

脳出血・脳梗塞・脳卒中、糖尿病、腎疾患など)、在宅酸素療法の有無。

- ・呼吸器系疾患の保有状況(肺気腫症、慢性気管支炎、その他のCOPD、肺線維症、気管支喘息、肺結核)。
- ・肺炎球菌ワクチンの接種時期(1年単位で5年前まで)。
- ・季節性インフルエンザワクチン接種歴(3シーズン前まで)。
- ・新型インフルエンザワクチン接種の有無。
- ・喫煙ならびに飲酒習慣。

#### 4. 調査実施期間・新型インフルエンザ流行期間

調査は2009年9月に開始し、継続中。

新型インフルエンザ流行期間は、感染症発生動向調査病原微生物検出情報によるデータに基づき、本研究対象都道府県において「定点あたりのインフルエンザウイルスA(H1N1)pdm分離・検出報告数が11以上」の週と定義した。該当する期間は、2009年第36週(8月31日～9月6日)から2010年第7週(2月15日～2月21日)となった<sup>7)</sup>。

#### 5. 統計解析

症例と対照の特性比較を行なう際、t-test、Chi-square test、McNemar検定を適宜必要な箇所に用いた。

肺炎に対する各変数の粗オッズ比(OR)、調整OR(調整因子：呼吸器系の基礎疾患)、およびそれぞれの95%信頼区間(CI)は、Conditional logistic modelを用いて計算した。

本対象者における新型ワクチン接種者の90%(18/20人)は、季節性ワクチンを接種していたため(McNemar:  $p=0.058$ )、季節性ワクチン接種で調整した新型ワクチン接種の予防効果を検討することは困難である。そこで、インフルエンザワクチン(季節性・新型)接種パターンを4群(A群：両方非接種、B群：季節性のみ接種、C群：新型のみ接種、D群：両方接種)にカテゴリー化し、A群をリファレンスとして、B、C、D群の粗OR、調整OR(調整因子：呼吸器系の基礎疾患)を計算した。

統計学的に有意なレベルは、 $p < 0.05$ とした。解析には、SAS Version 9.1(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(倫理面への配慮)

- 1) 本研究は大阪市立大学医学部ならびに各研究参加施設の倫理委員会の倫理委員会の承認を得た。
- 2) インフォームド・コンセント

研究の趣旨については、文書により担当医が対象者(あるいは代諾者)に説明。同意は、自記式質問票への回答をもって得られたとした。なお、参加拒否を可能とする配慮については、依頼文書中に明記した。

#### 3) 個人情報の保護

解析に際しては、個人名は一切公表せず、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。また、調査票は施錠したキャビネットに保管した。

### C. 研究結果

2009年第36週から2010年第7週まで(新型インフルエンザ流行期間)に、名古屋地区、福岡地区の3医療機関にて68人の登録があった。

表1に特性比較を示す。症例は、25人(男性14人、女性11人、平均79.4歳)、対照は、43人(男性24人、女性19人、平均79.6歳)であった。呼吸器系の基礎疾患をもつ者は、症例群で12人(48%)、対象群で15人(35%)であった( $p=0.287$ )。肺炎球菌ワクチンの接種率は、症例群は32%、対照群は28%で、両群間で差を認めなかった( $p=0.721$ )。季節性インフルエンザワクチン、新型インフルエンザワクチンの接種率は、症例群では対照群より低い傾向を示した(季節性：症例群7人(28%) vs. 対照群19人(44%),  $p=0.185$ 、新型：5人(20%) vs. 15人(35%),  $p=0.194$ )。

表2に肺炎に対する3種のワクチン(季節性インフルエンザ、新型インフルエンザ、肺炎球菌)の粗ORと調整ORを示す。季節性インフルエンザワクチン、新型インフルエンザワクチンを接種した者の肺炎に対する粗ORは、共に1未満を示した(季節性：OR=0.38, 95%CI=0.11-1.30、新型：0.35, 0.09-1.40)。呼吸器系の基礎疾患で調整を行なったところ、両ワクチン接種のORは低下し、新型ワクチン接種のORは、境界域の有意差を示した(季節性：0.35, 0.10-1.25、新型：0.26, 0.06-1.17)。一方、肺炎球菌ワクチン接種は、予防効果を示すに至らなかった(粗OR=1.55, 0.46-5.17、調整OR=1.37, 0.40-4.61)。

インフルエンザワクチン(季節性・新型)接種パターン(A群：両方非接種、B群：季節性のみ接種、C群：新型のみ接種、D群：両方接種)の粗OR、調整ORを表3に示す。A群をリファレンスとした各群の調整ORは、D群で大きく低下し、境界域の有意差を示した(B群：0.71, 95%CI=0.13-3.73、C群：0.80, 0.04-15.9、D群：0.18, 0.03-1.05)。

#### D. 考察

65歳以上の高齢者では、季節性と新型インフルエンザワクチンの両方接種が、新型インフルエンザ流行期間における肺炎を予防したことが示唆された。一方、肺炎球菌ワクチン接種の肺炎に対する有効性は、検出するには至らなかった。

日本人の肺炎の原因菌として肺炎球菌が最も頻度が高いが<sup>8)</sup>、本症例においては、肺炎球菌性肺炎(肺炎球菌の尿中抗原検査、喀痰グラム染色、喀痰・血液培養のいずれかより肺炎球菌が検出)と診断し得た患者は25人中4人と少なかった。また、当該シーズンの新型インフルエンザ流行時には、若年感染者でウイルス性の肺炎が多く報告され、入院、死亡は、高齢者に多かった。以上より、本対象者の肺炎の誘因には、肺炎球菌や季節性インフルエンザウイルスより新型インフルエンザウイルスが関与したのかもしれない。

そこで、実施中の症例対照研究から、インフルエンザ流行期間以外の週「定点あたりのインフルエンザウイルスA(H1N1)pdm分離・検出報告数が0」(2010年第11週から2010年第47週:3月15日~11月28日まで)の登録者を抽出して、インフルエンザワクチン(季節性・新型)と肺炎球菌ワクチンの調整OR(調整因子:呼吸器の基礎疾患)を計算した。該当者は、59人(症例20、対照39)で、それぞれのORは、以下のとおりとなった、季節性:OR=0.56, 95%CI=0.13-2.33、新型:0.67, 0.21-2.13、肺炎球菌:0.54, 0.08-3.86。インフルエンザ流行期間に比べてインフルエンザワクチン(季節性・新型)のOR低下は小さくなり、肺炎球菌ワクチンのORが1未満を示した。インフルエンザ流行期間以外での肺炎の誘因には、インフルエンザウイルス以外の病原体の関与が大きいと考えられる。

一方、本対象者は、季節性、新型の順でインフルエンザワクチン接種を受けた者が多かった。新型インフルエンザウイルスの抗体価上昇に季節性インフルエンザワクチン接種によるプライミング効果が影響し、季節性と新型の両方のインフルエンザワクチンを接種した群で肺炎に対する予防効果がより大きく表れた可能性も考えられる。また、動物実験によると新型インフルエンザウイルスA(H1N1)は、季節性インフルエンザウイルスA(H1N1)に比べて肺で増殖し易いとの報告もある<sup>9)</sup>。

本研究の弱点は、例数が少ないことである。しかし、2種類(季節性・新型)のインフルエンザワクチン接

種が施行されたシーズンは本対象時期のみである。今後は、新型インフルエンザウイルス株を含む季節性インフルエンザワクチン(3価)の肺炎に対する予防効果の検討を進めていきたい。

#### E. 結論

65歳以上の高齢者では、季節性と新型インフルエンザワクチンの両方接種が、新型インフルエンザ流行期間における肺炎を予防したことが示唆された。

#### 文献

- 1) 厚生統計協会: 衛生の主要指標、人口動態、死亡。国民衛生の動向・厚生指標(増刊)、56: 49-61, 2009.
- 2) John P.M, Marjorie DB, Mark CH, William HB, Walter WW, Peter AP, and Phillip HR. Influenza Vaccination Programs for Elderly Persons: Cost-effectiveness in a Health Maintenance Organization. *Ann Intern Med* 121: 947-952, 1994.
- 3) Kristin LN, James DN, David BN, John P. Mullooly, and Eelko H. Effectiveness of Influenza Vaccine in the Community-Dwelling Elderly. *N Engl J Med* 357: 1373-81, 2007.
- 4) Kristin LN, J Wuorenma, T Sternberg. Benefits of Influenza Vaccination for Low-, Intermediate-, and High-Risk Senior Citizens. *Arch Intern Med* 158: 1769-1776, 1998.
- 5) CDC: Prevention and Control of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 58(RR-8):1- 54, 2009.
- 6) 国立感染症研究所 病原微生物検出情報2009/10シーズン
- 7) 国立感染症研究所 病原微生物検出情報(IASR) インフルエンザウイルス分離・検出速報 2009/10シーズン
- 8) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, and Osawa M. Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients. A 3-Year Prospective Study in Japan. *Chest* 114(6): 1588-93, 1998.
- 9) Vincent J.Munster, et al. Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Virus in Ferrets. *Science* 325, 481(2009); DOI: 10.1126/science.1177127

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 鈴木幹三、鶴飼真弓、岩田康一、他：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。接触感染予防策<経口感染>。感染制御JICP 6：76-82, 2010
- 2) 鷺尾昌一、豊島泰子、鈴木幹三、他：精神科病院に勤務する職員におけるインフルエンザワクチンの接種状況。臨牀と研究87：230-233, 2010
- 3) 鈴木幹三、山本俊信、菅 栄：市中肺炎。総合臨牀59：395-399, 2010
- 4) 矢野久子、鈴木幹三：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。接触感染予防策<耐性菌感染>。感染制御JICP 6：155-159, 2010
- 5) 岩田康一、玉置紀代子、鈴木幹三、他：高齢者施設における食中毒予防と発生時の対応。臨床老年看護17(3)：31-39, 2010
- 6) 広瀬かおる、鈴木幹三、鷺尾昌一：愛知県の高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの接種状況に関する調査研究。臨牀と研究87：702-706, 2010
- 7) 村木良一、鈴木幹三：高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。接触感染予防策<皮膚感染>。感染制御JICP 6：255-259, 2010
- 8) 岡本理恵、鈴木幹三：学校保健安全法。INFECTION CONTROL 19：774-780, 2010
- 9) 鈴木幹三、太田千晴、山本俊信、他：季節性／新型インフルエンザの予防と感染者への対応。臨床老年看護17(5)：30-35, 2010
- 10) 鈴木幹三、山本俊信、村木良一：高齢者と非高齢者の感染症病態の相違点。Geriatric Medicine 48：1293-1297, 2010
- 11) 松本光弘、岡本理恵、鈴木幹三。高齢者施設・精神科病院関連施設における感染制御。空気感染予防策。感染制御JICP 6：343-349, 2010
- 12) 鈴木幹三、秋山理明、新美陽子：在宅・施設でのノロウイルス対策。在宅ケアの感染対策と消毒 8：38-39, 2010
- 13) 鈴木幹三：疥癬。疾病と治療 I 第IV章感染症（竹末芳生編）、南江堂、東京、p293, 2010

### 2. 学会発表

- 1) 鈴木幹三、近藤亨子、熊谷桂子、他：在宅療養高齢者におけるインフルエンザ発病に関連する因子。第69回日本公衆衛生学会総会、東京、2010.10
- 2) 厚生労働科学研究補助金「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」高齢者肺炎研究グループ：季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザワクチンの肺炎予防効果。第69回日本公衆衛生学会総会、東京、2010.10
- 3) 広瀬かおる、林嘉光、鈴木幹三：愛知県の高齢者入所施設における肺炎球菌ワクチン接種に関する調査。第53回日本感染症学会中日本地方会学術集会、京都、2010.11

## 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 特性比較

特性	症例 (n = 25)	対照 (n = 43)	P-value
年齢(歳)	79.4 (65 - 95)	79.6 (65 - 97)	0.928*
性			
男	14 (56)	24 (56)	0.988†
呼吸器系の基礎疾患			
あり	12 (48)	15 (35)	0.287†
肺炎球菌ワクチン			
接種	8 (32)	12 (28)	0.721†
季節性インフルエンザワクチン			
接種	7 (28)	19 (44)	0.185†
新型インフルエンザワクチン			
接種	5 (20)	15 (35)	0.194†

表中は、n(%),もしくはmean (range)

\* t-test, † Chi-square test

表2 肺炎に対する3種のワクチン(季節性インフルエンザ・新型インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン)のオッズ比

	症例 (n = 25)	対照 (n = 43)	粗OR	95% CI	P-value	調整OR*	95% CI	P-value
季節性インフルエンザワクチン								
非接種	18 (72%)	24 (56)	1			1		
接種	7 (28)	19 (44)	0.38	0.11 - 1.30	0.122	0.35	0.10 - 1.25	0.105
新型インフルエンザワクチン								
非接種	20 (80)	28 (65)	1			1		
接種	5 (20)	15 (35)	0.35	0.09 - 1.40	0.136	0.26	0.06 - 1.17	0.078
肺炎球菌ワクチン								
非接種	17 (68)	31 (72)	1			1		
接種	8 (32)	12 (28)	1.55	0.46 - 5.17	0.480	1.37	0.40 - 4.61	0.617

\* 調整因子：呼吸器系の基礎疾患

表3 肺炎に対する季節性インフルエンザワクチンと新型インフルエンザワクチン接種のオッズ比

インフルエンザワクチン(季節性・新型)	症例 (n = 25)	対照 (n = 43)	粗OR	95% CI	P-value	調整OR*	95% CI	P-value
A: 両方非接種	17 (68%)	23 (53)	1			1		
B: 季節性インフルエンザワクチンのみ接種	3 (12)	5 (12)	0.69	0.13 - 3.61	0.663	0.71	0.13 - 3.73	0.684
C: 新型インフルエンザワクチンのみ接種	1 (4)	1 (2)	1.41	0.09 - 23.6	0.809	0.80	0.04 - 15.9	0.886
D: 両方接種	4 (16)	14 (33)	0.22	0.04 - 1.18	0.077	0.18	0.03 - 1.05	0.057

\* 調整因子：呼吸器系の基礎疾患

## 妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性

研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所感染症対策課担当課長）  
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講師）  
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）  
研究協力者：出口 昌昭（十三市民病院産婦人科部長）  
研究協力者：川端 和女（川端産婦人科院長）  
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研究員）  
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教授）

### 研究要旨

大阪市内の2医療機関を受診した妊婦を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した（2009/10シーズン、前向き cohort study）。本研究に同意した妊婦150人（平均年齢30.5歳）全員に、2009年11月、新型ワクチン0.5ml（ロット番号：NM001A、北里研究所）の1回目接種を実施した。2010年3月28日まで毎週のはがき調査（自記式）を行い、1)インフルエンザ様疾患、2)呼吸器症状による医療機関受診、3)医師診断によるインフルエンザ、の各結果指標について発生状況を把握した。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法により評価し、1回目接種3週後に $\geq 1:40$ の赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を有した者と有しなかった者で発病割合を比較した。Antibody efficacyと達成率の積はワクチン有効率に相当する。Antibody efficacyは、全観察期間（2010年3月28日まで）、期間A（2010年2月21日まで）、期間B（2010年1月31日まで）の3つの期間で検討した。1回目接種から接種後3週までの期間にA型インフルエンザに罹患した1人を除外し、149人を解析対象とした。

接種前HI価が $< 1:40$ であった者138人のうち、1回目接種3週後に $\geq 1:40$ のHI価を獲得した者は121人であった（達成率88%）。「インフルエンザ様疾患」および「医師診断によるインフルエンザ」は発生数が少なく、antibody efficacyを評価できなかった。「呼吸器症状による医療機関受診」については、統計学的有意に到らなかったものの、 $\geq 1:40$ のHI価を有する者でオッズ比（OR）が低下した。調整OR（95%信頼区間）は、全観察期間で0.38（0.09-1.64）、期間Aで0.49（0.10-3.00）、期間Bで0.29（0.04-2.16）であった。

対象者の大部分がワクチン接種により十分な免疫を獲得し、結果の発生数も限られていたことから、有意なantibody efficacyの検出に到らなかった。しかし、「呼吸器症状による医療機関受診」に対して51～71%のantibody efficacy、すなわち45～62%のワクチン有効率が示唆された。

### A. 研究目的

妊婦はインフルエンザ関連合併症のリスクが高いとされており、米国ではインフルエンザワクチン接種の勧告対象となっている<sup>1)</sup>。2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時は、わが国においても、妊婦は新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象となった。今回、当該シーズンにおいて、妊婦を対象に新型インフルエンザワクチンの有効性を検討

したので報告する。

### B. 研究方法

デザインは前向きコホート研究である。大阪市内の2医療機関（大阪市立十三市民病院、川端産婦人科）を受診した妊婦のうち、新型インフルエンザワクチン接種を希望した150人（平均年齢30.5歳、十三市民病院100人、川畑産婦人科50人）を対象とした。

登録時の情報は、自記式質問票および医師記入用調査票を用いて収集した。自記式質問票により収集した項目は、健康関連(身長、体重、基礎疾患など)、ワクチン関連(季節性インフルエンザワクチン接種歴など)、および生活関連(手洗い、うがい、マスク使用、喫煙、同居家族数など)の情報である。医師記入用調査票により、妊娠週数、単胎・多胎の別、妊娠合併症などの情報を収集した。

登録時、対象者全員に新型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、北里研究所製・シリンジタイプの新型インフルエンザワクチン0.5ml(ロット番号:NM001A)である。1接種あたり15 $\mu$ gの抗原が含まれており、保存剤は添加されていない。2009年11月に1回目を接種し、3週間あけて2回目を接種した。また、接種前、1回目接種3週後、2回目接種4週後に全血5ccを採取した。血清を分離した後、-20 $^{\circ}$ C以下で保存し、2010年2月に北里研究所で定法により赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

対象者の発病状況は、毎週のハガキ調査(自記式)により情報を収集した。登録時から2010年3月28日の期間について、発熱、咳・痰、咽頭痛、鼻汁、呼吸器症状による医療機関受診、医師診断によるインフルエンザに関する報告を依頼した。本研究の結果指標は、(1)インフルエンザ様疾患(38 $^{\circ}$ C以上の発熱 plus 咳・痰、咽頭痛 and/or 鼻汁)、(2)呼吸器症状による医療機関受診、(3)医師診断によるインフルエンザ、とした。

本研究の対象者は全員がワクチン接種を受けているため、ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法により評価した。すなわち、ワクチン接種後に $\geq 1:40$ のHI価を有した者と有しなかった者で発病割合を比較し、HI価 $\geq 1:40$ のオッズ比(OR)を算出した(antibody efficacy [%]=(1-OR) $\times$ 100)。なお、antibody efficacyと達成率(接種前HI価 $< 1:40$ であった者のうち、接種後HI価 $\geq 1:40$ となった者の割合)の積は、ワクチン有効率に相当する<sup>2,3)</sup>。

2009/10シーズンにおける、大阪府の定点あたりインフルエンザ報告患者数を図1に示す。本研究のワクチン有効性は、①全観察期間(2010年3月28日まで)、②期間A:定点あたり報告患者数が1人以上の期間(2010年2月21日まで)、③期間B:定点あたり報告患者数が5人以上の期間(2010年1月31日まで)の3つの期間で検討した。

ハガキによる発病調査の結果、新型インフルエン

ザワクチン1回目接種から接種3週後までの期間にA型インフルエンザに罹患した1人を除外し、149人を解析対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたっては、対象者から文書による同意を得た。また、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委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

1回目の新型インフルエンザワクチン接種は2009年11月7日~27日の期間に、1回目接種3週後の採血と2回目の接種は2009年12月3日~18日の期間に実施した。接種前HI価が $< 1:40$ であった者138人のうち、1回目接種3週後にHI価が $\geq 1:40$ に達した者は121人であった。すなわち、達成率は88%(121/138)であった。本研究では、対象者の大部分が1回の接種で防御レベルのHI価を獲得していたこと、1回目接種3週後の時点ですでに流行のピークを過ぎていたこと(図1)を勘案し、1回目接種3週後のHI価が $< 1:40$ の者(17人)と $\geq 1:40$ の者(132人)を比較することにより、antibody efficacyを算出した。

### 1. 特性比較(表1)

年齢の中央値は約30歳であった。新型インフルエンザワクチン1回目接種3週後のHI価が $< 1:40$ の者は、 $\geq 1:40$ の者と比べて、「今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種あり」の割合が高く、「外出時のマスク着用習慣あり」「現在・過去喫煙あり」の割合が低かった(それぞれ $p=0.029$ 、 $0.033$ 、 $0.043$ )。妊娠週数は、28週以上の者が約半数であった。多胎の者はなく、ほとんどの者が妊娠合併症を有していなかった。

### 2. 新型インフルエンザワクチン1回目接種3週後のHI価別にみた発病率(表2)

「インフルエンザ様疾患」および「医師診断によるインフルエンザ」の報告は非常に少なく、詳細な解析に耐えうる発生数を観察できなかった。「呼吸器症状による医療機関受診」については、1回目接種3週後のHI価が $< 1:40$ の者のうち18~29%、 $\geq 1:40$ の者のうち8~13%が報告した。また、「呼吸器症状による医療機関受診」は、全観察期間、期間A、期間Bのいずれについても、1回目接種3週後のHI価が $<$

1:40の者と比べて、 $\geq 1:40$ の者で発病率が低かった。  
3. 「呼吸器症状による医療機関受診」に対する、新型インフルエンザワクチン1回目接種3週後HI価 $\geq 1:40$ のオッズ比(表3)

交絡因子の影響を補正したadjusted OR (95%信頼区間、CI)は、全観察期間で0.38(0.09-1.64)、期間Aで0.49(0.10-3.00)、期間Bで0.29(0.04-2.16)であった。いずれも統計学的有意には到らなかったが、51~71%のantibody efficacyを得た。達成率が88%であったことから、ワクチン有効率は45~62%に相当すると算出された。

#### D. 考察

2009/10シーズンに、妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した。統計学的有意には到らなかったが、「呼吸器症状による医療機関受診」に対して51~71%のantibody efficacy、すなわち45~62%のワクチン有効率が示唆された。

妊婦を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した報告は極めて少なく、結論も一致していない。バングラデシュで行われた無作為化比較対照試験では、妊娠週数が28週以上の妊婦に対するワクチン接種により、妊婦の有熱性呼吸器疾患が29%減少した<sup>4)</sup>。一方、米国で実施された後ろ向き研究で、Kaiser Permanente社(健康維持機構に分類される保険会社)による1997~2002年の診療録データを用いた検討では、接種を受けた妊婦においてインフルエンザ様疾患の減少を認めなかった<sup>5)</sup>。

米国では、以前から、予防接種諮問委員会が妊婦に対するインフルエンザワクチン接種を勧告している。2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時も、妊婦は優先接種の対象であった。妊婦におけるインフルエンザワクチンの有効性の知見が限られているにもかかわらず、ワクチン接種が勧告されている理由は、妊娠により、母体におけるインフルエンザ関連合併症のリスクが増大することが示唆されているためである。例えば、1918~1919年、1957~1958年のインフルエンザパンデミック時は、妊婦におけるインフルエンザ関連の超過死亡が観察されている<sup>6)</sup>。

一方、わが国についてみると、2008/09シーズンまでは季節性インフルエンザワクチンの添付文書の「接種上の注意」欄に「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則」とする記載があったことから、接種はほとんど行われていなかっ

たと考えられる。しかし、妊婦はインフルエンザ関連合併症のリスクが高いという知見に基づき、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時は、わが国においても妊婦は新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象となった。なお、わが国における新型インフルエンザワクチンの接種回数については、妊婦は1回接種でよいと最終的に判断されたが、本研究開始時はまだ議論中であったため、本研究の対象者は2回の接種を受けた。

本研究は、ワクチン有効性を検出するにあたって非常に厳しい環境にあった。インフルエンザワクチンの有効性研究では、観察期間を流行期に限って検討することにより、有効性を鋭敏に検出し得ることが報告されている<sup>7)</sup>。しかし、本研究の開始時に流行のピークがすでに過ぎつつあった状況から、一般的な流行の定義に相当する「定点あたりのインフルエンザ報告患者数が10人以上」の期間に限定して検討することができなかった。また、対象者の大部分は1回の接種で防御レベルのHI価を獲得し、「呼吸器症状による医療機関受診」以外の結果指標については解析に耐えうる発生数を観察できなかった。

本研究における結果指標の発生数は、「インフルエンザ様疾患」よりも「呼吸器症状による医療機関受診」の方が多かった。理由として、妊婦は妊娠中に定期的に産科を受診するため、発熱を伴わない呼吸器症状を自覚した場合、定期受診時にかかりつけの産科医に相談したことを「呼吸器症状による医療機関受診」として報告したかもしれない。過去の報告によると、妊婦は、妊娠していない女性と比べて、インフルエンザ流行期に呼吸器疾患で受診する回数が増加する<sup>8)</sup>。また、妊婦のうち約25%が、妊娠期間中に呼吸器疾患でかかりつけ医を受診したという報告もある<sup>9)</sup>。

一般的に、ワクチン有効性を検討する観察研究で、接種群・非接種群における「医療機関受診」を結果指標として比較する場合は、ワクチン接種と受診行動が関連すると考えられるため、ワクチン有効性に偏りが生じる可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。しかし、本研究の対象者は全員がワクチン接種を受けており、1回目接種3週後のHI価は対象者に知らされていない。本研究における「呼吸器症状による医療機関受診」は、ハガキ調査による自己申告であるため、誤分類は否定できないものの、non-differentialに生じていると考えられる。

対象者のうち、登録時の妊娠週数が28週以上であった者は約半数であることから、観察期間終了(2010年3月28日)までに出産を迎えた者もある。追加解析として、観察期間を出産日までに限定した検討も行ったが、ワクチン有効率はほとんど変わらなかった。

## E. 結論

2009/10シーズンに、新型インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦150人を対象に前向きコホート研究を実施し、ワクチンの有効性を検討した。対象者の大部分がワクチン接種により十分な免疫を獲得し、結果の発生数も限られていたことから、有意な antibody efficacy の検出に到らなかった。しかし、「呼吸器症状による医療機関受診」に対して51~71%の antibody efficacy、すなわち45~62%のワクチン有効率が示唆された。

## 文献

- 1) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62.
- 2) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwara J, Kataoka K, Goto S, Oka T. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. Vaccine. 1997 Jun;15(9):962-7.
- 3) Hara M, Tanaka K, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized elderly in Japan. Vaccine. 2010 Aug 9;28(35):5664-8.
- 4) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1555-64.
- 5) Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am J Perinatol. 2004 Aug;21(6):333-9.

- 6) Naleway AL, Smith WJ, Mullooly JP. Delivering influenza vaccine to pregnant women. Epidemiol Rev 2006;28:473-53.
- 7) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuji S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan--with special reference to minimizing outcome misclassification. Vaccine. 2009 Nov 23;27(50):7031-5. Epub 2009 Sep 26.
- 8) Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF Jr. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep 1986;101:205-11.
- 9) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, Allen VM, Coombs A, Scott J, MacDonald N. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ. 2007 Feb 13;176(4):463-8.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Effectiveness of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women. Options for the control of influenza VII. 3-7 September 2010, Hong Kong SAR, China.
- 2) 福島若葉、大藤さとし、吉田英樹、畑山英明、前田章子、廣田良夫：妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性. 第69回日本公衆衛生学会総会. 2010年10月27~29日, 東京.

## 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



図 1. 大阪府における、定点あたりインフルエンザ報告患者数 (2009/10 シーズン)

(報告患者数/定点)

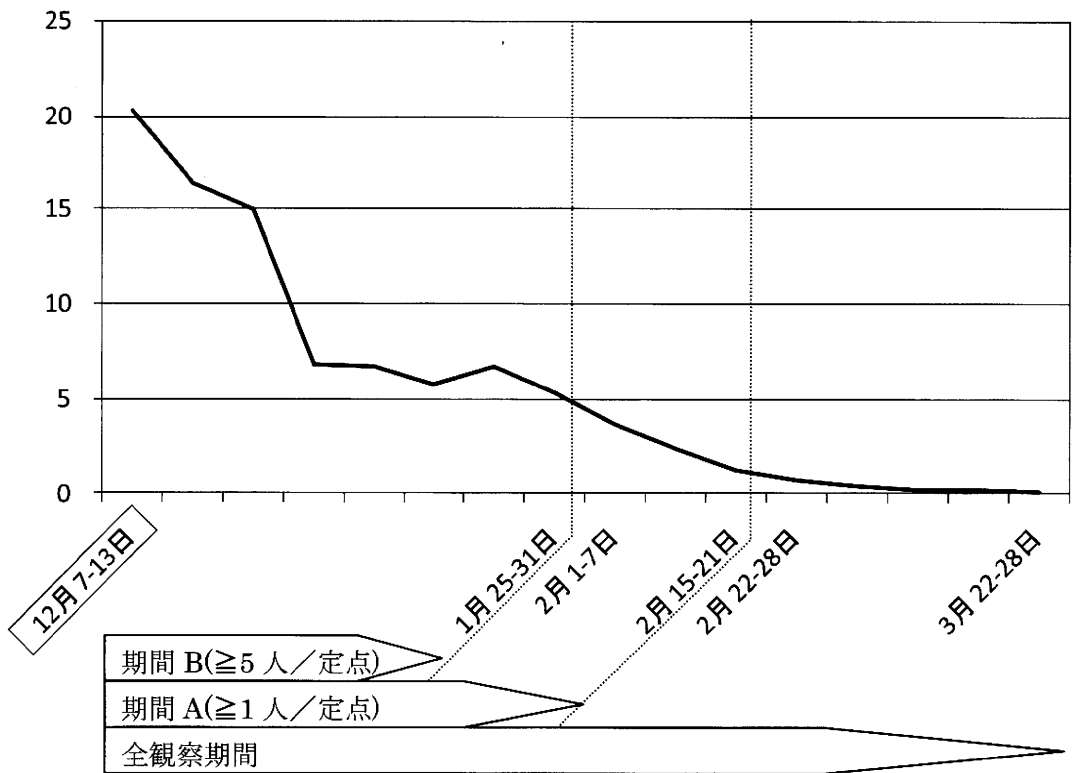


表 1. 特性比較

変数	新型インフルエンザワクチン		P 値 *
	1 回目接種 3 週後の HI 価		
	<1:40 (N=17)	≥1:40 (N=132)	
年齢 (歳)	30 (21-37)	31 (17-41)	0.969
妊娠前の BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.5 (17.9-22.3)	20.2 (16.9-30.8)	0.291
基礎疾患 ** (あり)	0 (0)	9 (7)	0.599
食餌・薬剤アレルギー (あり)	2 (12)	28 (21)	0.526
今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種 (あり)	8 (47)	27 (20)	0.029
昨シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種 (あり)	8 (47)	48 (37)	0.418
昨シーズンのインフルエンザ罹患 (あり)	1 (6)	9 (7)	1.000
外出時のマスク着用習慣 (あり)	3 (18)	59 (45)	0.033
帰宅時の手洗い習慣 (あり)	16 (94)	124 (94)	1.000
帰宅時のうがい習慣 (あり)	14 (82)	101(77)	0.763
現在・過去喫煙 (あり)	2 (12)	48 (36)	0.043
同居家族数 (本人を含む)	3 (1-5)	3 (1-7)	0.540
就学年数 (年)	14 (10-16)	14 (9-20)	0.440
これまでの妊娠回数 (回)	1 (0-4)	1 (0-8)	0.582
妊娠週数			
14 週未満	4 (24)	18 (14)	
14~27 週	6 (35)	44 (33)	
28 週以上	7 (41)	70 (53)	0.490
多胎 (あり)	0 (0)	0 (0)	-
妊娠合併症			
高血圧 (あり)	0 (0)	1 (1)	1.000
貧血 (あり)	0 (0)	4 (3)	1.000
糖尿病 (あり)	0 (0)	0 (0)	-
中毒症 (あり)	0 (0)	0 (0)	-

表中の数値は、中央値 (範囲) あるいは n (%)。

\* 連続変数については Wilcoxon の順位和検定、カテゴリ変数についてはカイ 2 乗検定あるいは Fisher の直接確率検定。

\*\* 基礎疾患：慢性肺疾患 (含：喘息)、心血管疾患 (除：高血圧)、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経筋疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病およびアトピー。

表 2. 新型インフルエンザワクチン 1 回目接種 3 週後の HI 価別にみた発病率

結果指標	全観察期間 (2010/3/28 まで)		期間 A : 定点あたり 報告患者数 ≥ 1 人 (2010/2/21 まで)		期間 B : 定点あたり 報告患者数 ≥ 5 人 (2010/1/31 まで)	
	< 1:40 (N=17)	≥ 1:40 (N=132)	< 1:40 (N=17)	≥ 1:40 (N=132)	< 1:40 (N=17)	≥ 1:40 (N=132)
	インフルエンザ様疾患*					
発熱 : ≥ 38.0°C						
なし	17 (100)	116 (95)	17 (100)	125 (98)	17 (100)	126 (98)
あり	0 (0)	6 (5)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	2 (2)
欠損値	0	10	0	5	0	4
発熱 : ≥ 38.5°C						
なし	17 (100)	118 (97)	17 (100)	126 (99)	17 (100)	127 (99)
あり	0 (0)	4 (3)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
欠損値	0	10	0	5	0	4
発熱 : ≥ 39.0°C						
なし	17 (100)	119 (98)	17 (100)	127 (100)	17 (100)	128 (100)
あり	0 (0)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
欠損値	0	10	0	5	0	4
呼吸器症状による医療機関受診						
なし	12 (71)	107 (87)	14 (82)	116 (91)	14 (82)	118 (92)
あり	5 (29)	16 (13)	3 (18)	12 (9)	3 (18)	10 (8)
欠損値	0	9	0	4	0	4
医師診断によるインフルエンザ						
なし	17 (100)	121 (99)	17 (100)	126 (99)	17 (100)	127 (99)
あり	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
欠損値	0	10	0	5	0	4

表中の数値は n (%)。

\* 疾病定義 : 38°C以上の発熱 plus 咳・痰、咽頭痛 and/or 鼻汁。

表 3. 「呼吸器症状による医療機関受診」に対する、新型インフルエンザワクチン 1 回目接種 3 週後 HI 価 $\geq$ 1:40 のオッズ比

	全観察期間 (2010/3/28 まで)	期間 A : 定点あたり 報告患者数 $\geq$ 1 人 (2010/2/21 まで)	期間 B : 定点あたり 報告患者数 $\geq$ 5 人 (2010/1/31 まで)
Crude OR (95%CI)	0.36 (0.12-1.25)	0.48 (0.13-2.30)	0.40 (0.11-1.92)
Adjusted OR (95%CI)	0.38 (0.09-1.64)	0.49 (0.10-3.00)	0.29 (0.04-2.16)

OR : オッズ比、CI : 信頼区間。

\* 調整変数 : 年齢 (<29/29-33/ $\geq$ 34 歳)、妊娠前の BMI (<19.2/19.2-21.4/ $\geq$ 21.5 kg/m<sup>2</sup>)、基礎疾患 (あり/なし)、外出時のマスク着用 (あり/なし)、就学年数 (<13/13-14/ $\geq$ 15 年)、これまでの妊娠回数 (0/1/ $\geq$ 2 回)、妊娠週数 (<14/14-27/ $\geq$ 28 週)、今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種 (あり/なし)、喫煙状況 (喫煙歴なし/現在・過去喫煙あり)。

## 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、安全性に関する研究

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講師）  
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）  
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

2009年の新型インフルエンザ流行に伴い、基礎疾患を有する者はインフルエンザのハイリスクグループとして、新型インフルエンザワクチンの優先接種対象に位置付けられた。しかし、肝疾患を有する者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性、安全性については、論拠が限られている。本研究では、C型慢性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、安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。

対象は、2009年11月時点において大阪市立大学医学部附属病院肝胆膵内科に通院していたC型慢性肝疾患患者80人である。登録時には、身長、体重、基礎疾患、季節性ワクチン接種歴、各種生活習慣等の情報を収集した。また、医師記入用調査票を用いて、治療薬(インターフェロン：IFN、強力ネオミノファーゲンC：SNMC)、肝がん、腹水の有無、各種検査所見等の情報を得た。対象者には、新型インフルエンザワクチン0.5ml(ロット番号：HP01A、BIKEN)を1回皮下接種し、接種前(S0)・1回目接種3週後(S1)の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。解析では、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、sero-response rate(HI価4倍以上上昇の割合)、sero-protection rate(HI価1:40以上の割合)を算出した。

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。幾何平均抗体価は8(S0)から82(S1)に上昇し、上昇倍数は10.3であった。sero-response rateは72%、sero-protection rateは71%であり、1回接種でEMEA基準、FDA基準を満たす抗体応答が得られた。これらの結果は肝硬変の有無に拘わらず同様であった。一方、年齢が高い者、BMIが低い者、肝疾患の罹病期間が長い者、SNMC投与中の患者では、抗体応答が低い傾向を認めた。また、新型ワクチン接種前に2009/10シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)でも、新型ワクチンに対する抗体応答が低かった。

C型慢性肝疾患患者では、新型インフルエンザワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。新型ワクチンに対する抗体応答は、年齢・肝疾患の罹病期間・SNMC投与・直近の季節性ワクチン接種により影響を受けた可能性がある。

### A. 研究目的

米国予防接種諮問委員会の勧告によると、米国では肝疾患患者を「基礎疾患を有する者」に位置付け、毎年のワクチン接種を勧告している<sup>1)</sup>。また、2009年の新型インフルエンザ流行時には、本邦においても肝硬変患者を含む基礎疾患を有する者に対して新型インフルエンザワクチン接種が推奨された。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・免疫原性はもとより、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。

肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性について検討した報告は、これまでのところ3編のみである<sup>2-4)</sup>。2000年にイタリアで実施された研究では、インフルエンザワクチンに対する抗体応答を肝硬変患者と健常成人で比較し、肝硬変患者は

健常成人と比較し抗体応答が低下しているもの有意差は認めなかったと報告している<sup>3)</sup>。また、1997-1998年にオランダで実施された研究においても、肝硬変患者は健常成人と匹敵する抗体応答を示している<sup>4)</sup>。従って、肝硬変患者における季節性インフルエンザワクチン接種の免疫原性は良好であることが示唆される。しかし、これまでに曝露免疫を持たない新型インフルエンザに関しても、肝硬変患者でワクチン接種により良好な免疫応答を示すのかについては、論拠が必要である。

本邦における肝硬変の主原因はC型肝炎ウイルス感染である<sup>5)</sup>。C型肝炎ウイルス感染患者は、標準的治療として、ウイルス排除を目的としたインターフェロン(IFN)治療、肝臓の抗炎症作用を目的とした強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与などを受ける<sup>6)</sup>。しかし、SNMCには抗炎症作用の他に、T細胞の抑制作用などを含む免疫調節作用がある<sup>7)</sup>。従って、SNMC投与中の患者はインフルエンザワクチン接種に対する免疫原性が低下している可能性がある。また、IFN治療中の患者に関しても、IFN自体が体内の免疫系に影響を与える因子であるため<sup>8)</sup>、インフルエンザワクチン接種に対する免疫応答が変化している可能性がある。しかし、肝疾患患者におけるワクチン接種の免疫原性を検討した過去の報告では、これら治療薬の影響については十分に考慮されていない<sup>3,4)</sup>。

一方、現在のIFN治療の主流であるペグインターフェロン+リバビリンの併用療法は、治療中に汎血球減少や発熱、食欲低下に伴う栄養不良を引き起こすことが多い<sup>9)</sup>。この治療は約1年間の期間を要するため、患者は治療中にインフルエンザシーズンを迎えることとなる。しかし、IFN副反応を呈した患者を含め、IFN投与中の患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性、安全性に関する情報が不足しているため、IFN投与患者のワクチン接種の可否に関する判断が容易ではない状況が続いている。また、肝疾患患者の中には「肝臓が悪い」という理由でワクチンの副反応を懸念し、接種を拒否する患者も存在する。患者に対して主治医が積極的にワクチン接種を勧めることができる環境を整備するためには、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、安全性に関する論拠を蓄積させる必要がある。

そこで、本研究では、C型慢性肝疾患患者を対象に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性を

検討するため、前向きコホート研究を実施した。免疫原性の評価では、年齢、接種前抗体価等の影響を十分に考慮する必要がある<sup>10)</sup>。そこで、本研究では、赤血球凝集抑制抗体価(HAI)の誘導について、幾何平均抗体価、sero-response rate(HI価4倍以上上昇の割合)、sero-protection rate(HI価1:40以上の割合)を算出することにより評価を行い、抗体誘導に対する各種背景因子の独立した影響も合わせて検討した。

## B. 研究方法

### 対象者

平成21年11月時点において、大阪市立大学医学部付属病院肝胆膵内科に通院していたC型慢性肝疾患患者80人を対象とした。過去にIFN治療を実施し肝炎ウイルスが陰転化した患者、既に新型インフルエンザに感染していた患者は、対象から除外した。対象者は、医療機関受診時に主治医から本研究の目的、概要などについてインフォームドコンセントを受け、書面による同意を得た。

### ワクチン接種

使用ワクチンは、新型インフルエンザHAワクチン(ロット番号：HP01A、ビケン)であり、ワクチン株はA/California/7/2009、HA含量は30 $\mu$ g/mlであった。1回接種量を0.5mlとして、登録時に1回の皮下接種を行った。

### 情報収集

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、SNMC治療、肝がん、腹水、肝性脳症、検査値、等の疾患関連の情報は、医師記入用調査票により収集した。

また、副反応調査として、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、接種後48時間以内の全身反応、局所反応に関する情報収集を行った。眼呼吸器症候群は、カナダで報告された定義に基づき<sup>11)</sup>、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、を

調査票に含めた。また、全身反応では5項目：発熱、全身倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹、局所反応では5項目：発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛について、情報収集を行った。

#### 血清採取、抗体価測定

対象者から、接種前(S0)、接種3週後(S1)の計2回、採血を行った。採取した血清は、測定までの期間、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した。2010年4月、(財)阪大微生物病研究所サーベイランスセンターにて、定法により赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した<sup>12)</sup>。

#### 解析

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、sero-response rate (HI価4倍以上上昇の割合)、sero-protection rate (HI価1:40以上の割合)を算出した。なお、計算過程において、HI価 $<1:10$ は1:5として計算した。HI価は対数変換を行った上で各指標の算出を行い、算出した数値を指数変換でoriginal scaleに戻したものを結果として記載した。

さまざまな交絡因子の影響を考慮するため、以下の層化解析を行った：年齢(3分位)、性別、BMI(3分位)、肝疾患罹病期間(3分位)、接種前抗体価( $<1:10$ 、 $1:10$ - $1:20$ 、 $1:40$ +)、2009/10シーズンの季節性ワクチン接種状況(非接種、接種)、季節性ワクチン接種から新型ワクチン接種までの期間(非接種、23日以上、22日以内)、SNMC(非投与、投与)、IFN(非投与、投与)、肝がん(なし、あり)、血小板数( $<10$ 万、 $10$ 万+)、ALT値( $<45$ 、 $45$ +)、アルブミン値( $<3.5$ 、 $3.5$ +)、プロトロンビン活性( $<80$ 、 $80$ +)、Child-Pugh Score( $<5$ 、 $5$ +)。カテゴリー内における幾何平均抗体価の上昇倍数の有意性は、Wilcoxon signed-rank sum testにより評価した。また、幾何平均抗体価および上昇倍数のカテゴリー間での比較はWilcoxon rank sum testあるいはKruskal-Wallis testによりP値の算出を行った。Chi-square testや傾向性の検定のためのMantel-extension methodも必要に応じて使用した。さらに、新型ワクチンの免疫応答に対する各交絡因子の独立した影響を検討するため、logistic regression modelによりsero-response rateあるいはsero-protection rateに対するOdds ratios (OR)および95% confidence intervals (95% CI)を算出した。

副反応については、眼呼吸器症候群、全身反応、局所反応の各項目を報告した者の人数および割合を

算出した。発熱、全身倦怠感などはIFN治療による副反応としても生じうる項目であるため、全対象者での解析とIFN患者を除外した場合の解析を行った。

検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。解析にはSAS Ver. 9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(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9日から平成21年12月4日までの期間に、C型慢性肝疾患患者80人に対して、新型インフルエンザワクチンの1回接種を行った。季節性ワクチンとの同時接種を受けた者はいなかった。副反応調査は全員が回答したが、接種3週後の血清を採取しえたのは79人であった。調査期間中にインフルエンザに罹患したものはなかった。

##### 1. 対象者の特性(表1)

対象者80人の年齢は平均64.3歳で、男性が19%を占めた。他の基礎疾患を有する者は33%であり、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。登録時までに2009/10シーズンの季節性ワクチンを接種していた者は39%であった。肝疾患の罹病期間は平均14.7年であった。19%の患者が、SNMCの投与を受けており、39%の患者は現在IFN治療中であった。肝がんを有する者は8%、肝硬変が示唆される者(Child-pugh Score $\geq 5$ 点)は28%であった。

##### 2. 免疫原性(表2、表3、表4)

表2に新型ワクチンに対する抗体応答の概要を示す。全対象者における解析では、幾何平均抗体価は8(S0)から82(S1)に上昇し、上昇倍数は10.3であった。sero-response rateは72%(95%信頼区間：62%–82%)、sero-protection rateは71%(61%–81%)であり、1回接種でEMEA基準<sup>13)</sup>、FDA基準<sup>14)</sup>を満たす抗体応答が得られた。これらの結果は、性別、誕生日、肝疾患の重症度(肝硬変、肝がん、各種血液所見など)に拘わらず同様であった。一方、年齢が高い者、BMIが低い者では、幾何平均抗体価が低く、sero-response rateやsero-protection rateが低い傾向を認めた。また、新型ワクチン接種前に2009/10シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)でも、抗体応答が低かった。新型ワクチン株に対

する接種前抗体価に関しては、高い者ほど幾何平均抗体価の上昇倍数が低く、sero-response rateが低い傾向があった。

疾患特性としては、肝疾患の罹病期間が長い者でsero-response rateが低い傾向を示したが、sero-protection rateや幾何平均抗体価では有意差を認めなかった。SNMC投与中の患者では、幾何平均抗体価が低く、sero-response rateが低かった。IFN投与中の患者では、むしろ新型ワクチンに対する抗体応答(幾何平均抗体価、sero-response、sero-protection)が良好であった。

Sero-responseに影響する因子について多変量解析を行ったところ(表3)、年齢が高い者ほどsero-responseに対するORが低い傾向を示したが、有意差を検出するには至らなかった。また、BMIについても低い者ほどORが低下する傾向があったが、有意差は認めなかった。新型ワクチン接種までに2009/10シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)では、新型ワクチンのsero-responseが低く、統計学的有意差を示した(OR=0.09、95%CI=0.01-0.73)。新型ワクチン株に対する接種前抗体価が高い者ではsero-responseに対するORが低かったが、有意差は認めなかった。肝疾患の罹病期間が長い者では、他の交絡因子に拘わらずsero-responseが得られにくい傾向を示した(OR=0.06、95%CI=0.01-0.43)。治療薬との関連では、SNMC投与で負の関連、IFN治療では正の関連を示したが、統計学的有意差は明らかではなかった。

Sero-protectionに影響する因子について検討したところ(表4)、年齢が高い者ほどsero-protection rateが低い傾向があり、統計学的有意差を示した。また、BMIが低い者ほどsero-protectionに対するORが有意に低下した(Trend P=0.021)。新型ワクチン接種までに2009/10シーズンの季節性ワクチン接種を受けていた者(特に接種間隔が短い群)では、新型ワクチン接種後にsero-protectionが得られにくく、統計学的有意差を示した(OR=0.06、95%CI=0.01-0.68)。一方、新型ワクチン株に対する接種前抗体価が高い者ではsero-protectionに対するORが高かった(OR=8.99、95%CI=1.22-66.5)。疾患特性としては、肝疾患の罹病期間が長い者でsero-protectionが得られにくい傾向を示したが有意差を検出するには至らなかった。

### 3. 副反応の発現頻度(表5)

ワクチン接種後に重篤な副反応を呈した者はいなかった。接種後24時間以内に眼呼吸器症候群を報告

した者は12人(15%)であった。眼呼吸器症候群の症状としては、呼吸器症状がほとんどであった。呼吸器症状の内訳では咳嗽・嘔声・咽頭痛を多く認めた。IFN投与中の患者を除外しても、眼呼吸器症候群の頻度は同様であった。

全身反応に関しては、肝疾患患者の36%が、いずれか1つ以上の全身反応を呈していた。内訳としては、全身倦怠感29%、頭痛19%、筋肉痛10%、発熱8%、を多く認めた。しかし、IFN治療中の患者を除外すると、いずれも頻度が減少した。IFN治療中の患者を除外した解析では、27%が全身反応を報告し、内訳は、全身倦怠感16%、頭痛12%、筋肉痛6%などであった。

局所反応に関しては、肝疾患患者の44%がいずれか1つ以上の局所反応を報告した。内訳としては、発赤29%、掻痒24%、硬結18%が多かった。IFN治療中の患者を除外すると、局所反応の報告は35%となった。内訳としては発赤24%、腫脹14%、硬結12%、掻痒12%であった。

## D. 考察

本研究の結果、C型慢性肝疾患患者に対する新型インフルエンザワクチン接種は、1回接種によりEMEA基準、FDA基準を満たす良好な抗体応答を示した。これまでに報告された新型ワクチンの免疫原性研究では、健常成人に対するワクチン1回接種(15  $\mu$ g の抗原を含む)によるsero-protectionを90%~97%と報告している<sup>15-18)</sup>。肝疾患患者に対する新型ワクチン1回接種の免疫原性はsero-protection rateが71%(61%~81%)であり、健常成人と比較すると若干劣るものの、国際基準を十分に満たすものであった。

本研究では、新型ワクチンの免疫原性に影響する因子として、高齢、BMI低値、新型ワクチン接種前の2009/10シーズン季節性ワクチン接種、新型ワクチン株に対する接種前抗体価、肝疾患罹病期間、などが挙げられた。高齢になるとワクチンに対する免疫応答能が低下することを複数の研究が示している<sup>19)</sup>。本研究結果は、これらの研究結果と一致している。このメカニズムは十分に解明されていないが、加齢に伴うT細胞の活性低下<sup>20-22)</sup>、栄養不良の影響などが考えられている<sup>23,24)</sup>。

BMI低値が免疫応答に影響することを示した報告はない。しかし、これまでの研究で、各種栄養因子がワクチンの免疫応答に影響しうることが報告され



ている<sup>23,24)</sup>。従って、本研究で示されたBMI低値との関連は、栄養の代理指標として検出された可能性も考えられる。

本研究では、肝疾患患者に対する新型ワクチン接種の免疫応答に、直前の季節性ワクチン接種が影響しうる可能性が示唆された。特に季節性ワクチン接種と新型ワクチン接種までの接種間隔が短い群で、新型ワクチンの免疫応答が低下している結果が得られた。この関連は、季節性ワクチン接種と新型ワクチン接種のinterferenceを示唆している可能性がある。一方、新型ワクチンと季節性ワクチンを同時接種した場合の免疫原性については、いずれも良好であることが報告されている<sup>25)</sup>。しかし、新型ワクチンと季節性ワクチンを別々に接種した場合の免疫原性については、妊婦における調査でも本研究と同様の結果が得られている<sup>26)</sup>。また、統計学的な有意差を検出するには至っていないが、季節性ワクチンを接種していた者では非接種の者と比べて、新型ワクチン接種後の幾何平均抗体価が低かったことを示した研究もある<sup>17)</sup>。従って、この関連が偶然により検出されたものである可能性は低いと考える。将来の新型インフルエンザ・パンデミックに備えるためにも、新型ワクチンと季節性ワクチンを別々に接種する場合の接種間隔についてはさらなる検討を続けるべきである。

接種前抗体価が高い者では、幾何平均抗体価の上昇倍数やsero-responseが低くなるという現象は、“Law of initial value”として知られている<sup>27)</sup>。この現象は、本研究においても明瞭に示されていた。一般的に、新型インフルエンザワクチンの免疫原性を評価するための研究は、新型インフルエンザ流行期間中に実施せざるを得ない。従って、研究開始時点における既感染者を除外したとしても不顕性感染者が対象に含まれる可能性は高くなる。このような状況で新型ワクチンの免疫原性を適切に評価するためには、接種前抗体価の影響を十分に考慮することが必要である。

疾患特性として、肝疾患罹病期間が長い患者では新型ワクチンの抗体応答が低下している可能性が示唆された。この関連の一部は、年齢による影響と考えられるが、多変量解析により年齢の影響を調整しても肝疾患罹病期間による負の関連は変わらず認められた。肝疾患重症度(肝硬変、肝がんの有無)が新型ワクチンの抗体応答に及ぼす影響は明らかではなかったため、肝疾患罹病期間による影響を説明する

因子は不明である。

治療薬との関連では、SNMC投与中の患者で、新型ワクチン接種による幾何平均抗体価の上昇倍数が低く、sero-response rateが低下していた。SNMCにはT細胞の活性を低下させるなど免疫調節作用があるため<sup>7)</sup>、これにより新型ワクチンの免疫応答が低下した可能性が考えられる。これらの関連について統計学的な有意性は検出されなかったことは、対象者数が少なかったことによる検出力不足の影響と考えている。新型ワクチンの抗体応答に対する治療薬の影響については、対象者数を増やしたうえで再検討することが必要であろう。

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。また、肝硬変患者や肝移植後患者を対象とした季節性ワクチンの研究においてもインフルエンザワクチン接種による重篤な副反応は報告されていない<sup>2-4)</sup>。

本研究は、新型インフルエンザの流行期間中に実施したものであるため、以下の限界点がある。まず、研究期間中に不顕性感染を呈した者が存在するかもしれないという点が挙げられる。しかし、本研究では、研究期間中のインフルエンザ様疾患、検査診断インフルエンザについて、毎週、情報収集を行っており、検査診断インフルエンザが発生しなかったことを確認している。また、期間中6人のインフルエンザ様疾患(38度以上の発熱+呼吸器症状1つ以上)が報告されたが、これらの患者を除外しても結果はほとんど変わらなかった(data not shown)。従って、経過中の不顕性感染の影響は本研究結果の妥当性を揺るがすほどではないと考えている。

副反応の評価については、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限界点として挙げられる。実際、IFN治療中の患者を除外した解析では各副反応の発現頻度が低くなったため、報告された全身反応(発熱、全身倦怠感、頭痛)の一部はIFN治療による影響を受けた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。

本研究対象者は65歳以上の高齢者が半数を占めたにもかかわらず、接種前抗体価が防御レベルに達している者は5%と、他の報告に比べると少なかった。65歳以上高齢者では、幼少期に2009年新型インフルエンザと似通った抗原に曝露されている者が多く、このため新型インフルエンザ流行前に既存抗体を有した者が多いと報告されている<sup>28)</sup>。本研究対象者において接種前の抗体保有割合が低かった理由は不明であるが、接種前の抗体保有者が少なかったことで新型ワクチンの免疫原性の評価には適した集団であったと考えられる。

## E. 結論

C型慢性肝疾患患者では、新型ワクチン1回接種により国際基準を満たす抗体応答が得られた。新型ワクチンに対する抗体応答は、年齢・BMI・季節性ワクチン接種状況・肝疾患の罹病期間・SNMC投与により影響を受けた可能性がある。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。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、同疾患患者におけるワクチン接種の必要性・安全性を適切に判断するためにもさらなる論拠の蓄積が必要である。

## 参考文献

- 1) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR* 2009; 58: RR-8.
- 2) Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, Brancaccio G, Cuomo G, Stornaiuolo G, Zappa A, Zanetti A. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009; 27 (25-26): 3373-5.
- 3) Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine* 2002; 20: B33-5.
- 4) Soesman NMR, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NL, Beyer WEP, Tilanus HW, Kemmeren MH, Metselaar HJ, de Man RA, Osterhaus ADME. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000; 61: 85-93.
- 5) Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterol* 2004; 127: S35-50.
- 6) Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: When East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 336-45.
- 7) Zhang YH, Isobe K, Iwamoto T, Nakashima I. Bidirectional control by glycyrrhizin of the growth response of lymphocytes stimulated through a receptor-by-passed pathway. *Immuol Lett* 1992; 32: 147-52.
- 8) Marinho RT, Pinto R, Santos ML, Lobos IV, Moura MC. Effects of interferon and ribavirin combination therapy on CD4+ proliferation, lymphocyte activation, and Th1 and Th2 cytokine profiles in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 206-16.
- 9) Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: Efficacy, side effects and complications. *Gut* 2006; 55: 1350-9.
- 10) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Goto S, Oka T. The hemagglutination inhibition antibody responses to an inactivated influenza vaccine among healthy adults: with special reference to the prevaccination antibody and its interaction with age. *Vaccine* 1996; 14: 1597-602.
- 11) National Advisory Committee on Immunization. An Advisory Committee Statement (ACS). Supplementary statement on influenza vaccination: continued use of Fluviral influenza vaccine in the 2000-2001 season. *Can Commun Dis Rep* 2001; 27: 1-3.
- 12) Hirst GK. The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination. *J Exp Med* 1942; 75: 49-64.
- 13) European Committee for Proprietary Medical Products. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). European Agency for the Evaluation of Medical Products, London, 1997.
- 14) Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: clinical data needed to support the licensure of pandemic influenza vaccines. Food and Drug Administration, Bethesda, MD, May 2007.
- 15) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, Fang HH, Wu J, Zhu FC, Li RC, Xia SL, Zhao XL, Li FJ, Yan SH, Yin WD, An K, Feng DJ, Cui XL, Qi FC, Ju CJ, Zhang YH, Guo ZJ, Chen PY, Chen Z, Yan KM, Wang Y. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind,

- randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 56-66.
- 16) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleston C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Basser RL. Response to a Monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *New Engl J Med* 2009; 361: 2405-13.
  - 17) Zhu FC, Wang H, Fang HH, Yang JG, Lin XJ, Liang XF, Zhang XF, Pan HX, Meng FY, Hu YM, Liu WD, Li CG, Li W, Zhang X, Hu JM, Peng WB, Yang BP, Xi P, Wang HQ, Zheng JS. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *New Engl J Med* 2009; 361: 2414-23.
  - 18) Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, Nissen M, Marshall H, Booy R, Heron L, Hartel G, Lai M, Basser R, Gittleston C, Greenberg M. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children. *JAMA* 2010; 303: 37-46.
  - 19) Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: A quantitative review. *Vaccine* 2006; 24: 1159-69.
  - 20) Deng Y, Jing Y, Campbell AE, Gravenstein S. Age-related impaired type 1 T cell responses to influenza: reduced activation ex vivo, decreased expansion in CTL culture in Vitro and blunted response to influenza vaccination in Vivo in the elderly. *J Immunol* 2004; 172: 3437-46.
  - 21) Kang I, Hong MS, Nolasco H, Park SH, Dan JM, Choi JY, Craft J. Age-associated change in the frequency of memory CD4+ T cells impairs long term CD4+ T cell responses to influenza vaccine. *J Immunol* 2004; 173: 673-81.
  - 22) Saurwein-Teissl M, Lung TL, Marx F, Gschosser C, Asch E, Blasko I, Parson W, Bock G, Schonitzer D, Trannoy E, Grubeck-Loebenstein B. Lack of antibody production following immunization in old age: association with CD8+ CD28- T cell clonal expansions and an imbalance in the production of Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 2002; 168: 5893-9.
  - 23) Bellei NCJ, Carraro E, Castelo A, Granato CFH. Risk factors for poor immune response to influenza vaccination in elderly people. *BJID* 2006; 10 (4): 269-73.
  - 24) 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.
  - 25) Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49-55.
  - 26) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis* 2010 (In press).
  - 27) Hobson D, Baker FA, Curry RL. Effects of influenza vaccines in stimulating antibody in volunteers with prior immunity. *Lancet* 1973; 2: 155-6.
  - 28) Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Eng J Med* 2009; 261: 1945-52.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis* 2010 (In press)

### 2. 学会発表

- 1) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women. Options for the control of Influenza VII、香港、平成22年9月
- 2) 大藤さとし、福島若葉、吉田英樹、畑山英明、前田章子、廣田良夫「妊婦における新型インフルエンザワクチンの免疫原性」、第69回日本公衆衛生

学会総会、東京、平成22年10月

- 3) 大藤さところ、福島若葉、吉田英樹、畑山英明、前田章子、廣田良夫「妊婦における新型インフルエンザワクチンの免疫原性」、第14回日本ワクチン学会学術集会、東京、平成22年12月
- 4) 大藤さところ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの免疫原性」、第14回日本ワクチン学会学術集会、東京、平成22年12月
- 5) 大藤さところ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性」、第21回日本疫学会学術総会、札幌、平成23年1月

#### 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