

ワクチン有効性に関する過去の研究では、妊娠後期にワクチン接種を受けた妊婦では、自身の有熱性呼吸器疾患が29%減少、乳児においても生後6か月間の有熱性呼吸器疾患が36%減少、検査確定インフルエンザが63%減少したという報告がある⁶⁾。新型ワクチンについても同様の結果が期待されるが、現在も発病調査を継続実施中であり、その結果を待ちたい。

E. 結論

妊婦における新型インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性・有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施している。新型ワクチンの1回接種による抗体応答は、いずれの妊娠時期においても良好であった。2回目接種による抗体価のさらなる上昇は認めなかった。季節性ワクチン接種から新型ワクチン接種までの期間が短い者では、1回接種後の抗体応答が低い傾向があった。ワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなく、全身反応・局所反応の発現頻度は、健常成人とほぼ同等であった。

参考文献

- 1) CDC. Prevention and control of seasonal influenza of vaccines: recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2009; 58: RR-8.
- 2) Broughton DE, Beigi RH, Switzer GE, Raker CA, Anderson BL. Obstetric health care workers' attitudes and beliefs regarding influenza vaccination in pregnancy. Obstet Gynecol. 2009; 114: 981-7.
- 3) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J Infect Dis 1979; 140: 141-6.
- 4) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1098-106.
- 5) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. Int J Epidemiol 1973; 2: 229-35.
- 6) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008; 359: 1555-64.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 対象者の特性

		1回目接種者(N=150)	2回目接種者(N=143)
年齢(歳)	mean (SD)	30.5 (5.3)	30.6 (5.4)
	median (range)	31.0 (17-41)	31.0 (17-41)
妊娠前のBMI(kg/m ²)	mean (SD)	20.7 (2.5)	20.8 (2.5)
	median (range)	20.2 (16.9-30.8)	20.2 (16.9-30.8)
妊娠週数(週)	mean (SD)	25.9 (8.5)	25.9 (8.5)
	median (range)	28.0 (7-39)	28.0 (7-39)
	初期: < 16	26 (17)	25 (17)
	中期: 16-27	46 (31)	44 (31)
後期: 28+	78 (52)	74 (52)	
単胎・多胎の別	単胎	149 (100)	142 (100)
	記入なし	1	1
妊娠合併症	あり	1 (1)	1 (1)
	記入なし	3	3
妊娠高血圧	あり	4 (3)	4 (3)
	記入なし	3	3
妊娠貧血	あり	0 (0)	0 (0)
	記入なし	4	4
妊娠糖尿病	あり	0 (0)	0 (0)
	記入なし	3	3
妊娠中毒症	あり	1 (1)	1 (1)
	記入なし	1 (1)	1 (1)
基礎疾患	あり	8 (5)	8 (6)
	記入なし	7 (5)	7 (5)
心臓病	あり	1 (1)	1 (1)
肝疾患	あり	8 (5)	8 (6)
アトピー	あり	7 (5)	7 (5)
薬アレルギー	あり	24 (16)	23 (16)
食物アレルギー	あり	35 (23)	31 (22)
今シーズンの季節性ワクチン接種	あり	35 (23)	31 (22)

表中の数値は、特に記載がない場合は n(%)

表2. 妊婦における新型コロナウイルスワクチンの免疫原性

カテゴリー	N	幾何平均抗体価 ¹			上昇倍数 ¹			1回接種後抗体価 ²		2回接種後抗体価 ²	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1)	2回接種後 (S2)	S1/S0	S2/S0	S2/S1	≥4倍 n(%)	≥1:40 n(%)	≥4倍 n(%)	≥1:40 n(%)
【全サンプル】	150	8	140	114	17.1	13.9	0.8	137 (91)	133 (89)	129 (90)	129 (90)
【妊娠週数】											
初期	26	11	144	112	12.6 (P=0.000)	9.4 (P=0.000)	0.7 (P=0.001)	24 (92)	22 (85)	19 (76)	23 (92)
中期	46	7	118	83	17.5 (P=0.000)	12.6 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)	41 (89)	40 (87)	40 (91)	37 (84)
後期	78	8	153	139	18.6 (P=0.000)	16.8 (P=0.000)	0.9 (P=0.040)	72 (92)	71 (91)	70 (95)	69 (93)
		(P=0.045)	(P=0.601)	(P=0.065)	(P=0.484)	(P=0.164)	(P=0.028)	(P=0.847)	(P=0.327)	(P=0.012)	(P=0.506)
【年齢(歳)】											
<29	47	8	138	124	17.5 (P=0.000)	16.3 (P=0.000)	0.8 (P=0.004)	43 (91)	42 (89)	39 (91)	39 (91)
29-33	50	8	125	90	16.0 (P=0.000)	11.3 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)	45 (90)	43 (86)	43 (90)	42 (88)
34+	53	9	158	133	17.8 (P=0.000)	14.8 (P=0.000)	0.9 (P=0.028)	49 (92)	48 (91)	47 (90)	48 (92)
		(P=0.904)	(P=0.724)	(P=0.176)	(P=0.930)	(P=0.371)	(P=0.103)	(P=0.854)	(P=0.831)	(P=0.967)	(P=0.761)
【BMI(kg/m²)】											
< 19.2	50	9	147	117	16.2 (P=0.000)	13.0 (P=0.000)	0.8 (P=0.000)	46 (92)	45 (90)	41 (87)	43 (91)
19.2 - 21.4	49	7	111	90	16.7 (P=0.000)	13.8 (P=0.000)	0.8 (P=0.002)	45 (92)	40 (82)	42 (91)	38 (83)
21.5+	51	9	167	137	18.3 (P=0.000)	14.9 (P=0.000)	0.8 (P=0.321)	46 (90)	48 (94)	46 (92)	48 (96)
		(P=0.060)	(P=0.273)	(P=0.266)	(P=0.872)	(P=0.966)	(P=0.921)	(P=0.748)	(P=0.509)	(P=0.435)	(P=0.435)
【季節性ワクチン接種】											
なし	115	8	160	126	20.2 (P=0.000)	15.8 (P=0.000)	0.8 (P=0.000)	109 (95)	106 (92)	105 (94)	104 (93)
あり	35	9	90	78	9.8 (P=0.000)	8.7 (P=0.000)	0.8 (P=0.061)	28 (80)	27 (77)	24 (77)	25 (81)
		(P=0.446)	(P=0.030)	(P=0.094)	(P=0.007)	(P=0.045)	(P=0.608)	(P=0.007)	(P=0.014)	(P=0.007)	(P=0.043)
なし	115	8	160	126	20.2 (P=0.000)	15.8 (P=0.000)	0.8 (P=0.000)	109 (95)	106 (92)	105 (94)	104 (93)
20日以前	17	8	120	91	15.4 (P=0.000)	12.3 (P=0.000)	0.7 (P=0.023)	17 (100)	15 (88)	15 (94)	13 (81)
19日以内	17	10	68	66	6.8 (P=0.000)	6.1 (P=0.001)	0.9 (P=0.555)	11 (65)	11 (65)	9 (60)	12 (80)
		(P=0.720)	(P=0.071)	(P=0.229)	(P=0.020)	(P=0.063)	(P=0.671)	(P=0.000)	(P=0.002)	(P=0.000)	(P=0.054)
【接種前抗体価】											
<1:10	92	5	121	91	24.2 (P=0.000)	18.2 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)	89 (97)	78 (85)	81 (93)	73 (84)
≥1:10	58	18	176	162	9.8 (P=0.000)	9.2 (P=0.000)	0.9 (P=0.131)	48 (83)	55 (95)	48 (86)	56 (100)
			(P=0.140)	(P=0.008)	(P=0.000)	(P=0.000)	(P=0.016)	(P=0.005)	(P=0.068)	(P=0.147)	(P=0.002)
<1:10	92	5	121	91	24.2 (P=0.000)	18.2 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)	89 (97)	78 (85)	81 (93)	73 (84)
1:10-1:20	47	13	175	158	13.0 (P=0.000)	11.8 (P=0.000)	0.9 (P=0.162)	44 (94)	44 (94)	44 (96)	46 (100)
≥1:40	11	62	181	184	2.9 (P=0.008)	2.8 (P=0.016)	0.9 (P=1.000)	4 (36)	11 (100)	4 (40)	10 (100)
			(P=0.336)	(P=0.027)	(P=0.000)	(P=0.000)	(P=0.051)	(P=0.000)	(P=0.049)	(P=0.001)	(P=0.004)

1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test、カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis test

2 2カテゴリー間の比較には χ^2 test、3カテゴリー間の傾向性検定にはMantel-extension method

表3. 新型インフルエンザワクチン1回目接種後の副反応

	妊婦(N=150)	健常成人(N=133)	P Value ³
	n (%)	n (%)	
【眼呼吸器症候群症状】¹			
結膜充血	0 (0)	1 (1)	0.470
顔面腫脹	1 (1)	2 (2)	1.000
呼吸器症状*	18 (12)	7 (5)	0.046
咳嗽	8 (5)	1 (1)	0.039
喘鳴	1 (1)	0 (0)	1.000
胸部拘扼感	1 (1)	0 (0)	1.000
呼吸困難	3 (2)	1 (1)	0.625
嚥下困難	2 (1)	2 (2)	1.000
嗄声	1 (1)	1 (1)	1.000
咽頭痛	13 (9)	6 (5)	0.163
【全身反応】²	40 (27)	37 (28)	0.828
発熱	18 (12)	9 (7)	0.135
全身倦怠感	28 (19)	23 (17)	0.764
筋肉・関節痛	7 (5)	6 (5)	0.950
頭痛	8 (5)	13 (10)	0.155
発疹	0 (0)	2 (2)	0.220
【局所反応】²	99 (66)	90 (68)	0.766
発赤	79 (53)	69 (52)	0.895
腫脹	51 (34)	47 (35)	0.845
硬結	40 (27)	33 (25)	0.697
搔痒	36 (24)	29 (22)	0.639
疼痛	43 (29)	24 (18)	0.033
【医療機関受診】²			
上記症状による医療機関受診	4 (3)	0 (0)	0.125

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

3 χ^2 検定 or Fisher exact test

肝疾患における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性、安全性、有効性に関する研究

研究分担者：大藤さとし（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 助教）
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 講師）
共同研究者：田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学 准教授）

研究要旨

肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施している（2009/10シーズン、前向き cohort study）。対象は大阪市内の3医療機関（大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科、大阪市立総合医療センター、大阪市立十三市民病院）を受診したC型慢性肝疾患患者である。登録時に自記式質問票を用いて、健康関連、ワクチン関連、生活習慣についての情報を収集した。また、医師記入用調査票により、インターフェロン（IFN）治療、肝がん、腹水、肝性脳症、検査値、等の情報を得た。さらに、登録から2010年4月18日までの期間、毎週のハガキ調査により、インフルエンザ様疾患、医療機関診断インフルエンザ、入院などについて発病調査を行っている。

対象者のうち、新型インフルエンザワクチンの免疫原性調査・副反応調査にも同意が得られた80人については、新型インフルエンザワクチンを1回接種し、接種前・接種3週後の血清を採取した。また、副反応調査として、接種後24時間の眼呼吸器症候群、接種後48時間の全身反応・局所反応について、研究班で作成した共通の自記式質問票を用いて情報収集を行った。

新型ワクチンの接種後に、重篤な副反応を呈したものはなかった。全身反応のうち高頻度に報告されたものは、発熱16%、全身倦怠感29%、頭痛19%であった。健常成人と比べると全身反応の発現頻度が若干高い傾向にあったが、一部はIFN治療による影響が考えられる。一方、局所反応の発現頻度は、健常成人の結果とほぼ同程度であった。

肝疾患患者のうち、薬アレルギーを有する者（OR=3.21）、けいれん既往を有する者（OR=2.76）、肝がんを有する者（OR=4.63）では、全身反応の発現が高い傾向を示したが、いずれも統計学的な有意差は認めていない。また、疾患の重症度を示す各種血液検査値と全身反応との関連は認めなかった。

A. 研究目的

肝疾患など基礎疾患を有する者はインフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されており、すでに欧米では毎年のインフルエンザワクチン接種が推奨されている¹⁾。特にC型慢性肝疾患患者はインターフェロン（IFN）治療中に免疫能が低下することも報告されており、インフルエンザ感染のハイリスクグループと考えられる。一方、IFN治療時に併用内服することが多いリバビリンは、抗インフルエンザウイルス作用を有する可能性も示唆されている²⁾。

2009年、新型インフルエンザの流行が始まり、基

礎疾患を有する者に対するインフルエンザ対策が喫緊の課題となっている。そこで、C型慢性肝疾患患者を対象に、①季節性インフルエンザワクチンおよび新型インフルエンザワクチンの有効性・安全性を検討する、②リバビリン内服のインフルエンザ発症に対する効果を検討するため、前向きコホート研究を実施する。

B. 研究方法

大阪市内の3医療機関（大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科、大阪市立総合医療センター、大阪市立十三市民病院）の協力を得て、多施設共同前向き

コホート研究の手法により研究を実施する。対象者は、平成21年11月1日から平成22年1月末日までの期間に調査施設を受診したC型慢性肝疾患患者とした。なお、過去にIFN治療を実施しウイルスが陰転化している患者は除外した。

登録時の情報収集は、自記式質問票および医師記入用調査票を用いて実施した。自記式質問票により収集した項目は、健康関連(身長、体重、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴)、ワクチン関連(季節性・新型インフルエンザワクチン・肺炎球菌ワクチン接種歴)、生活関連(外出頻度、手洗い、うがい、マスク使用、喫煙、住居環境、同居家族数)等である。IFN治療、肝がん、腹水、肝性脳症、検査値、等の情報は、医師記入用調査票により収集した。また、登録から2010年4月18日までの期間、毎週のハガキ調査により、インフルエンザ様疾患、医療機関診断インフルエンザ、入院などについて、発病調査を実施している。

対象者のうち、新型インフルエンザワクチンの免疫原性調査・副反応調査にも同意が得られた80人については、阪大微研製の新型インフルエンザワクチン0.5ml(ロット番号：HP01A)を1回接種し、接種前・接種3週後の血清を採取した。また、副反応調査として、接種後24時間の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、および呼吸器症状7項目：咳嗽・喘鳴・胸部拘扼感・呼吸困難・嚥下困難・嘔声・咽頭痛)、接種後48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、接種後48時間以内の局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛)について、研究班で作成した共通の自記式質問票を用いて情報収集を行った。

副反応に関する検討では、各症状の発現頻度を研究班で実施した健常成人207人の結果(本報告書に別途詳述)と比較した。なお、比較対照として用いた健常成人は、当研究班にて同時期に同じロット番号のワクチンを接種し、同一の副反応調査票により調査したものである。ただし、比較グループ間(肝疾患患者と健常成人)で年齢分布や性別に差を認めたため、Logistic regression modelにより性・年齢調整を行い、健常成人と比較した肝疾患患者の各症状発現に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出して検討した。

さらに、対象を肝疾患患者80人に限定し、副反応の発現に関連する疾患特性についても同様に検討した。説明変数は、BMI(3分位)、肝疾患罹病期間(3分位)、

今シーズンの季節性ワクチン接種、昨シーズンの季節性ワクチン接種、薬アレルギー、食物アレルギー、けいれん既往、IFN治療、肝がん、腹水、血液検査所見とした。血液検査所見は、conventional cut off値を用いて2段階に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成21年11月1日から平成22年1月末日までに登録されたC型慢性肝疾患患者は合計429人であった。このうち、新型ワクチンの免疫原性調査・副反応調査への同意が得られた80人を、今回の解析対象とした。

1. 対象者の特性(表1)

対象者80人(男15、女65；平均年齢64.5歳)の罹病期間は平均14.9年(標準偏差10.4)であり、IFN治療中の患者は39%、肝がんを有する者は6%、肝硬変が示唆される者(Child-pugh分類 \geq 5点)は28%であった。80人のうち、今シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者は39%であり、昨シーズンの接種者は56%を占めた。薬アレルギー、食物アレルギーを有した者は、それぞれ16%、15%であった。

2. 副反応の発現頻度(表2)

眼呼吸器症候群のうち呼吸器症状を呈した者は、肝疾患患者の15%であり、健常成人と比べると、発現頻度が高かった(OR=36.8, 95%CI=2.89-468)。内訳としては、咳嗽・嘔声・咽頭痛を呈した者が多かった。IFN投与中の患者を除外しても、肝疾患患者における呼吸器症状の発現頻度は健常成人と比べて高かった(OR=18.7, 1.05-333)。

全身反応に関しては、肝疾患患者の40%が、いずれか1つ以上の全身反応を呈しており、健常成人の20%と比べると発現頻度が高かった(OR=7.05, 2.70-18.4)。内訳としては、発熱16%、全身倦怠感29%、頭痛19%を多く認めた。IFN治療中の患者を除外しても、肝疾患患者の全身反応発現頻度は、健常成人と比べて高かった(OR=4.93, 1.52-15.9)。一方、局所反応の発現頻度は、肝疾患患者と健常成人でほぼ同等であった(OR=1.34, 0.52-3.47)。

3. 全身反応と関連する因子(表3)

全身反応の発現と正の関連を認めたものは、IFN治療のみであった。このほか、薬アレルギー(OR=2.53)、けいれん既往(OR=5.12)を有する者で

ORの上昇を認めたが、統計学的な有意差を検出するには至らなかった。

IFN治療中の患者では、IFN治療自体の副反応として発熱、全身倦怠感、頭痛などの症状が出現する。従って、全身反応として報告された症状の一部は、ワクチン接種ではなくIFN治療によりもたらされた症状である可能性がある。そこで、IFN治療中の患者31人を除外した検討を行ったが、薬アレルギー(OR=3.21)、けいれん既往(OR=2.76)を有する者におけるORの点推定値は変わらず上昇していた。このほか、肝がんを有する者でもORの上昇を認めた(OR=4.63)。疾患の重症度を示す血液検査値(血小板数、ビリルビン値、アルブミン値、プロトロンビン活性、Child-Pugh score)と全身反応との関連は認めなかった。

D. 考察

米国予防接種諮問委員会の勧告によると、肝疾患患者は“基礎疾患を有する者”として毎年のワクチン接種が勧告されている¹⁾。しかし、肝疾患患者においては、インフルエンザワクチンの有効性はもとより、インフルエンザ罹患状況やワクチン接種状況、安全性でさえも論拠が少ないのが現状である。

肝硬変患者やIFN治療中の患者は、汎血球減少を呈するため、さまざまな感染症に罹患しやすい病態にあると考えられる。ワクチン接種はインフルエンザの罹患や重症化を予防するための重要な手段であるが、「肝臓が悪い」という理由でワクチンの副反応を懸念し接種を受けない者も少なからず存在するであろう。肝疾患患者に対してワクチン接種を勧めるためには、同疾患患者のワクチン有効性のみならず安全性についても明らかにする必要がある。

本研究では、新型ワクチン接種により重篤な副反応を報告した者はなく、肝硬変患者やIFN投与中の患者に対してもワクチン接種が安全であることが確認できた。しかし、健常成人の副反応発現頻度と比べると、呼吸器症状や発熱、全身倦怠感、頭痛などの全身反応を報告する者が多い傾向を認めた。IFN治療中の患者を除外しても、肝疾患患者における副反応の発現頻度は、健常成人に比べて高かった。

全身反応を発現しやすい可能性がある因子としては、薬アレルギー、けいれん既往、IFN治療、肝がん、が挙げられた。薬アレルギーやけいれん既往、

肝がんを有する者では、自身の症状に関する意識が高く、副反応をより報告しやすい可能性も考えられる。しかし、念のため、これらの該当者には慎重に投与することが必要かもしれない。一方、疾患重症度により副反応の発現が多いという関連は認めなかった。

本研究の限界点として、IFN治療自体の副反応とワクチンの副反応の区別が困難であった点が挙げられる。実際、IFN治療中の患者を除外した解析では、肝疾患患者の発現頻度が健常成人の結果に近くなり、報告された全身反応(発熱、全身倦怠感、頭痛)の一部はIFN治療による可能性が推察される。今後、IFN治療中の患者など普段から全身症状を呈している者を研究対象に含める場合には、ワクチン接種前の平均的な体温についての情報収集や「普段と比べて、ワクチン接種でどの程度症状が増悪したか」などの質問を組み込む等の工夫も必要であると考えられた。

なお、肝疾患患者に対するインフルエンザワクチン研究は少ないため、これらの結果について結論を得るにはさらなる論拠の蓄積が必要である。

E. 結論

肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性・有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施している。ワクチン接種後に重篤な副反応を示したものはなかった。全身反応として高頻度に報告されたものは、発熱、全身倦怠感、頭痛であった。健常成人と比べると全身反応の発現頻度が若干高い傾向にあったが、一部はIFN治療による影響が考えられる。局所反応の発現頻度は、健常成人とほぼ同等であった。

参考文献

- 1) CDC. Prevention and control of seasonal influenza of vaccines: recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR 2009; 58: RR-8.
- 2) Knight V, McClung HW, Wilson SZ, et al. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza. Lancet 1981; 8253: 945-9.

F. 健康危険事象

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 対象者の特性

		C型慢性肝炎 (N=80)
性別	女	65 (81)
年齢(歳)	mean (SD)	64.5 (10.7)
	median (range)	67 (20-80)
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	21.5 (3.2)
	median (range)	21.6 (15.2-38.5)
肝疾患罹病期間(年)	mean (SD)	14.9 (10.4)
	median (range)	14 (0-60)
	記載なし	2
今シーズンの季節性ワクチン接種	あり	31 (39)
昨シーズンのインフルエンザ既往	あり	0 (0)
昨シーズンの季節性ワクチン接種	あり	45 (56)
薬アレルギー	あり	13 (16)
食物アレルギー	あり	12 (15)
けいれん既往	あり	4 (5)
	記載なし	1
臨床情報		
IFN治療中	あり	31 (39)
リバピリン投与	あり	28 (35)
肝がん	あり	5 (6)
腹水	あり	3 (4)
肝性脳症	あり	1 (1)
検査値		
白血球数 (/mm ³)	< 4300	46 (58)
	4300+	34 (43)
ヘモグロビン値 (g/dl)	< 11.3	19 (24)
	11.3+	61 (76)
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	< 10.0	20 (25)
	10.0+	60 (75)
ビリルビン値 (mg/dl)	< 1.0	70 (88)
	1.0+	10 (13)
AST (IU/l)	< 40	50 (63)
	40+	30 (38)
ALT (IU/l)	< 45	63 (79)
	45+	17 (21)
アルブミン値 (g/dl)	< 3.5	10 (13)
	3.5+	69 (87)
	欠損	1
プロトロンビン活性 (%)	< 80	11 (15)
	80+	60 (85)
	欠損	9
Child-Pugh Score (点)	< 5	51 (72)
	5+	20 (28)
	欠損	9

表中の数値は、特に記載がない場合は n(%)

表2. 健康成人と比較したC型慢性肝疾患患者のワクチン副反応

	健康成人 (N=207)	肝疾患患者 (N=80)	肝疾患患者から IFN中の者を除外 (N=49)	肝疾患患者 vs. 健康成人 ³		肝疾患患者からIFN中の者を除外 vs. 健康成人 ³	
	n (%)	n (%)	n (%)	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
【眼呼吸器症候群症状】¹	4 (2)	12 (15)	8 (16)	6.62 (1.13-38.9)	0.036	3.83 (0.52-28.3)	0.189
結膜充血	2 (1)	0 (0)	0 (0)	NA		NA	
顔面腫脹	1 (0.5)	1 (1)	1 (2)	1.34 (0.02-109)	0.897	2.49 (0.03-237)	0.695
呼吸器症状*	1 (0.5)	12 (15)	8 (16)	36.8 (2.89-468)	0.006	18.7 (1.05-333)	0.046
咳嗽	0 (0)	6 (8)	4 (8)	NA		NA	
喘鳴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA		NA	
胸部拘扼感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA		NA	
呼吸困難	0 (0)	2 (3)	1 (2)	NA		NA	
嚥下困難	0 (0)	1 (1)	1 (2)	NA		NA	
嘔声	0 (0)	4 (5)	2 (4)	NA		NA	
咽頭痛	1 (0.5)	4 (5)	2 (4)	7.28 (0.31-173)	0.219	4.60 (0.09-227)	0.443
【全身反応】²	41 (20)	32 (40)	14 (29)	7.05 (2.70-18.4)	<0.0001	4.93 (1.52-15.9)	0.008
37.0度以上の発熱	10 (5)	13 (16)	3 (6)	9.95 (2.47-40.1)	0.001	4.82 (0.61-38.2)	0.137
全身倦怠感	23 (11)	23 (29)	8 (16)	7.70 (2.59-22.9)	0.0002	3.17 (0.79-12.7)	0.103
筋肉・関節痛	10 (5)	8 (10)	3 (6)	3.41 (0.77-15.2)	0.107	1.15 (0.16-8.16)	0.887
頭痛	10 (5)	15 (19)	6 (12)	10.5 (2.71-40.9)	0.001	4.99 (0.84-29.5)	0.076
発疹	1 (0.5)	4 (5)	2 (4)	9.34 (0.41-215)	0.162	5.51 (0.11-271)	0.390
【局所反応】²	86 (42)	35 (44)	17 (35)	2.51 (1.11-5.69)	0.027	1.34 (0.52-3.47)	0.551
発赤	62 (30)	23 (29)	12 (24)	0.97 (0.41-2.30)	0.946	0.73 (0.26-2.03)	0.542
腫脹	41 (20)	12 (15)	7 (14)	0.74 (0.27-2.02)	0.556	0.70 (0.21-2.32)	0.560
硬結	28 (14)	14 (18)	6 (12)	2.33 (0.79-6.85)	0.125	1.39 (0.36-5.40)	0.639
搔痒	28 (14)	19 (24)	6 (12)	2.39 (0.85-6.67)	0.097	0.79 (0.21-3.01)	0.730
疼痛	30 (14)	8 (10)	4 (8)	1.03 (0.32-3.30)	0.963	0.86 (0.20-3.70)	0.837
【医療機関受診】²							
上記症状による医療機関受診	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA		NA	

OR, Odds Ratio; 95%CI, 95% confidence interval; NA, not applicable

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

3 Logistic regression modelにより、性・年齢を調整して算出

表3. 全身反応と各種背景因子との関連

		肝疾患患者全体(N=80)				IFN患者除外(N=49)			
		発現頻度		OR* (95%CI)	P value	発現頻度		OR* (95%CI)	P value
		n /	N (%)			n /	N (%)		
BMI(kg/m ²)	< 20.2	12 /	26 (46)	1.00	7 /	17 (41)	1.00		
	20.2 - 22.6	11 /	28 (39)	0.67 (0.21-2.08)	6 /	18 (33)	0.61 (0.14-2.69)	0.516	
	22.6+	9 /	26 (35)	0.55 (0.17-1.78)	1 /	14 (7)	0.12 (0.01-1.21)	0.071	
				(Trend P=0.314)			(Trend P=0.066)		
肝疾患罹病期間(年)	< 10	12 /	26 (46)	1.00	5 /	13 (38)	1.00		
	10 - 17	7 /	27 (26)	0.37 (0.11-1.25)	4 /	22 (18)	0.31 (0.06-1.67)	0.174	
	18+	12 /	25 (48)	1.18 (0.37-3.79)	4 /	13 (31)	1.13 (0.18-7.19)	0.894	
				(Trend P=0.827)			(Trend P=0.974)		
今シーズンの季節性ワクチン接種	なし	23 /	49 (47)	1.00	7 /	23 (30)	1.00		
	あり	9 /	31 (29)	0.58 (0.20-1.67)	7 /	26 (27)	1.10 (0.26-4.77)	0.896	
昨シーズンの季節性ワクチン接種	なし	17 /	35 (49)	1.00	6 /	18 (33)	1.00		
	あり	15 /	45 (33)	0.67 (0.26-1.74)	8 /	31 (26)	0.59 (0.14-2.46)	0.472	
薬アレルギー	なし	25 /	67 (37)	1.00	9 /	40 (23)	1.00		
	あり	7 /	13 (54)	2.53 (0.67-9.60)	5 /	9 (56)	3.21 (0.62-16.8)	0.167	
食物アレルギー	なし	27 /	68 (40)	1.00	12 /	43 (28)	1.00		
	あり	5 /	12 (42)	0.83 (0.22-3.14)	2 /	6 (33)	0.52 (0.06-4.23)	0.542	
けいれん既往	なし	29 /	75 (39)	1.00	13 /	47 (28)	1.00		
	あり	3 /	4 (75)	5.12 (0.46-57.4)	1 /	2 (50)	2.76 (0.15-51.0)	0.494	
臨床情報									
IFN治療	なし	14 /	49 (29)	1.00	14 /	49 (29)			
	あり	18 /	31 (58)	2.91 (1.08-7.89)				0.036	
肝がん	なし	30 /	75 (40)	1.00	12 /	44 (27)	1.00		
	あり	2 /	5 (40)	1.20 (0.17-8.38)	2 /	5 (40)	4.63 (0.35-62.2)	0.248	
腹水	なし	31 /	77 (40)	1.00	14 /	47 (30)		not applicable	
	あり	1 /	3 (33)	0.77 (0.06-9.55)	0 /	2 (0)		0.836	
検査値									
白血球数 (/mm ³)	< 4300	22 /	46 (48)	2.10 (0.75-5.88)	8 /	21 (38)	2.82 (0.68-11.7)	0.153	
	4300+	10 /	34 (29)	1.00	6 /	28 (21)	1.00		
ヘモグロビン値 (g/dl)	< 11.3	8 /	19 (42)	0.98 (0.33-2.95)	1 /	4 (25)	0.92 (0.07-11.9)	0.949	
	11.3+	24 /	61 (39)	1.00	13 /	45 (29)	1.00		
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	< 10.0	8 /	20 (40)	1.04 (0.33-3.27)	2 /	11 (18)	0.64 (0.10-4.01)	0.633	
	10.0+	24 /	60 (40)	1.00	12 /	38 (32)	1.00		
ビリルビン値 (mg/dl)	< 1.0	28 /	70 (40)	1.00	13 /	44 (30)	1.00		
	1.0+	4 /	10 (40)	0.95 (0.23-3.86)	1 /	5 (20)	0.30 (0.03-3.37)	0.332	
AST (IU/l)	< 40	21 /	50 (42)	1.00	7 /	28 (25)	1.00		
	40+	11 /	30 (37)	1.13 (0.41-3.10)	7 /	21 (33)	2.33 (0.57-9.53)	0.238	
ALT (IU/l)	< 45	25 /	63 (40)	1.00	10 /	38 (26)	1.00		
	45+	7 /	17 (41)	1.19 (0.37-3.81)	4 /	11 (36)	1.16 (0.24-5.70)	0.856	
アルブミン値 (g/dl)	< 3.5	3 /	10 (30)	0.70 (0.16-3.15)	2 /	8 (25)	0.53 (0.09-3.18)	0.483	
	3.5+	29 /	69 (42)	1.00	12 /	41 (29)	1.00		
プロトロンビン活性 (%)	< 80	4 /	11 (36)	0.90 (0.21-3.83)	2 /	9 (22)	0.45 (0.07-3.11)	0.421	
	80+	25 /	60 (42)	1.00	10 /	36 (28)	1.00		
Child-Pugh Score (点)	< 5	22 /	51 (43)	1.00	9 /	31 (29)	1.00		
	5+	7 /	20 (35)	0.90 (0.28-2.92)	3 /	14 (21)	0.33 (0.06-1.76)	0.193	

*性・年齢調整

過去の新型インフルエンザ流行に関する研究

研究分担者：徳永 章二（九州大学病院医療情報部 助教）

研究要旨

本研究では日本における過去の新型インフルエンザ流行の一つである「アジアかぜ」の観察データを数理モデルに当てはめ、どの程度実際の流行を再現できるかを検討した。サーベイランス調査による罹患数の推移を数理モデルに当てはめたところ、理論値は観察値によく一致した。数理モデルの当てはめから推定された累積罹患割合は48%で、これは過去のデータ（抗体調査で51%、調査票調査で50%）に近い値であった。本結果から、今回検討した数理モデルを用いて新型インフルエンザ流行をシミュレーションできる可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究は過去の新型インフルエンザ流行について観察値を数理モデルに当てはめ、どの程度実際の流行を再現できるかを検討する。また、その際に推定される累積罹患割合を過去のデータと比較する。今回は日本における新型インフルエンザの流行として比較的資料の残っている「アジアかぜ」を取り上げる。

B. 研究方法

B-1. 観察値

過去の文献調査の結果から観察値を得る。資料は、インフルエンザ罹患者の報告患者数については厚生省大臣官房統計調査部による人口動態統計に依った¹⁾。インフルエンザが原因とされた死亡者数に関しては、同じく厚生省大臣官房統計調査部による伝染病及び食中毒統計を利用した²⁾。累積罹患割合についての推定は、Fukumi(1959)と福見ら(1960)によった。すなわち、第1は全国の保健所職員を対象として血清中の抗体を測定したもので、第2は全国の保健所職員とその家族を対象とした調査票調査である。昨年の研究で、それらの結果を調査地(都道府県単位)の当時の人口で加重平均したものを求めている。

B-2. 数理モデル

本研究で使用した数理モデルはSIRモデル(Susceptible Infectious Recovered model)を基本としている。SIRモデルは以下のように表される。

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t) \dots\dots\dots (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - rI(t) \dots\dots\dots (2)$$

$S(t)$: 時間 t における未感染者数

$I(t)$: 時間 t における発病者数

β : 未感染者が発病者と出会って感染する率

γ : 発病者の快復率

式(1)は未感染者の減少速度が $S(t)$ 時間 t における未感染者数と $I(t)$ 時間 t における発病者数の積に比例する事を示している。式(2)は発病者数の増加・減少速度が、時間 t に新たに加わる感染者から快復率 γ と発病者の積を減じた値に比例する事を示す。

このモデルは微分方程式となっているが、今回は取り扱い易いように以下の離散時間的モデルとした。

$$y_{t+1} = \beta \cdot x_t \cdot \sum_{\tau=0}^t y_{t-\tau} \Psi_{\tau} \dots\dots\dots (3)$$

$$x_{t+1} = x_t - y_{t+1} \dots\dots\dots (4)$$

y_t : 時間 t における感染者数

x_t : 時間 t における未感染者数

β : 未感染者が発病者と出会って感染する率

Ψ_{τ} : 発病者が感染後 t 日後まで感染力を保持している確率

感染力を保持している確率の時間変化(これは先のモデルの快復率に相当する)に関して、インフルエンザの経験的なデータを利用した。すなわち、感染1日目から6日目まで、それぞれ、1.0, 0.9, 0.55, 0.3, 0.15, 0.05 と発病の割合が減少していくと設定した⁵⁾。

以上のモデルに基づき、観察値(サーベイランス調査からの報告患者数、または、インフルエンザによると報告された死亡者数)の時間的変化が感染者数の時間変化を反映していると仮定し、最も観察値に当てはまる β を推定した。

「アジアかぜ」は第1波と第2波に分かれて流行した事が知られている。第1波は通常のインフルエンザ流行と異なり5月に始まり8月まで続いた。その後、通常のインフルエンザ流行期に第2波が起こった。そこで、第2波の流行について2つの場合を仮定した。場合1は、第1波が流行した後、第2波は第1波で罹患し免疫を獲得した集団の中で流行する、という状況である。場合2は、第1波で罹患し免疫を獲得した者とは関わりなく、第2波が広がるという状況である。これは、第2波が第1波の流行が起こらなかった場所で流行する状況を想定している。ここでは、それぞれ、混合モデル、分離モデルと呼ぶ。

B-3. パラメーターの推定

観察値に前述の離散時間モデルをあてはめ、ポアソン尤度(Poisson likelihood)を最大にするような β を求めた。ポアソン尤度は次の式で表される。

$$L = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \dots\dots\dots (5)$$

なお、 $\beta = \lambda/n$ (n : 集団サイズ)である。分散は β 近傍の対数尤度の変化によりもとめた。すなわち、

$$I = \frac{\log L(A - \delta) - 2 \log L(A) + \log L(A + \delta)}{\delta^2}$$

とすると、分散は $-1/I$ となる。その平方根から標準誤差(SE)を求めた。パラメーター推定の概要を図1に示す。

(倫理面への配慮)

理論研究で個人の情報は取り扱わないため、倫理的問題は生じない。統計学的な数字のみを示す。

C. 研究結果

観察値に数理モデルをあてはめて推定された β を表1に、観察値と数理モデルをあてはめた結果を図1、2に示す。 β の推定結果は、サーベイランス調査による報告患者数(以下、報告患者数と略す)からの値も、インフルエンザによるとされた死亡者数(以下、報告死亡者数と略す)からの値も近かった。

報告患者数からの β は標準誤差が小さかった(表1)。報告患者数と数理モデルへの当てはめの結果はよく一致している(図1)。

一方、報告死亡者数からの β は、報告患者数からの β に比べやや大きく(表1)、数理モデルへの当てはめ結果は観察値から隔たっている場合があった(図2)。第2波の β は分離モデルによる場合、混合モデルによる場合よりも小さかった。混合モデルでは免疫獲得者の存在により流行が妨げられるので、同じ流行が起こるにはより大きな β が必要なためである。しかしながらあてはめた結果は両者で一致していた。

表2に数理モデルの当てはめから推定された累積罹患割合を示す。分離モデル、混合モデルとも累積罹患割合は同じ値になるため、まとめて示した。報告患者数からの推定よりも報告死亡者数からの推定の方が小さい。第1波で30%程度、第2波で11~16%が罹患したと推定され、両者合わせて40~48%が罹患したと推定された。

D. 考察

昨年度の本研究で「アジアかぜ」の累積罹患割合について抗体陽性割合と調査票調査の結果からの推定値を報告した。全国の保健所職員について血清中の抗体を測定した結果を調査値の人口で加重平均したところ、56.6%が罹患したと推定された。保健所職員とその家族を対象とした調査票調査では、49.9%がインフルエンザの症状を訴えていた。

今回、数理モデルによって推定された累積罹患割合は、サーベイランスによる報告患者数に基づけば48%、報告死亡者数に基づけば40%であった(表2)。これらは前述の推定値より小さかったが、隔たりは大きくない。

報告患者数を数理モデルにあてはめた場合、 β の標準誤差は非常に小さかった。これはモデルの観察値への当てはまりが良かった事を示す。サーベイランス事業による患者届け出数が発病者の総数を把握している訳ではないが、報告患者数の時間的な推移

が実際の患者数の時間的推移を反映していれば、今回の数理モデルをあてはめる事が可能である。

一方、死亡報告者数で推定された β の標準誤差は報告患者数からの推定より大きく、図3からも観察値と理論値との隔たりが大きかった事が分かる。これにはいくつかの要因が考えられる。罹患と死亡の時間的間隔にばらつきがあり、死亡者数の時間的变化は罹患率の時間的变化を間接的にしか反映していない。罹患者の死亡確率は様々な環境要因や社会要因により影響され、時間的に一定でない可能性が高い。死亡要因は医師の臨床的判断であり、インフルエンザが原因の死亡の一部は報告されていない可能性があり、反対に、インフルエンザによるとされた死亡の一部は別の原因によったものかもしれない。このように死亡者数は一定程度流行の様相を示すデータとして使えるが、報告患者数よりも精度が低い事が示唆された。

E. 結論

日本における過去の新型インフルエンザ流行である「アジアかぜ」を取り上げ、流行の様相を数理モデルに当てはめ、実際の流行を再現できるかを検討した。サーベイランス調査による罹患数の推移を数理モデルにあてはめると理論値と観察値がよく一致し、数理モデルから推定された累積罹患割合は過去の調査結果に近い値であった。今回検討した数理モデルを用いて新型インフルエンザ流行をシミュレーションできる可能性が示唆された。シミュレーションの精度を上げるためには過去のインフルエンザ流行データの調査や理論疫学的研究を進める必要がある。

参考文献

- 1) 厚生省大臣官房統計調査部. 人口動態統計. 東京: 厚生統計協会(該当する年度のもの)
- 2) 厚生省大臣官房統計情報部. 伝染病及び食中毒統計. 東京: 厚生統計協会(該当する年度のもの)
- 3) Fukumi H. Summary report on the Asian influenza epidemic in Japan, 1957. Bull WHO. 1959; 20:187-198.
- 4) 福見秀雄, 他編. 「アジアかぜ」流行史. 東京: (財)日本公衆衛生協会; 1960.
- 5) Baroyan OV, Rvachev LA. Deterministic models of epidemics for a territory with a transport network. Cybernetics (Kibernetika) 1967; 3:67-74.

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 数理モデルのあてはめから推定された β (SE)

推定に用いた観察値	第 1 波		第 2 波
サーベイランス報告患者数	4. 457 (0. 001)	分離モデル	4. 244 (0. 001)
		混合モデル	6. 267 (0. 001)
死亡者報告数	4. 371 (0. 015)	分離モデル	4. 035 (0. 004)
		混合モデル	5. 695 (0. 006)

表 2. 数理モデルのあてはめから推定された累積罹患割合

推定に用いた観察値	第 1 波	第 2 波	2 波合計
サーベイランス報告患者数	32 %	16 %	48 %
死亡者報告数	29 %	11 %	40 %

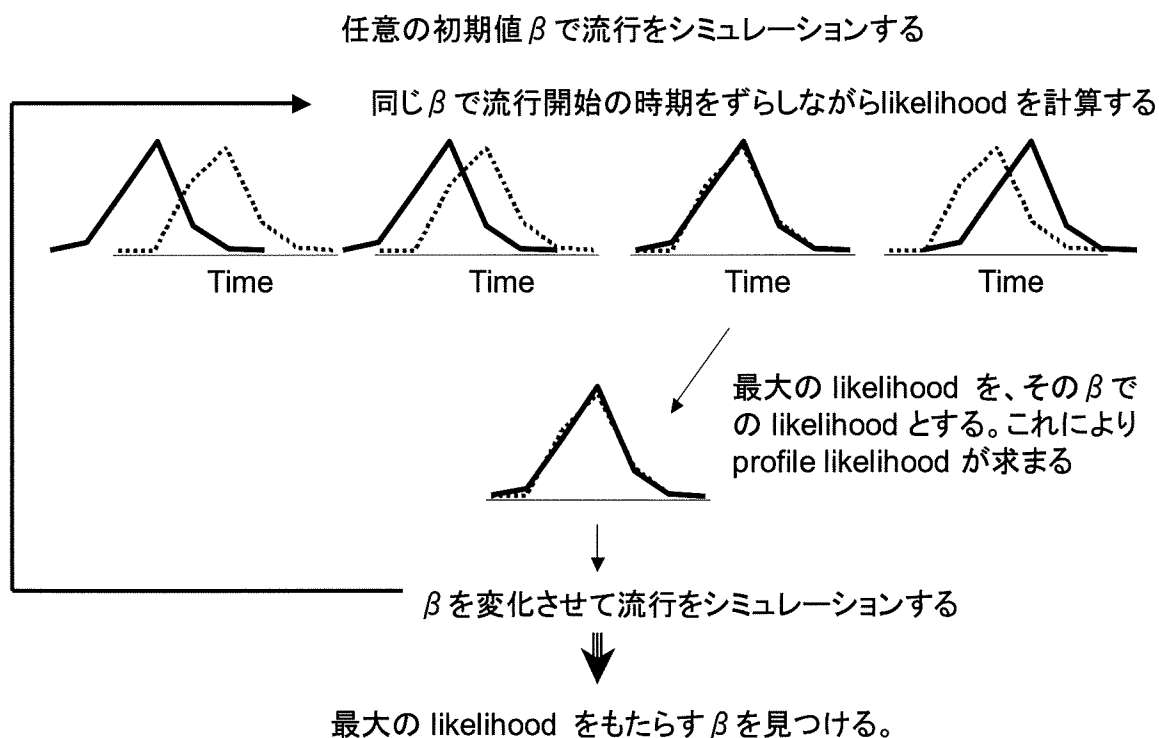


図 1. 最尤法によるパラメーター β の推定方法の概略

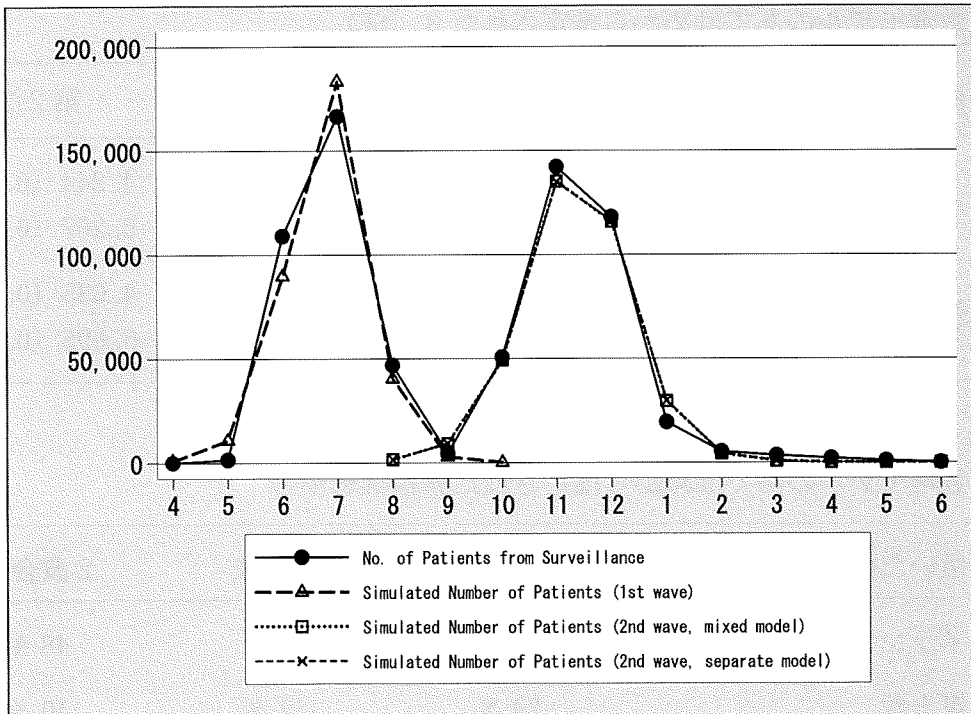


図2. サーベイランス調査による患者数(観察値)と数理モデルを当てはめた結果

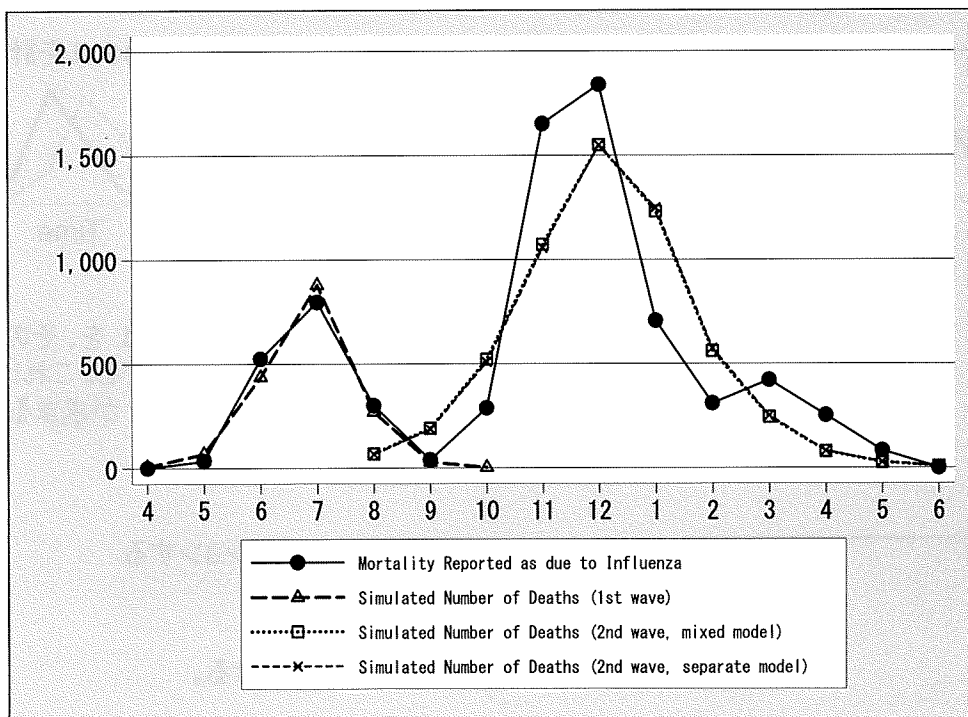


図3. インフルエンザによるとされた死亡者数(観察値)と数理モデルを当てはめた結果

重症心身障害児・者、施設入所高齢者、保健医療従事者における 新型インフルエンザワクチンの接種、副反応、免疫原性、有効性に関する研究 （2009/10 研究計画、実施状況、副反応について）

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）

研究協力者：中村 和代（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

研究協力者：南里妃名子（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

研究要旨

重症心身障害児・者（以下、障害者）、施設入所高齢者（以下、高齢者）、保健医療従事者における新型インフルエンザワクチンによる副反応、免疫原性、有効性について検討するために、障害者施設（北海道）と高齢者施設（佐賀）において、前向きコホート研究を実施している（2009/10シーズン、前向き cohort study）。障害者施設では障害者110人（男性59人、女性51人、平均年齢39.1歳、2回接種）、保健医療従事者185人（男性61人、女性124人、平均年齢40.8歳）、高齢者施設では高齢者100人（男性13人、女性87人、平均年齢85.4歳）職員60人（男性23人、女性37人、平均年齢36.2歳）について新型ワクチン接種、副反応の観察、接種前後の血清採取が終了し、症状を観察している。いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。高齢者、障害者は訴えがなかったため局所の発赤のみ観察できた（高齢者1%、障害者1回接種後2.7%、2回接種後8.2%）。保健医療従事者の副反応の発生頻度は48時間以内の局所症状が最も多く、発赤38.0%、腫脹35.1%、硬結24.5%、痛み19.2%、搔痒14.3%の順であった。多変量解析の結果、保健医療従事者の新型ワクチン接種後の局所症状は女性（オッズ比3.63、95%信頼区間：1.86-7.09）と施設の種類（3.17、1.47-6.85）が有意に関連していた。ワクチンのロットの違い、被接種者の特性（地域差、肌の色、性格など）、接種者の技術などの影響が考えられた。

A. 研究目的

重症心身障害児・者や施設入所の高齢者はインフルエンザによる重篤な合併症を起こしやすく、インフルエンザに対してハイリスクと考えられるが、障害自体や基礎疾患、長期の投薬などの影響でワクチンによる免疫応答が十分でない可能性がある¹⁻³⁾。2009/10シーズンは新型インフルエンザワクチン接種が開始されたが、その接種後の副反応、免疫原性については健常者の臨床試験が実施されたが、ハイリスク者での副反応や免疫原性の状況、その後の有効性、2回接種で追加の免疫応答が得られるかに関する研究は皆無である。

B. 研究方法

保護者あるいは身元引受人や家族の方に郵送で説

明文書用いて研究目的、協力の諸条件を説明し、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（110人）、K介護老人保健施設に入所の高齢者（100人）、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両施設の保健医療従事者（計245人）について、ワクチン接種前、接種後3週後、さらに障害者は2回目接種後4週後に採血（静脈血約9cc）を血清9mL用採血管にて行った（図1）。採血後はできるだけ速やかに、血清を分離し、-20℃以下にて保存した。なお、ワクチン接種は主治医が実施し、高齢者、K施設の保健医療従事者、障害者は、新型インフルエンザワクチン（阪大微研：HP01A）0.5mlを皮下に、高齢者と保健医療従事者は1回、障害者は3週間あけて2回接種、M病院の保健医療従事者は新型インフルエンザワクチン（化血研：SL02B）

0.5mlを皮下に1回接種した。48時間以内の副反応について、障害者と高齢者については保健医療従事者が観察し調査票に記入した。保健医療従事者については自記式で記入してもらった。その後、インフルエンザ様症状について前向きに追跡している(図2)。なお、重症心身障害者施設では季節性インフルエンザワクチンの免疫原性、有効性についても同様に検討する予定である。

(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、高齢者の一部は、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)や家族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場合は、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、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

1. 副反応の発生頻度について

ワクチン接種後の重篤な有害事象、眼呼吸器症候群はいずれの対象においても認めなかった。高齢者、障害者は訴えがなかったため局所の発赤のみ観察できた(高齢者1%、障害者1回接種後2.7%、2回接種後8.2%)。高齢者において新型ワクチン接種後2週間以内に死亡1名、脳梗塞1名、イレウス1名を認めたが、主治医に確認したところ、いずれもワクチン接種との明らかな因果関係はなかった。保健医療従事者の副反応の発生頻度は48時間以内の局所症状が最も多く、発赤38.0%、腫脹35.1%、硬結24.5%、痛み19.2%、搔痒14.3%の順であった。

2. 健常者の副反応の発生に影響を及ぼす要因について

健常人における新型インフルエンザワクチン接種後の副反応に影響を及ぼす要因について検討するた

めに、障害者施設と高齢者施設の保健医療従事者のデータを分析した。両施設の対象者の特性を表1に示した。高齢者施設では全員、阪大微研のワクチン0.5mlを30Gの注射針を用いて右上腕皮下に接種した。一方、障害者施設では全員が化血研のワクチン0.5mlを皮下接種し30Gの注射針を用いたのは61.1%、右上腕皮下に接種したのは71.4%であった。両施設において性、年齢、基礎疾患の割合に有意差はなかった。接種後24時間以内の副反応の発生頻度を表2に示した。少数認められたがいずれも自制内であり重篤なものはない。接種後48時間以内の副反応の発生頻度を表3に示した。局所症状が最も多く、発赤、腫脹、硬結、痛みの順であり、いずれの頻度も障害者施設の方が多かった。保健医療従事者の新型ワクチン接種後の発赤の発生は、単変量解析の結果では、障害者施設、女性、高齢、接種針(26G)が有意に関連していた。これらの要因を多変量解析で調整すると、施設の種類(3.17、1.47-6.85)と女性(オッズ比3.63、95%信頼区間：1.86-7.09)が有意に関連していた。

D. 考察

障害者、高齢者ともに重篤な副反応を呈することなく、新型インフルエンザワクチンを接種できた。障害者と高齢者は副反応を自分で観察し報告するということができないことに加え、症状の訴えもないことから、保健医療従事者の観察により発赤のみの報告となったが、健常者に比べて発生頻度は少なかった。障害者、高齢者はワクチン接種後のHI抗体産生は健常者に比べて低く、免疫応答の低下が報告されているが¹⁻³⁾、局所反応の頻度が低いことも免疫応答の低下に関連している可能性が示唆された。また障害者では2回接種により局所反応の頻度の上昇がみられることから、追加免疫の可能性も示唆され、血清HI抗体価の測定結果が待たれる。

健常人の新型インフルエンザワクチン接種後48時間以内の局所の発赤に対し女性と施設の種類の統計学的に有意な正の関連を示した。Cookは不活化インフルエンザワクチンを含む各種ワクチン接種後の局所反応について男女別に検討した報告57編をレビューし、ワクチン接種後の局所症状の訴えは男性よりも女性の方が多きを指摘した⁴⁾。過敏症、免疫応答の差、接種部位の状態の差、ホルモンの影響など様々な要因による影響が推測されているが、我々の結果もこれを支持するものである。今回は厳密な

比較試験ではないため、施設の種類による影響の原因は明らかにすることは難しい。可能性として考えられるものは、ワクチンのロットの違い、被接種者の特性(地域差、肌の色、性格など)、接種者の技術などである。同じロットを使用した健常者集団での結果を用いて比較することで、ロットの影響かそれ以外の影響かをある程度推測できる可能性があると思われる。

E. 結論

重症心身障害児・者(以下、障害者)、施設入所高齢者、保健医療従事者における新型インフルエンザワクチンによる副反応、免疫原性、有効性について検討するために、障害者施設(北海道)と高齢者施設(佐賀)にて、前向きコホート研究を実施している。いずれの集団においても重篤な副反応を呈することなく、安全に接種できた。

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, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24: 4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25: 4521-4.
- 3) Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005; 23: 1457-63.
- 4) Cook. Sex differences in injection site reactions with human vaccines. *Him Vaccin* 2009;5: 441-9.

図1 季節性、新型インフルエンザワクチン接種、
採血のスケジュール（重症心身障害者施設）

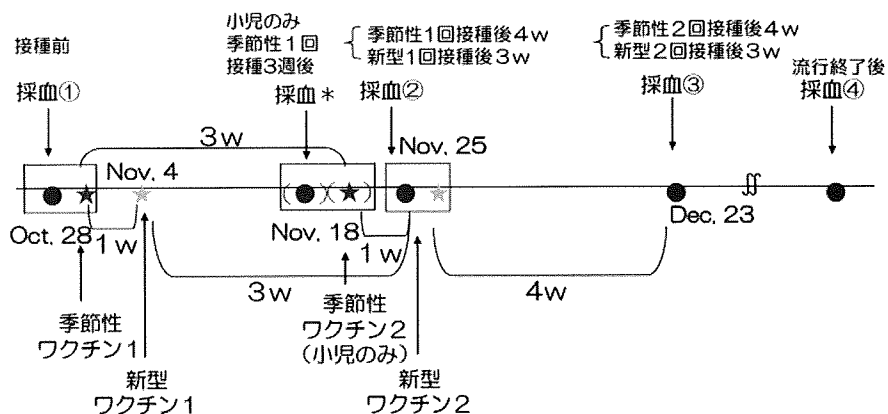


図2. インフルエンザ様症状の追跡手順

