編)。南山堂、東京、2003; 141-189。
- 3) 廣田良夫：インフルエンザ対策の国際動向、日本公衛誌 43: 946-953, 1996。

- 4) 廣田良夫：インフルエンザ対策と疫学研究、インフルエンザとかぜ症候群(加地正郎編)。南山堂、東京、139-184, 1997。
- 5) 菅谷憲夫：学童集団接種の再評価、インフルエンザ 3: 209-214, 2002。
- 6) 出口安裕：インフルエンザワクチン接種の実際、臨床と研究 79; 2112-2112, 2002。
- 7) 廣田良夫、葛西 健監訳：米国疾病管理センター(CDC)、2009年版米国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。日本公衆衛生協会、東京、2009。
- 8) Szucs,T.D.et al.：Influenza vaccination coverage in five European countries, a population-based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. *Vaccine*, 23 : 5055-5063, 2005。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鷺尾昌一：インフルエンザワクチンの有効性は？インフルエンザワクチンの有効性と安全性について教えてください。肥満と糖尿病 8(9):559-560, 2009。
- 2) 鷺尾昌一、今村桃子、井手三郎、山崎律美、世良暢之、武富正彦:施設入所高齢者に対する肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチン併用の効果。臨床と研究 86 : 637-640, 2009。
- 3) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、福島若葉、大藤さとこ編訳。2009年版米国疾病管理センター(CDC) 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。廣田良夫、葛西 健監修。日本公衆衛生協会、東京、2009。

2. 学会発表

- 1) 鷺尾昌一、豊島泰子、春口好介、大坪昌喜、井手三郎：精神科病院の医療職におけるインフルエンザワクチンに関する意識。第68回日本公衆衛生学会、奈良、2009.10.21-23。
- 2) 豊島泰子、鷺尾昌一、今村桃子、荒井由美子：訪問看護ステーション管理者のインフルエンザワクチンの意識調査。第68回日本公衆衛生学会、奈良、2009.10.21-23。

H. 知的財産所有権の出願・登録状況

特になし