

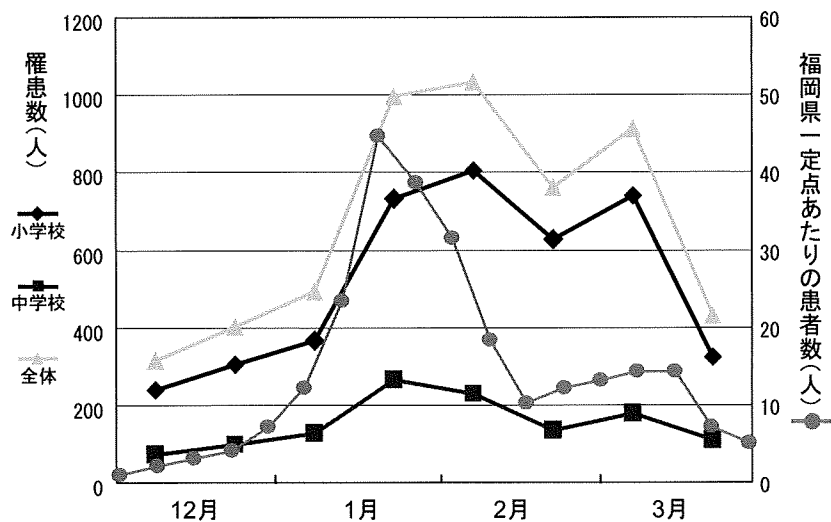
回答者数 (表1)

	小学校	中学校	合計
配布数 (人)	17,300	8,288	25,588
回答者数 (人)	13,346	5,513	18,859
%	77.1%	66.5%	73.7%

インフルエンザワクチン接種の有無 (表2)

	接種群			未接種群 (人)	無回答 (人)	合計 (人)	接種率 (%)
	1回 (人)	2回 (人)	不明 (人)				
小学校	1712	5098	66	6361	109	13346	51.5
中学校	1345	646	115	3317	90	5513	38.2
全体	3057	5744	181	9678	199	18859	47.6

インフルエンザおよび発熱を伴う上気道炎の罹患時期(図1)  
2008/2009シーズン



インフルエンザ、発熱を伴うかぜに罹患したか？（表3-1）

	はい	いいえ	無回答
小学校(13,346人)	5,527	7,413	406
中学校(5,513人)	1,774	3,458	281

医療機関を受診したか？（表3-2）

	はい	いいえ	無回答
小学校(5,527人)	5,287	236	4
中学校(1,774人)	1,600	167	7

インフルエンザと診断されたか？（表3-3）

	はい	いいえ	無回答
小学校(5,287人)	4,241	1,023	23
中学校(1,600人)	1,290	293	17

診断根拠は？（表3-4）

	診察のみ	迅速検査(+)	迅速検査(-)	無回答
小学校(4,241人)	268	2,994	412	568
中学校(1,290人)	64	832	141	243

## 重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性に関する調査（2008/09シーズン）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

共同研究者：前田 一洋（財団法人 阪大微生物病研究会 サーベイランスセンター）

### 研究要旨

北海道の入所施設において、重症心身障害者とその施設に勤務する保健医療従事者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子を検討した（2008/09シーズン、前向き cohort study）。代諾の得られた成人99人（男性50人、女性49人、平均年齢38.7歳）、保健医療従事者173人（男性55人、女性118人、平均年齢40.7歳）についてワクチン接種前後の血清を採取した。感染防御の指標となる赤血球凝集抑制（HI）試験でHI価1：40以上の抗体保有割合は、A/H1N1については接種前で重症心身障害者の89%、保健医療従事者の93%、A/H3N2についてはそれぞれ19%、25%、B型については28%、72%であり、両群ともにワクチン接種後いずれのワクチン株についてもHI価は増加し、A/H1N1はそれぞれ95%、98%、A/H3N2は61%、83%、B型は81%、91%となった。接種後に防御レベルに達する者の割合はA/H3N2型とB型では重症心身障害者で有意に低く、オッズ比はそれぞれ0.32（0.18–0.57）、0.40（0.19–0.83）であり、接種前のHI価のレベルで調整しても有意差は検出された。また、すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであるオッズ比は0.36（0.22–0.61）であり、すべてのワクチン株に対し接種前に防御レベルのHI価を有するかを調整しても有意であった。対象者の属性、性、ワクチン接種前の血清アルブミン、AST、ALT、HDL-コレステロール値は疫原性と有意な関連が認められたが、属性、性を調整すると関連は認められなかった。

重症心身障害者においてもインフルエンザワクチンにより防御レベルのHI価を十分達成できるが、保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低く、免疫原性が低下している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

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

できていない可能性や、呼吸器障害や消化器・栄養障害、過去の肺炎の既往などについては検討できていない可能性がある。

我々は、これまでに重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子を検討するために、2006/07、2007/08インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において前向きコーホート研究を実施し、重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種によりHI価の上昇が見られたが、保健医療従事者に比べるとその割合は有意に低く、免疫原性が低下していることを報告した。しかし、重症度や年齢が免疫原性に影響を及ぼす可能性については明らかにできなかった。そこで、2008/09シーズンも引き続き重症心身障害児・者におけるインフルエンザワク

チンによる免疫原性について保健医療施設従事者と比較・評価し、その修飾因子を検討することを目的に前向き調査を行った。

## B. 研究方法

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

### (倫理的配慮)

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

## C. 結果

重症心身障害児・者117人の保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書用いて研究目的、協力の諸条件を説明したところ、101人より研究参加の代諾を得た。保健医療施設従事者173人については説明文書用いて研究目的、協力の諸条件を説明し研究参加の同意を得た。重症心身障害者99人と施設従事者の158人が1回、重症心身障害児2人が2回接種した。接

種後に重篤な副反応を示すものはいなかった。なお、保健医療従事者との比較検討は小児を除いた99人の成人のデータを用いて行った。

### 1. 免疫原性について

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

ワクチン接種前後の防御レベルのHI価を有する者の割合を表1示した。接種前から防御レベルのHI価を有する者の割合は、A/プリズベン/59/2007(H1N1)が最も高く重症心身障害者の88.9%、保健医療施設従事者92.5%が防御レベルを有していた。一方、接種前に防御レベルを有する者の割合が最も低かったのはA/ウルクアイ/716/2007(H3N2)でありそれぞれ19.2%、24.9%であった。ワクチン接種によりいずれのワクチン株についてもさらなるHI価の上昇が見られた。

保健医療従事者と比較して重症心身障害者がワクチン接種前に防御レベルのHI価を有するオッズ比を表2に示した。いずれのワクチン株についても重症心身障害者は保健医療施設従事者に比べてワクチン接種前に防御レベルのHI価を有する割合が低い傾向があったが、いずれも統計学的に有意な差ではなかった。すべてのワクチン株について防御レベル以上のHI価を有する者の割合についても同様に、重症心身障害者で防御レベルを有する割合が低い傾向があったが有意な差ではなかった。

保健医療従事者と比較して重症心身障害者がワクチン接種後に防御レベルを有するオッズ比を表3に示した。重症心身障害者は保健医療施設従事者に比べ接種後に防御レベルに達する者の割合がいずれのワクチン株においても低く、特にA/プリズベン/59/2007、B/フロリダ/4/2006では有意に低くオッズ比はそれぞれ0.32(0.18-0.57)、0.40(0.19-0.83)であり、接種前のHI価のレベルで調整しても有意であった。すべてのワクチン株に対し接種後のHI価が防御レベルであるオッズ比は0.36(0.22-0.61)であり、すべてのワクチン株に対し接種前に防御レベルのHI価を有するかを調整しても有意であった。

### 2. 免疫原性とワクチン接種前の血清生化学的特性との関連について

重症心身障害者および保健医療従事者のワクチン接種前の血液生化学的特性を表4に示した。障害者は

保健医療従事者に比べて、女性の割合が低く、総蛋白、アルブミン、HDLコレステロール、血中尿素窒素、クレアチニン、鉄の値が有意に低く、ALTと $\gamma$ GTPが有意に高かった。

ワクチン接種後にすべてのワクチン株に対し防御レベルのHI抗体価を有するもの(Intact)と有さないもの、つまりいずれか一つでも防御レベル未満であり免疫原性が低下していると考えられるもの(Diminished)について、ワクチン接種前の血液生化学の平均値を比較した(表5)。Diminished群では障害者、女性の割合が有意に高く、アルブミンとHDLコレステロールが有意に低く、AST、ALTが有意に高かったが、属性と性を調整すると有意差は検出されなかった(表6)。

障害者と保健医療従事者それぞれについて、ワクチン接種後にすべてのワクチン株に対し防御レベルのHI抗体価を有するものと有さないもの、ワクチン接種前の血液生化学結果の平均値を比較した(表7)。障害者においてDiminished群では女性の割合が低く、総蛋白、ALT、クレアチニンが有意に高かったが、これらは性を調整すると有意差は検出されなかった(表8)。

#### D. 考察

何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患を有するものでは呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れや、嚥下性肺炎を起こす可能性があることから、合併症のリスクが高いということで、予防接種諮問委員会によるインフルエンザワクチン接種の勧告が出されており<sup>3)</sup>、重症心身障害児・者もこれにあてはまると考えられる。一般に健常成人に比べて高齢者やハイリスク者ではワクチン接種後に防御レベルを達成できるものの割合が低いことが報告されている<sup>4)</sup>。今回の調査でも重症心身障害者においてもインフルエンザワクチン接種により防御レベルのHI価を獲得できることが示されたが、保健医療施設従事者に比べワクチン接種後に防御レベルを有する者の割合は有意に低く、免疫原性が低下している事が示唆された。

2008/09シーズンは、ワクチン株はいずれも変更となっている。IASRによると前シーズンのワクチン株であるA/ソロモン諸島/3/2006株ワクチン接種後のヒト血清抗体のA/プリズベン/59/2007類似株に対する交差反応性は高くなかったと報告されている<sup>5)</sup>。しかし、毎年ワクチン接種している本調査集団では、障害者の89%、保健医療従事者の93%がワクチン接

種前からA/プリズベン/59/2007株に対する防御レベルの抗体価を有しており、IASRの報告と結果を異にしていた。一方、A/ウルグアイ/10/2007に関しては、抗原的にも遺伝子的にも類似株であるA/プリズベン/10/2007類似株に対する、前シーズンのワクチン株であるA/広島/52/205株に対するワクチン接種後の抗体の交差反応性は低いと報告されていたとおり<sup>5)</sup>、本調査集団においてもワクチン接種前にA/ウルグアイ/10/2007に対して防御レベルの抗体価を有していたのは障害者の19%、保健医療従事者の25%と低かった。B/フロリダ/4/2006に関しては、3シーズン前のワクチン株B/上海/361/2002で得られた抗体は交差反応性が低いと報告されていた<sup>5)</sup>。本調査集団では、B/フロリダ/4/2006に防御レベルの抗体価を有していたのは障害者の16%と低かったが、保健医療従事者では72%と低くはなかった。国内の抗体保有調査と違いが生じるのは、調査地域の違いによってワクチンの接種状況や流行状況、対象者の特性などが異なることが影響していると考えられる。

今回、血清生化学的特性について検討したところ、保健医療従事者に比べて障害者ではアルブミン、HDLコレステロールが低いことやAST、ALTが高いことが免疫原性の低下の一因として考えられたがいずれも性を調整すると有意差は検出できなかった。また、障害者、保健医療従事者それぞれについて免疫原性の低下の要因を検討したが、いずれも明らかな関連は見られなかった。

#### E. 結論

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子について検討することを目的に、2008/09インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において調査を実施した。重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種によりHI価の上昇が見られるが、保健施設従事者と比較すると免疫原性が低下している事が示唆された。しかし、その違いに影響を及ぼす要因については明らかにすることができなかった。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 参考文献

- 1) Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, Tanaka Y, Hayakawa H, Sato M, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006;24(19):4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, Iizawa M, Kinoshita S, Tanaka Y, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007;25(23):4521-4.
- 3) Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007;56(RR-6):1-54.
- 4) Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005;23(12):1457-63.
- 5) 小田切孝人、田代真人. 平成20年度(2008/09シーズン) インフルエンザワクチン株の選定経過. *IASR*.2008.29.307-309.

表 1. HI 価防御レベル (HI $\geq$  40) の割合 (2008/09 シーズン)

	重症心身障害者 (N=99)		施設従事者 (N=173)	
	接種前	接種後	接種前	接種後
A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	88 (88.9)	94 (95.0)	160 (92.5)	170 (98.3)
A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	19 (19.2)	60 (60.6)	43 (24.9)	143 (82.7)
B/フロリダ/4/2006	48 (27.8)	80 (80.8)	125 (72.3)	158 (91.3)
すべてのワクチン株	16 (16.2)	51 (28.3)	37 (21.4)	129 (74.6)

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

	HI $\geq$ 40		粗オッズ比 (95%CI)
	身障害者	施設従事者	
A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	88	160	0.65 (0.28-1.51)
A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	19	43	0.72 (0.39-1.32)
B/フロリダ/4/2006	48	125	0.73 (0.43-1.25)
すべてのワクチン株	16	37	0.71 (0.37-1.35)

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

	HI $\geq$ 40		粗オッズ比 (95%CI)	調整*オッズ比 (95%CI)
	身障害者	施設従事者		
A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)	94	170	0.33 (0.08-1.42)	0.38 (0.08-1.76)
A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	60	143	0.32 (0.18-0.57)	0.32 (0.17-0.57)
B/フロリダ/4/2006	80	158	0.40 (0.19-0.83)	0.37 (0.15-0.90)
すべてのワクチン株	51	129	0.36 (0.22-0.61)	0.35 (0.20-0.62)

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

表 4 重症心身障害者および保健医療従事者の接種前の特性

	重症心身障害者 (N=99)		施設従事者 (N=173)		P 値*
	平均	(標準偏差)	平均	(標準偏差)	
性 (女性; n, %)	49	(49.5%)	118	(68.2)	0.002**
年齢	38.7	(12.8)	40.7	(10.9)	0.22
総蛋白 (g/dl)	7.0	(0.5)	7.2	(0.4)	0.0001
アルブミン(g/dl)	3.8	(0.4)	4.3	(0.3)	<0.0001
AST (IU/l)	24.1	(11.1)	22.9	(15.2)	0.11
ALT (IU/l)	24.1	(16.2)	21.5	(20.5)	0.02
γGTP (IU/l)	72.1	(79.1)	31.6	(37.8)	<0.0001
ALP (IU/l)	313.6	(120.8)	206.8	(67.6)	<0.0001
総コレステロール(mg/dl)	173.4	(35.3)	198.1	(30.5)	<0.0001
HDL コレステロール(mg/dl)	86.4	(42.1)	92.2	(53.4)	0.0002
LDL コレステロール(mg/dl)	108.5	(32.6)	63.8	(14.3)	<0.0001
中性脂肪	86.4	(42.1)	92.2	(53.4)	0.70
BUN (mg/dl)	11.8	(3.2)	12.6	(3.1)	0.02
CRE (mg/dl)	0.5	(0.2)	0.7	(0.1)	<0.0001
鉄	74.7	(29.0)	103.5	(44.7)	<0.0001

\* Mann-Whitney U-test. \*\* Chi-square test.



表5 ワクチン接種後の免疫原性と接種前の特性の関連

	Intact (n=180)		Diminished (n=92)		P 値*
	平均	(標準偏差)	平均	(標準偏差)	
属性 (障害者; n, %)	51	(28.3)	48	(52.2)	0.0001**
性 (女性; n, %)	123	(68.3)	44	(47.8)	0.001**
年齢	39.3	(11.6)	41.2	(11.6)	0.12
総蛋白 (g/dl)	7.1	(0.4)	7.1	(0.4)	0.37
アルブミン(g/dl)	4.2	(0.4)	4.0	(0.4)	0.003
AST (IU/l)	22.8	(15.0)	24.3	(11.0)	0.013
ALT (IU/l)	20.9	(18.2)	25.4	(20.3)	0.025
γGTP (IU/l)	43.0	(57.6)	52.9	(63.1)	0.07
ALP (IU/l)	23.8.8	(91.9)	259.2	(124.0)	0.20
総コレステロール(mg/dl)	190.4	(32.2)	186.5	(38.4)	0.18
HDL コレステロール(mg/dl)	62.4	(13.8)	59.1	(14.2)	0.04
LDL コレステロール(mg/dl)	119.5	(31.4)	118.2	(36.7)	0.24
中性脂肪	87.7	(47.3)	94.8	(53.8)	0.08
BUN (mg/dl)	12.5	(3.2)	12.0	(3.1)	0.08
CRE (mg/dl)	0.7	(0.2)	0.6	(0.2)	0.28
鉄	95.4	(43.9)	88.3	(37.7)	0.11

Intact response: すべての株に対し接種後に防御レベル (HI $\geq$  40) となる

Diminished response: いずれかの株に対し接種後に防御レベルとならない

\* Mann-Whitney U-test.

\*\* Chi-square test.

表6 ワクチン接種後の免疫原性と接種前の特性の関連 (多変量解析)

	Intact (n=51)		Diminished (n=48)		P 値*
	調整平均** (標準偏差)		調整平均** (標準偏差)		
アルブミン(g/dl)	4.1	(0.02)	4.1	(0.03)	0.38
AST (IU/l)	23.2	(1.0)	23.6	(1.5)	0.81
ALT (IU/l)	21.6	(1.4)	24.1	(2.0)	0.32
HDL コレステロール(mg/dl)	61.4	(1.0)	61.1	(1.4)	0.85

\*共分散分析.

\*\* 属性、性を調整

表7 属性別にみたワクチン接種後の免疫原性と接種前の特性の関連

	重症心身障害者			保健医療従事者		
	Intact n=51	Diminished n=48	P 値	Intact n=129	Diminished n=44	P 値*
性 (女性; n, %)	35 (68.3)	14 (29.2)	<0.001 **	88 (68.2)	30 (68.2)	0.99**
年齢	37.2 (13.0)	40.4 (12.4)	0.13	40.2 (10.9)	42.2 (10.6)	0.17
総蛋白 (g/dl)	6.9 (0.5)	7.1 (0.5)	0.04	7.2 (0.4)	7.2 (0.4)	0.24
アルブミン (g/dl)	3.8 (0.4)	3.8 (0.4)	0.24	4.3 (0.3)	4.3 (0.2)	0.13
AST (IU/l)	22.9 (10.2)	25.3 (11.9)	0.06	22.8 (16.6)	23.3 (9.9)	0.19
ALT (IU/l)	21.4 (12.4)	27.0 (19.1)	0.05	20.7 (20.1)	23.7 (21.7)	0.35
γ GTP (IU/l)	74.1 (81.9)	70.0 (76.9)	0.49	30.7 (38.6)	34.1 (35.7)	0.46
ALP (IU/l)	304.1 (105.0)	323.6 (136.0)	0.27	212.9 (71.6)	189.0 (50.9)	0.03
総コレステロール (mg/dl)	174.4 (34.8)	172.3 (36.0)	0.47	196.7 (28.9)	202.1 (35.0)	0.31
HDL コレステロール (mg/dl)	58.6 (11.9)	84.4 (39.2)	0.09	63.9 (14.3)	63.3 (14.4)	0.40
LDL コレステロール (mg/dl)	108.1 (33.0)	108.1 (32.4)	0.38	124.0 (29.6)	128.3 (38.7)	0.46
中性脂肪	88.3 (44.9)	84.4 (39.2)	0.37	87.4 (48.4)	106.3 (64.7)	0.02
BUN (mg/dl)	11.4 (3.1)	12.2 (3.2)	0.17	12.9 (3.1)	11.9 (3.0)	0.02
CRE (mg/dl)	0.46 (0.14)	0.53 (0.17)	0.004	0.70 (0.14)	0.71 (0.12)	0.25
鉄	74.6 (31.3)	74.9 (26.7)	0.45	103.7 (45.6)	103.0 (42.4)	0.48

Intact response: すべての株に対し接種後に防御レベル (HI ≥ 40) となる

Diminished response: いずれかの株に対し接種後に防御レベルとならない

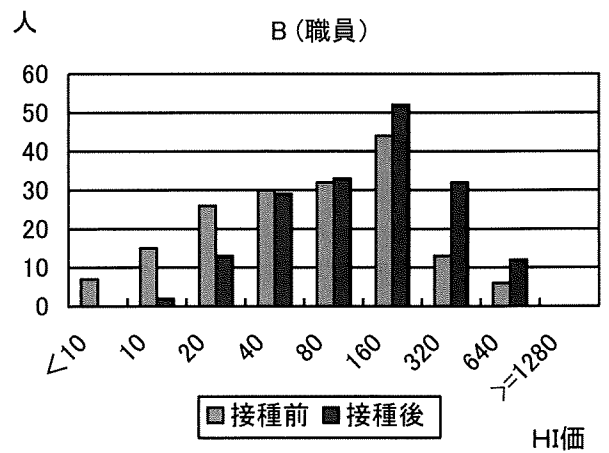
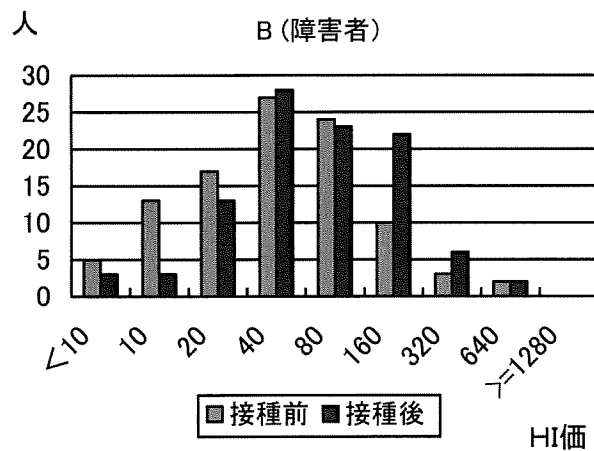
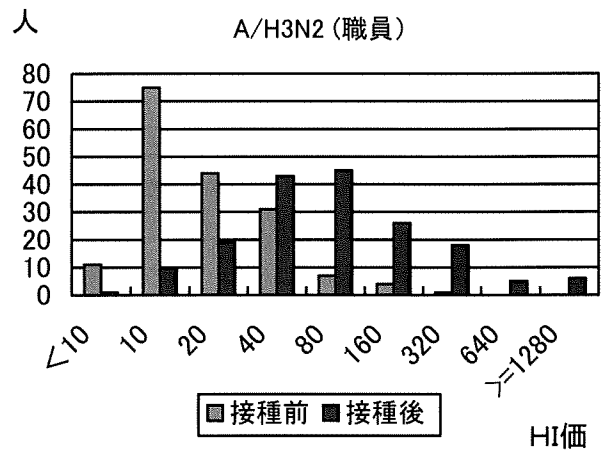
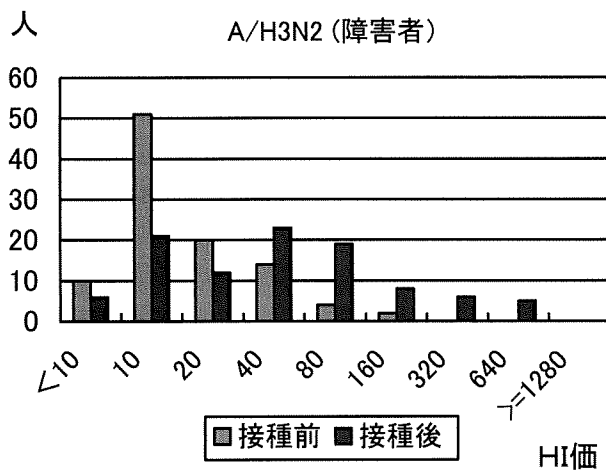
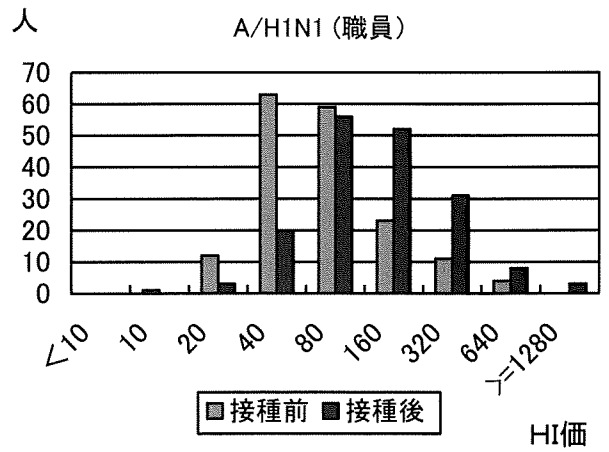
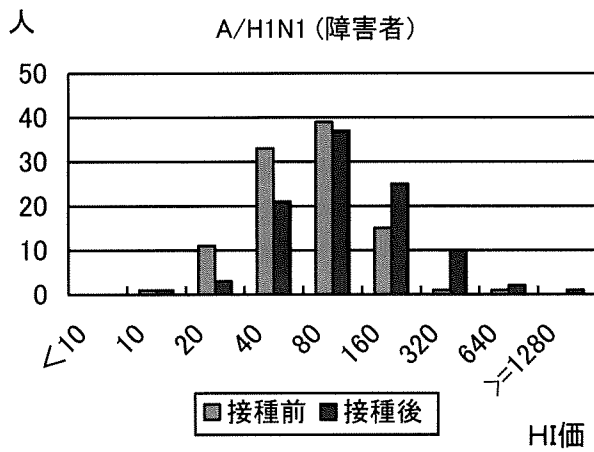
\* Mann-Whitney U-test. \*\* Chi-square test.

表8 障害者のワクチン接種後の免疫原性と接種前の特性の関連 (多変量解析)

	すべての株に防御レベル n=180	いずれか一つでも防御レ ベル未満 n=92	P 値*
	調整平均** (標準偏差)	調整平均** (標準偏差)	
総蛋白 (g/dl)	6.9 (0.08)	7.0 (0.08)	0.29
ALT (IU/l)	22.9 (2.3)	25.4 (2.4)	0.46
CRE (mg/dl)	0.48 (0.02)	0.51 (0.02)	0.38

\*共分散分析. \*\*性を調整

図1 ワクチン接種前後のHI 価の分布



## 茨城県土浦市の4小学校における インフルエンザワクチン有効率についての研究2008/09シーズン

研究協力者：山口 真也（（独）国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児科）  
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）

### 研究要旨

2006/07シーズンから行っている土浦市の4つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2008/09シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2551）。プライマリアウトカムは迅速検査陽性インフルエンザ（総インフルエンザ）、セカンダリアウトカムは同AまたはB型インフルエンザとした。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4校全体の同シーズンのインフルエンザ罹患率は、A型が8.8%、B型が15.6%であった。A型及びB型インフルエンザそれぞれについてワクチン有効率を検討したところ、A型について40%（95%CI: 8～61%）、B型について-38%（95%CI: -99～5%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型発症のリスクは0.78倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。昨年度ワクチン接種歴のある児童は、今年度のA型罹患のリスクが2.09倍となり有意な結果であったが、B型発症に対してはこのような関連は認められなかった。抗インフルエンザ薬による発熱期間短縮効果はタミフルでは認められず、リレンザではA型・B型とも有意な短縮を認めた。インフルエンザに罹患した群の中で、A型・B型ともワクチン接種者と非接種者の間で発熱期間に有意な差を認めなかった。本調査法は、教育機関の協力を得ることによって、低コストでありながら信頼性の高いインフルエンザワクチン有効率算出を可能にした優れた研究デザインである。

### A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ等の抗ウイルス薬の導入、老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われる異常行動、H5N1鳥高病原性インフルエンザの世界的流行、新型インフルエンザの脅威などの話題がしばしばマスコミでも取り上げられている。世界的にはインフルエンザ対策の根幹は抗インフルエンザ薬ではなく、ワクチン接種であるとされているが、日常臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児を多く認めるため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家が多く存在する。しかし、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチン

を接種していたからといって、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人達は病院に来ないからである。したがって、ワクチンの有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な暴露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要がある。そのため我々は、平成16年度に土浦市立大岩田小学校、17年度に同校及び土浦市立第二小学校、18・19年度はさらに土浦市立土浦小学校および都和小学校を加えた4校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行い、平成18年度の調査ではインフルエンザA型に対するワクチンの有効率は53%、平成19年度はA型に対して68%という統計学的に有意な結果を得た。インフルエンザの流行株は毎年変異し、流行の程度も毎年異なるため、

同様の調査を継続して行うことは重要である。そのため、昨年度と同じ小学校4校を対象として、同様の調査を20年度も繰り返して施行した。

## B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成20年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート(調査票A)は平成21年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、平成20年10月から12月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。平成21年1月から3月のインフルエンザ罹患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート(調査票B)を保護者に記入してもらい回収した。この調査票Bでは、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル内服の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が1回だけの児童はワクチン接種群に入れて検討した。プライマリアウトカムは迅速抗原検査陽性のインフルエンザ(総インフルエンザ)とし、セカンダリアウトカムをA型もしくはB型インフルエンザとした。A香港あるいはAソ連の分類は行わなかった。得られた結果はSTATA version 9を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

## C. 研究結果

### 1. 対象

土浦市の4小学校(第二小・大岩田小・土浦小・都和小)の平成20年度1年生から6年生までの児童に基礎調査用アンケートAを配布し回収した。対象は合計で2601人、回答は2551名からあり、回収率は全体で98.1%、学校別回収率はそれぞれ99.4%、100%、99.9%、92.0%であった。各校の学年別人数構成を表1に示す。

### 2. ワクチン接種

平成20年10月1日から12月31日までに1回以上イン

フルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体で1474名(平均接種率57.9%、昨年度は55.6%、一昨年度は44.8%)であった。各校毎のワクチン接種回数の分布を表2に示す。1回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、59.1%、56.3%、57.9%、58.2%(昨年度はそれぞれ55.6%、54.0%、59.4%、52.1%)であった。学校間の接種回数の差についてKruskal-Wallis検定を行ったところ、有意な差を認めなかった( $P=0.7695$ )。4校全体で低学年(1-3年生)と高学年(4-6年生)の間の接種率の差について比較したところ、低学年は62.4%、高学年は53.2%と有意差を認めた( $\text{Chi-square } 21.9, P=0.000$ )。

### 3. インフルエンザ罹患

各校の保健当局に報告されたインフルエンザ罹患児童の総数(A及びB型の計)は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ、146名・313名・128名・79名であった。質問票Bの回収数はそれぞれ、140枚(95.9%)・282枚(90.0%)・128枚(100%)・53枚(67.1%)であった。出席番号記載の不備により質問票AとBの照合ができなかった事例が大岩田小で1名、土浦小で1名存在した。各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表3に示す。4校全体でA型に罹患したのは228名(罹患率8.8%)、B型罹患者は394名(罹患率15.6%)であった。1名は1シーズンに2回A型に罹患したと回答した。A型とB型に一回ずつ罹患したのは48名であった。発熱時に医療機関を受診しインフルエンザと診断されたが、迅速検査を行わなかったため型が不明の者(臨床診断Flu)は4校全体で29名(1.1%)であった。以後の解析はこの29名を分子・分母から除いて行った。

### 4. 流行曲線

各校の型別インフルエンザ流行曲線を図1・2に示す。A型インフルエンザは、各校とも第4～5週に流行のピークを認め、第7週以降は収束した。一方、B型インフルエンザは大岩田小と都和小では第5週、第二小と土浦小では第9週から流行を認めた。この流行は各校とも第13週の調査終了時点にはほぼ収束した。A型・B型とも、大岩田小で大規模な流行を認めた。本調査は第13週の3学期終業式をもって終了とした。

### 5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表4に示す。接種群は有意に年齢(学年)が低く、兄弟数が少なく、

また昨年度ワクチン接種歴が高かった。また、昨年度A型罹患率は、接種群に有意に少なかった。

#### 6. ワクチン有効率

4校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別罹患率を表5に示す。ワクチン非接種者のA型罹患率は8.6%であったのに対し、1回接種者の罹患率は8.1%、2回接種者は9.6%であった。同様に、非接種者のB型罹患率は12.9%であったのに対し、1回接種者は14.7%、2回接種者は18.0%であった。有効率の単変量解析はロジスティック回帰分析モデルにワクチン接種の有無だけを変数として投入し、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表6)。多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.60と有意であり、ワクチン有効率は40%(95%CI:8~61%)と計算された。B型発症に対しては、単変量解析ではワクチン接種のオッズ比は1.44と発症に対して有意に促進的であったが、多変量解析ではオッズ比1.38となり、有効率 -38%(95%CI:-99~5%)と、有意な結果ではなかった。

#### 7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表7に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.87倍、B型発症のリスクは0.78倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。昨年度ワクチン接種歴のある児童は、今年度のA型罹患のリスクが2.09倍となり、有意な結果であった。B型発症に対してはこのような関連は認められなかった。前年度のA型罹患・B型罹患と今年度の発症には有意な相関は認められなかった。

#### 8. 発熱期間

型別の発熱期間の分布を図3・図4に示す。発熱期間の平均はA型で2.98日(標準偏差1.75日)、B型で3.32日(標準偏差1.62日)であった。

#### 9. 抗インフルエンザ薬

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表8に示す。昨年度はタミフルが43.3%、リレンザが23.7%であったが、今年度は処方の割合が逆転した。

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の

処方による平均発熱日数の比較を表9に示す。タミフル群、リレンザ群、処方なし群の発熱期間の差はA型、B型ともoneway ANOVA解析で有意であった(A型:P=0.031、B型:P=0.016)。多重比較では、A型、B型ともリレンザ投与群と処方なし群の間でのみ有意差を認めた(A型リレンザvsなし:P=0.043、B型リレンザvsなし:P=0.025)。

#### 10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による発熱期間を表10に示す。A型、B型とも発熱期間に有意差を認めなかった(A型:P=0.311、B型:P=0.223)。

### D. 考察

本調査の対象校が現在の4校となって、今年は3年目となった。毎年同じフィールドで同じ調査を行うことにより、年ごとの流行の変化が明らかとなるのは、本調査の大きな利点である。しかし同時に、このような調査を繰り返し行うことで、対象校の保護者が通常とは異なる受診行動をとるようになり、結果にバイアスがかかってくる可能性も存在する。例えば、ワクチン接種者がインフルエンザに罹患した場合はごく軽度の発熱で終わることがあるが、通常では病院にも行かずインフルエンザと診断されないこのような児童も、本調査ゆえに病院で迅速検査を受け、インフルエンザと診断されることとなる。この場合、ワクチン接種群の罹患率は高い方向にバイアスがかかるため、ワクチン有効率は低く見積もられることになる。本調査の結果の解釈には、このようなバイアスの可能性を念頭におく必要がある。

原則として本調査ではインフルエンザを発症した児童は全員欠席報告書と共に質問票Bを提出することになっているが、提出率が100%であるかどうかの確認のために、今年は調査終了時点で学校に報告されたインフルエンザの総数を各校から情報提供してもらうことにした。その結果、発症者の個人名や出席番号は個人情報保護のために明らかにされないが、質問票Bの回収率が第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に95.9%・90.0%・100%・67.1%であることが判明した。この回収率が100%でないということは、インフルエンザ罹患者が間違っ非罹患者に誤分類されているということを意味している。この誤分類がnon-differentialなものであれば、ワクチン有効率の算定は希釈効果により低い方向にずれるだけであるが、

もしdifferentialなものであると、いずれの方向にもバイアスがかかり得ることとなる。例えば、罹患者の中で保護者が学校からの書類をなくしたり、提出し忘れたりするような家庭では、シーズン前に子供をワクチン接種に連れて行かない傾向が強いかもしれない。この場合、質問票Bを提出しなかった罹患児童の中にはワクチン非接種者が有意に多いことになり、ワクチン非接種群の罹患率は低くバイアスがかかり、ワクチン有効率も低い方向にバイアスされることになる。質問票Bの提出率は特に都和小で低かった(67.1%)。そのため、試験的に同校をサンプルから除外して同様の解析を行ったところ、有効率の差は3%以内であった(データ未掲載)。したがって、質問票Bの未提出が結果に大きなバイアスをかけている可能性は低いものと思われた。

平成18年度の本調査では、ワクチン有効率はA型に対して43% (95%CI: 6~65%)、B型に対しては4% (-37~34%)であり、平成19年度の調査では、A型に対して68% (53~79%)であった。今年度の有効率は、A型に対し40% (8~61%)、B型に対し-38% (-99~5%)という結果であった。毎年このように有効率が変わるのはインフルエンザウイルスが少しずつ変異し、ワクチン株と流行株の抗原性のずれが生じるためである。感染症情報センターによると、平成19年度はA(H1)ウイルスが主に流行したが、流行株とワクチン株の抗原性は近く<sup>1,2)</sup>、実際本調査でのワクチン有効率は68%と高いものであった。今年度は、A(H1)が約2分の1、A(H3)とBがほぼ4分の1ずつの流行であったが<sup>3)</sup>、国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンターによると、今年度の流行株はA(H1)がワクチン株とHI試験で2~3管のずれ、A(H3)ウイルスはほぼワクチン株と同等、B型ウイルスはシーズン後半に主流となったビクトリア系統株はワクチン株と4~5管のずれを認めたとのことであった<sup>4)</sup>。本調査で得られたA型に対し40%、B型に対し-38%という低い有効率は、このような流行株とワクチン株の抗原性のずれによって、かなりの部分を説明できるのではないかと思われる。

インフルエンザ発症の各リスク因子のオッズ比において、前年度ワクチン接種歴が今年度のA型発症と陽性の相関(OR=2.09, 95%CI: 1.34-3.26)を認めた(表9)、同様の結果は昨年度(OR=1.50)も一昨年度(OR=1.42)も有意に認められた。三年連続して同じ結果が出るということは、何らかの一貫した理由の

存在を示唆する。これがoriginal antigenic sin説<sup>5,6)</sup>で説明されるのかどうかは不明であるが、来年以降も同じ傾向が認められるのか大変に興味深い。

感染症情報センターによると、今年度に国内で分離されたA(H1)ウイルスの99.6%はタミフル耐性であった<sup>7)</sup>。このことはマスコミでも大きく報道され、臨床の現場でもタミフルよりリレンザの処方が増える原因となった(表8)。実際、発熱期間の比較では抗インフルエンザ薬非投与群とリレンザ投与群では有意差を認めたが(A型:3.46日vs 2.65日、B型:3.75日vs 3.17日)、非投与群とタミフル投与群の間では有意差を認めなかった(表9)。本調査の質問票は、発熱期間を「38度以上の発熱を認めた日」から「完全に平熱に戻った日」として、それぞれ何日という数字で回答するため、実際の発熱時間とは境界上の誤差があるが、それでもこのように現実を反映した結果が出るのは、サンプル数が大きいためであろう。

なお毎年行っている自由記載コメントでは、常に学校での集団接種希望がトップを占めている。これは共稼ぎのために子どもをワクチン接種のために医療機関に連れて行くことが難しいため、実費を払ってもよいから希望者にのみ学校で集団接種を、と希望する保護者が多いことを示している。本調査によりインフルエンザワクチンの有効性が実証されている以上、行政への財政負担はかからずに保護者の時間的負担なくワクチン接種を行う学校での集団接種は、政策オプションとして真剣に検討されるべきであると思われる。

## E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

## 引用文献

- 1) <http://idsc.nih.gov/jiasr/29/345/graph/df34511.gif>
- 2) <http://idsc.nih.gov/jiasr/29/345/dj3451.html>
- 3) <http://idsc.nih.gov/jidwr/douko/2009d/img14/chumoku05.gif>

- 4) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3501.html>
- 5) Gupta V, Earl DJ, Deem MW. Quantifying influenza vaccine efficacy and antigenic distance. *Vaccine*. 2006 May 1;24(18):3881-8
- 6) Deem MW, Lee HY. Sequence space localization in the immune system response to vaccination and disease. *Phys Rev Lett*. 2003 Aug 8;91(6):068101
- 7) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/rapid/pr3503.html>

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

平成21年6月21日 茨城県小児科学会地方会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



表1 各校学年別人数構成

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	97	104	125	100	99	102	627
大岩田小	102	127	81	106	96	99	611
土浦小	140	136	114	134	130	118	772
都和小	91	91	91	93	93	82	541
合計	430	458	411	433	418	401	2551

表2 各校毎ワクチン接種回数\*

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	256	49	321	626
%	40.9	7.8	51.3	100.0
大岩田小	267	43	300	610
%	43.8	7.1	49.2	100.0
土浦小	325	71	376	772
%	42.1	9.2	48.7	100.0
都和小	226	37	277	540
%	41.9	6.9	51.3	100.0
合計	1,074	200	1,274	2,548
%	42.2	7.9	50.0	100.0

\*ワクチン接種歴不明の3名を除く

表3 各校別インフルエンザ罹患状況

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	59(9.4)	51(8.4)	50(6.5)	19(3.5)	179(7.0)
B型1回	68(10.9)	190(31.1)	63(8.2)	25(4.6)	346(13.6)
A型2回	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.0)
A型・B型各1回	6(1.0)	37(6.1)	3(0.4)	2(0.4)	48(1.9)
臨床診断Flu	7(1.1)	5(0.8)	11(1.4)	6(1.1)	29(1.1)
非感染	487(77.7)	328(53.7)	645(83.6)	488(90.2)	1,948(76.4)
合計	627(100.0)	611(100.0)	772(100.0)	541(100.0)	2,551(100.0)

( )内は列パーセント

表4 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=1074)	接種群# (n=1474)	P-value		
学年					
1-2	322 (30.0)	564 (38.3)			
3-4	365 (34.0)	478 (32.4)			
5-6	387 (36.0)	432 (29.3)	<0.001	以下の不明者を除く	
性別*	男子	556 (51.9)	716 (48.6)	0.101	# ワクチン接種歴不明 3名
兄弟数\$ (mean, SD)	2.3 (0.90)	2.13 (0.68)	<0.001	* 性別不明 2名	
基礎疾患!	107 (10.1)	120 (8.3)	0.105	\$ 兄弟数不明 8名	
昨年度ワクチン接種+	171 (15.6)	1328 (90.4)	<0.001	! 基礎疾患不明 38名	
昨年度A型罹患¥	95 (9.8)	92 (6.8)	0.008	+ 昨年度ワクチン接種歴不明 7名	
昨年度B型罹患¥	29 (3.0)	28 (2.1)	0.154	¥昨年度罹患歴不明 212名	

( )内は列パーセントを示す

兄弟数の比較はMann-Whitney U test、他はPearsonカイ2乗検定による

表5 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ罹患率

	ワクチン接種回数			合計 (n=2520)
	0 (n=1061)	1 (n=198)	2 (n=1261)	
A型罹患	91 (8.6)	16 (8.1)	121 (9.6)	228 (9.1)
B型罹患	137 (12.9)	29 (14.7)	227 (18.0)	393 (15.6)

( )内はパーセント

ワクチン接種回数不明3名と臨床診断Flu 29名を除く

表6 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
A型Flu	1.10	0.84-1.46	0.482	0.60	0.39-0.92	0.020
B型Flu	1.44	1.15-1.80	0.002	1.38	0.95-1.99	0.088

表7 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

リスク因子	A型Flu			B型Flu		
	OR	95%CI	P-value	OR	95%CI	P-value
学年	0.87	0.80-0.95	0.001	0.78	0.73-0.84	0.000
性別 (ref=女子)	0.98	0.73-1.31	0.889	1.11	0.88-1.41	0.366
兄弟数	0.91	0.76-1.10	0.344	0.88	0.76-1.03	0.125
基礎疾患	0.66	0.42-1.04	0.071	0.69	0.47-1.00	0.055
昨年度ワクチン接種	2.09	1.34-3.26	0.001	1.05	0.73-1.52	0.787
昨年度A型罹患	0.69	0.38-1.28	0.242			
昨年度B型罹患				0.85	0.37-1.93	0.696
本年度ワクチン接種	0.60	0.39-0.92	0.020	1.38	0.95-1.99	0.088

表8 型別抗インフルエンザ薬処方状況

	A型		B型	
	n	%	n	%
タミフル	82	36.3	127	33.0
リレンザ	99	43.8	165	42.9
なし	42	18.6	93	24.2
不明	3	1.3	0	0.0
合計	226	100.0	385	100.0

表9 抗インフルエンザ薬処方による発熱日数の差

	A型発熱期間			B型発熱期間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	82	3.09	1.61	127	3.21	1.60
リレンザ	99	2.65	1.61	165	3.17	1.55
なし	42	3.46	2.13	93	3.75	1.71

表10 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱日数

	A型			B型		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
ワクチン接種群	138	2.88	1.76	244	3.25	1.64
ワクチン非接種群	85	3.13	1.73	124	3.47	1.57

図1 学校別インフルエンザ A 流行曲線

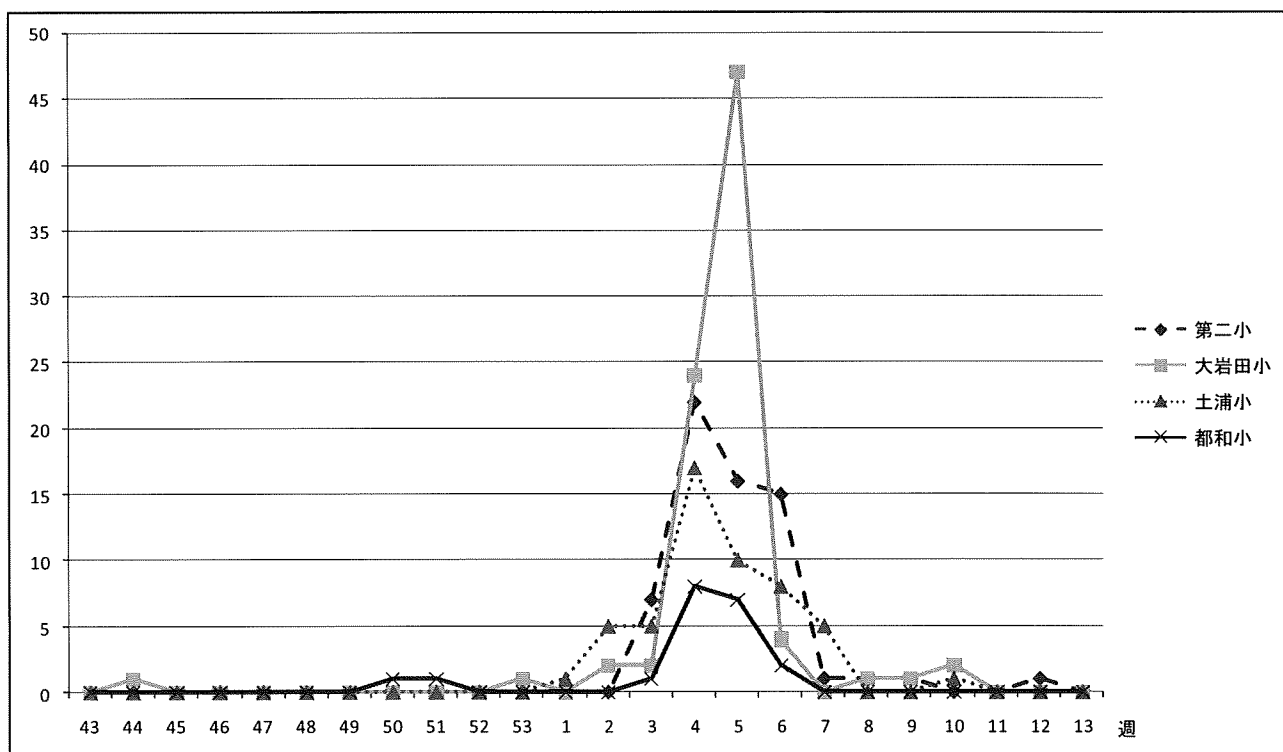


図2 学校別インフルエンザ B 流行曲線

