

Table 1. Selected characteristics among patients with chronic hepatitis C (N=80).

		n	(	%	)
Gender	Male	15	(	19	)
Age (years)	mean (SD)	64.3	(	10.7	)
Birth year	-1945	50	(	63	)
	1946 - 1956	22	(	28	)
	1957 -	8	(	10	)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	mean (SD)	21.5	(	3.2	)
Other underlying illness	present	26	(	33	)
Drug allergy	present	13	(	16	)
Food allergy	present	12	(	15	)
2009/10 seasonal influenza vaccination	vaccinated	31	(	39	)
Information of disease background					
Duration from diagnosis (years)	mean (SD) data missing	14.7 2	(	10.3	)
Treatment for liver disease					
Stronger Neo-Minophagen C	received	15	(	19	)
Interferon	received	31	(	39	)
Hepatocellular carcinoma	present	6	(	8	)
Laboratory data					
Platelet count (*10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 10.0	20	(	25	)
ALT (IU/l)	45+	17	(	21	)
Albumin level (g/dl)	< 3.5 data missing	10 1	(	13	)
Prothrombin Activity (%)	< 80 data missing	11 9	(	15	)
Child-Pugh Score	5+ data missing	20 9	(	28	)

Table 2. Immuno responses to monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine among patients with chronic hepatitis C.

Characteristics	Category	N	Geometric mean <sup>1</sup>			Post vac titer <sup>2,3</sup>	
			Pre	Post <sup>3</sup>	Fold rise <sup>1,3</sup>	≥4 fold rise n (%)	≥1:40 n (%)
Entire sample		80	8	82	10.3 (P=0.000)	57 (72)	56 (71)
Gender	male	15	8	80	10.6 (P=0.000)	11 (73)	11 (73)
	female	65	8	83	10.3 (P=0.000)	46 (72)	45 (70)
			(P=0.973)	(P=0.975)	(P=1.000)	(P=1.000)	(P=1.000)
Age (years)	< 62	25	7	113	16.5 (P=0.000)	20 (83)	20 (83)
	62 - 69	28	8	131	16.8 (P=0.000)	23 (82)	23 (82)
	70+	27	9	38	4.1 (P=0.000)	14 (52)	13 (48)
			(P=0.297)	(P=0.005)	(P=0.001)	(P=0.011)	(P=0.005)
Age for criteria of EMEA (years)	< 61	22	7	131	18.9 (P=0.000)	18 (86)	18 (86)
	61+	58	8	69	8.3 (P=0.000)	39 (67)	38 (66)
			(P=0.252)	(P=0.108)	(P=0.051)	(P=0.106)	(P=0.099)
Age for criteria of FDA (years)	< 65	34	7	144	21.5 (P=0.000)	28 (85)	28 (85)
	65+	46	9	55	6.1 (P=0.000)	29 (63)	28 (61)
			(P=0.040)	(P=0.005)	(P=0.002)	(P=0.033)	(P=0.021)
Birth year	-1945	50	9	66	7.7 (P=0.000)	33 (66)	32 (64)
	1946 - 1956	22	7	128	18.1 (P=0.000)	17 (77)	18 (82)
	1957 -	8	6	98	14.5 (P=0.016)	7 (100)	6 (86)
			(P=0.409)	(P=0.166)	(P=0.131)	(P=0.140)	(P=0.091)
Body mass index(kg/m <sup>2</sup> )	< 20.2	26	10	68	7.0 (P=0.000)	16 (62)	17 (65)
	20.2 - 22.5	29	8	59	7.4 (P=0.000)	19 (68)	17 (61)
	22.6+	25	6	143	22.3 (P=0.000)	22 (88)	22 (88)
			(P=0.058)	(P=0.055)	(P=0.021)	(P=0.037)	(P=0.080)
2009/10 seasonal influenza vaccination	unvaccinated	49	7	137	20.7 (P=0.000)	41 (85)	39 (81)
	vaccinated	31	11	37	3.5 (P=0.000)	16 (52)	17 (55)
			(P=0.000)	(P=0.000)	(P=0.000)	(P=0.001)	(P=0.012)
Duration between seasonal vaccination and H1N1 vaccination	unvaccinated	49	7	137	20.7 (P=0.000)	41 (85)	39 (81)
	21 days or more	17	12	53	4.5 (P=0.000)	10 (59)	11 (65)
	within 20 days	14	10	24	2.6 (P=0.008)	6 (43)	6 (43)
			(P=0.000)	(P=0.001)	(P=0.000)	(P=0.001)	(P=0.005)
Prevaccination Titer	<1:10	45	5	84	16.8 (P=0.000)	36 (82)	30 (68)
	1:10-1:20	31	12	73	6.0 (P=0.000)	20 (65)	22 (71)
	≥1:40	4	48	160	3.4 (P=0.500)	1 (25)	4 (100)
			(P=0.000)	(P=0.748)	(P=0.006)	(P=0.010)	(P=0.328)

1 Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

2 Sero-response rate (≥4 fold rise) and sero-protection rate (post vaccination titer ≥1:40).

$\chi^2$  test between two categories and the Mantel-extension method for trend test among three categories.

3 The results of 79 study subjects whose serum samples were obtained at 3 weeks after the vaccination.

Table 2. (Continued)

Characteristics	Category	N	Geometric mean <sup>1</sup>			Post vac titer <sup>2,3</sup>	
			Pre	Post <sup>3</sup>	Fold rise <sup>1,3</sup>	≥4 fold rise n (%)	≥1:40 n (%)
<b>Disease background</b>							
Duration from diagnosis (years)	< 10	26	6	113	17.8 (P=0.000)	24 (92)	20 (77)
	10 - 17	26	9	92	10.0 (P=0.000)	18 (72)	19 (76)
	18+	26	9	52	6.0 (P=0.000)	13 (50)	15 (58)
			(P=0.133)	(P=0.232)	(P=0.072)	(P=0.001)	(P=0.132)
<b>Treatment for liver disease</b>							
Stronger Neo-Minophagen C	no	65	8	98	12.7 (P=0.000)	50 (78)	48 (75)
	received	15	9	38	4.2 (P=0.002)	7 (47)	8 (53)
			(P=0.382)	(P=0.031)	(P=0.017)	(P=0.014)	(P=0.096)
Interferon	no	49	8	60	7.1 (P=0.000)	30 (63)	30 (63)
	received	31	7	134	18.3 (P=0.000)	27 (87)	26 (84)
			(P=0.320)	(P=0.025)	(P=0.012)	(P=0.021)	(P=0.041)
Hepatocellular carcinoma	absent	74	8	85	11.0 (P=0.000)	54 (74)	52 (71)
	present	6	13	57	4.5 (P=0.031)	3 (50)	4 (67)
			(P=0.168)	(P=0.550)	(P=0.210)	(P=0.340)	(P=1.000)
<b>Laboratory data</b>							
Platelet count (*10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 10.0	20	8	80	10.6 (P=0.000)	14 (70)	14 (70)
	10.0+	60	8	83	10.2 (P=0.000)	43 (73)	42 (71)
			(P=0.809)	(P=0.973)	(P=0.982)	(P=0.804)	(P=0.920)
ALT (IU/l)	< 45	63	8	89	11.8 (P=0.000)	46 (73)	44 (70)
	45+	17	9	59	6.2 (P=0.000)	11 (69)	12 (75)
			(P=0.167)	(P=0.392)	(P=0.194)	(P=0.734)	(P=0.768)
Albumin level (g/dl)	< 3.5	10	11	92	8.6 (P=0.004)	8 (80)	8 (80)
	3.5+	69	8	80	10.5 (P=0.000)	48 (71)	47 (69)
			(P=0.065)	(P=0.904)	(P=0.686)	(P=0.716)	(P=0.714)
Prothrombin Activity (%)	< 80	11	8	43	5.5 (P=0.004)	7 (64)	6 (55)
	80+	60	8	79	9.7 (P=0.000)	42 (71)	41 (69)
			(P=1.000)	(P=0.222)	(P=0.323)	(P=0.723)	(P=0.333)
Child-Pugh Score	< 5	51	8	73	9.1 (P=0.000)	35 (70)	33 (66)
	5+	20	8	70	8.3 (P=0.000)	14 (70)	14 (70)
			(P=0.609)	(P=0.906)	(P=0.840)	(P=1.000)	(P=0.748)

1 Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

2 Sero-response rate (≥4 fold rise) and sero-protection rate (post vaccination titer ≥1:40).

χ<sup>2</sup> test between two categories and the Mantel-extension method for trend test among three categories.

3 The results of 79 study subjects whose serum samples were obtained at 3 weeks after the vaccination.

**Table 3. Association between selected characteristics and seropositive rate ( $\geq 4$  fold-rise) after vaccination.**

Category	N	n (%)	Crude analysis		Multivariate model 1 <sup>a</sup>		Multivariate model 2 <sup>a</sup>	
			OR ( 95%CI )	P value	OR ( 95%CI )	P value	OR ( 95%CI )	P value
<b>Gender</b>								
male	15	11 (73)	1.00		1.00		1.00	
female	64	46 (72)	0.93 ( 0.26 - 3.30 )	0.910	1.03 ( 0.17 - 6.27 )	0.978	1.17 ( 0.18 - 7.73 )	0.869
<b>Age (years)</b>								
< 62	24	20 (83)	1.00		1.00		1.00	
62 - 69	28	23 (82)	0.92 ( 0.22 - 3.90 )	0.910	0.95 ( 0.12 - 7.34 )	0.959	1.90 ( 0.19 - 19.2 )	0.585
70+	27	14 (52)	0.22 ( 0.06 - 0.80 )	0.022	0.38 ( 0.05 - 2.95 )	0.356	0.30 ( 0.03 - 2.77 )	0.285
			(Trend P=0.014)		(Trend P=0.275)		(Trend P=0.166)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>								
< 20.2	26	16 (62)	0.22 ( 0.05 - 0.92 )	0.039	0.20 ( 0.03 - 1.40 )	0.106	0.22 ( 0.03 - 1.76 )	0.155
20.2 - 22.5	28	19 (68)	0.29 ( 0.07 - 1.22 )	0.091	0.29 ( 0.04 - 2.04 )	0.212	0.44 ( 0.05 - 3.60 )	0.444
22.6+	25	22 (88)	1.00		1.00		1.00	
			(Trend P=0.040)		(Trend P=0.112)		(Trend P=0.153)	
<b>2009/10 seasonal influenza vaccination</b>								
unvaccinated	48	41 (85)	1.00		1.00		1.00	
vaccinated	31	16 (52)	0.18 ( 0.06 - 0.53 )	0.002	0.25 ( 0.04 - 1.63 )	0.147		
<b>Duration between seasonal vaccination and H1N1 vaccination</b>								
unvaccinated	48	41 (85)	1.00		1.00		1.00	
21 days or more	17	10 (59)	0.24 ( 0.07 - 0.86 )	0.028			2.79 ( 0.18 - 43.5 )	0.464
within 20 days	14	6 (43)	0.13 ( 0.03 - 0.48 )	0.002			0.09 ( 0.01 - 0.73 )	0.024
			(Trend P=0.001)				(Trend P=0.023)	
<b>Prevaccination Titer</b>								
<1:10	44	36 (82)	1.00		1.00		1.00	
1:10-1:20	31	20 (65)	0.40 ( 0.14 - 1.17 )	0.095	1.15 ( 0.20 - 6.49 )	0.873	0.33 ( 0.04 - 2.63 )	0.294
$\geq 1:40$	4	1 (25)	0.07 ( 0.01 - 0.81 )	0.033	0.26 ( 0.02 - 3.95 )	0.332	0.15 ( 0.01 - 2.81 )	0.202
			(Trend P=0.013)		(Trend P=0.480)		(Trend P=0.164)	
<b>Disease background</b>								
<b>Duration from diagnosis (years)</b>								
< 10	26	24 (92)	1.00		1.00		1.00	
10 - 17	25	18 (72)	0.21 ( 0.04 - 1.16 )	0.073	0.26 ( 0.03 - 2.25 )	0.223	0.34 ( 0.04 - 3.25 )	0.347
18+	26	13 (50)	0.08 ( 0.02 - 0.43 )	0.003	0.06 ( 0.01 - 0.43 )	0.005	0.03 ( 0.00 - 0.31 )	0.003
			(Trend P=0.002)		(Trend P=0.004)		(Trend P=0.002)	
<b>Treatment for liver disease</b>								
<b>Stronger Neo-Minophagen C</b>								
no	64	50 (78)	1.00		1.00		1.00	
received	15	7 (47)	0.25 ( 0.08 - 0.79 )	0.019	0.36 ( 0.07 - 1.98 )	0.239	0.29 ( 0.05 - 1.77 )	0.179
<b>Interferon</b>								
no	48	30 (63)	1.00		1.00		1.00	
received	31	27 (87)	4.05 ( 1.22 - 13.5 )	0.023	2.00 ( 0.32 - 12.6 )	0.462	6.63 ( 0.78 - 56.4 )	0.083

**NOTE** Logistic regression model

<sup>a</sup> model included all variables in the table.

**Table 4. Association between selected characteristics and se-protection rate (titer ≥ 1:40) after vaccination.**

Category	N	n(%)	Crude analysis		Multivariate model 1 <sup>a</sup>		Multivariate model 2 <sup>a</sup>	
			OR ( 95%CI )	P value	OR ( 95%CI )	P value	OR ( 95%CI )	P value
<b>Gender</b>								
male	15	11 (73)	1.00		1.00		1.00	
female	60	41 (68)	0.79 ( 0.22 - 2.79 )	0.708	0.76 ( 0.15 - 3.94 )	0.747	0.64 ( 0.12 - 3.50 )	0.604
<b>Age (years)</b>								
< 62	23	19 (83)	1.00		1.00		1.00	
62 - 69	27	22 (81)	0.93 ( 0.22 - 3.95 )	0.918	0.65 ( 0.09 - 4.51 )	0.662	1.05 ( 0.13 - 8.46 )	0.967
70+	25	11 (44)	0.17 ( 0.04 - 0.63 )	0.008	0.18 ( 0.03 - 1.15 )	0.070	0.17 ( 0.02 - 1.14 )	0.067
			(Trend P=0.005)		(Trend P=0.045)		(Trend P=0.038)	
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>								
< 20.2	23	14 (61)	0.21 ( 0.05 - 0.92 )	0.039	0.11 ( 0.02 - 0.70 )	0.020	0.11 ( 0.02 - 0.85 )	0.034
20.2 - 22.6	27	16 (59)	0.20 ( 0.05 - 0.83 )	0.027	0.14 ( 0.02 - 0.89 )	0.037	0.15 ( 0.02 - 1.14 )	0.058
22.6+	25	22 (88)	1.00		1.00		1.00	
			(Trend P=0.043)		(Trend P=0.021)		(Trend P=0.037)	
<b>2009/10 seasonal influenza vaccination</b>								
unvaccinated	46	37 (80)	1.00		1.00		1.00	
vaccinated	29	15 (52)	0.26 ( 0.09 - 0.73 )	0.011	0.13 ( 0.02 - 1.14 )	0.065		
<b>Duration between seasonal vaccination and H1N1 vaccination</b>								
unvaccinated	46	37 (80)	1.00		1.00		1.00	
21 days or more	16	10 (63)	0.41 ( 0.12 - 1.41 )	0.156			0.45 ( 0.04 - 5.73 )	0.540
within 20 days	13	5 (38)	0.15 ( 0.04 - 0.58 )	0.006			0.06 ( 0.01 - 0.68 )	0.023
			(Trend P=0.005)				(Trend P=0.019)	
<b>Prevaccination Titer</b>								
< 1:10	44	30 (68)	1.00		1.00		1.00	
1:10-1:20	31	22 (71)	1.14 ( 0.42 - 3.11 )	0.797	8.99 ( 1.22 - 66.5 )	0.032	6.54 ( 0.79 - 53.9 )	0.081
<b>Disease background</b>								
<b>Duration from diagnosis (years)</b>								
< 10	26	20 (77)	1.00		1.00		1.00	
10 - 17	22	16 (73)	0.80 ( 0.22 - 2.96 )	0.738	0.52 ( 0.09 - 3.04 )	0.470	0.72 ( 0.12 - 4.47 )	0.727
18+	25	14 (56)	0.38 ( 0.11 - 1.28 )	0.118	0.26 ( 0.05 - 1.32 )	0.105	0.22 ( 0.04 - 1.18 )	0.076
			(Trend P=0.113)		(Trend P=0.105)		(Trend P=0.081)	
<b>Treatment for liver disease</b>								
<b>Stronger Neo-Minophagen C</b>								
no	62	46 (74)	1.00		1.00		1.00	
received	13	6 (46)	0.30 ( 0.09 - 1.02 )	0.054	0.30 ( 0.05 - 1.85 )	0.196	0.34 ( 0.05 - 2.09 )	0.243
<b>Interferon</b>								
no	45	27 (60)	1.00		1.00		1.00	
received	30	25 (83)	3.33 ( 1.08 - 10.3 )	0.037	0.82 ( 0.15 - 4.60 )	0.821	1.62 ( 0.25 - 10.5 )	0.614

**NOTE.** Logistic regression model  
75 study subjects were included for the analyses because 4 subjects with prevaccination titer of 1:40 or more were excluded.  
<sup>a</sup> model included all variables in the table.

**Table 5. Side effects after 2009 influenza A (H1N1) vaccination among patients with chronic liver disease.**

	Entire subjects (N=80)		Excluded subjects receiving interferon treatment (N=49)	
	n	(%)	n	(%)
<b>Ocular and respiratory symptoms within 24 hours</b>	12	(15)	8	(16)
Red eyes	0	(0)	0	(0)
Facial edema	1	(1)	1	(2)
Any respiratory symptoms	12	(15)	8	(16)
Coughing	6	(8)	4	(8)
Wheezing	0	(0)	0	(0)
Chest tightness	0	(0)	0	(0)
Difficulty breathing	2	(3)	1	(2)
Difficulty swallowing	1	(1)	1	(2)
Hoarseness	4	(5)	2	(4)
Sore throat	4	(5)	2	(4)
<b>Systemic symptoms within 48 hours</b>	29	(36)	13	(27)
Fever ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )	6	(8)	1	(2)
Malaise	23	(29)	8	(16)
Myalgia	8	(10)	3	(6)
headache	15	(19)	6	(12)
Rash	4	(5)	2	(4)
<b>Local reaction within 48 hours</b>	35	(44)	17	(35)
Redness	23	(29)	12	(24)
Swelling	12	(15)	7	(14)
Induration	14	(18)	6	(12)
Itching	19	(24)	6	(12)
Pain	8	(10)	4	(8)
<b>Medical office visit due to above symptoms</b>	0	(0)	0	(0)

## 肝疾患における新型インフルエンザワクチンの有効性に関する研究

分担研究者：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：木岡 清英（大阪市立総合医療センター肝臓内科部長）  
共同研究者：倉井 修（大阪市立十三市民病院消化器内科部長）  
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、肝硬変患者を含む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、これまでのところ、肝疾患患者におけるインフルエンザワクチン有効性は報告されていない。本研究では、肝疾患患者における新型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た（2009/10シーズン、前向き cohort study）。

2009年11月～2010年1月の期間に、大阪市内の3医療機関を受診したC型慢性肝疾患患者409人を対象とした。登録時には、身長、体重、基礎疾患、新型ワクチン接種状況、季節性ワクチン接種状況、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、IFN治療、肝がん、腹水の有無、各種検査所見等の情報を得た。シーズン中の発病に関しては、登録時から2010年4月18日（第18週）までの発熱、鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳・痰、呼吸器症状による医療機関受診、インフルエンザ診断、入院について、毎週のハガキ調査により情報収集を行った。解析ではCox's proportional hazard modelを用いて、①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）、②呼吸器症状による医療機関受診、③インフルエンザ診断、④入院に対する新型ワクチン接種のハザード比（HR）および95%信頼区間（CI）を算出した。

新型インフルエンザワクチン接種者は133人、非接種者は276人であった。新型ワクチン接種者は女性が多く、現在飲酒者が少ない傾向があった。これらワクチン接種行動と関連する因子、および結果指標の発生に関連する可能性のある因子（疾患特性など）を調整し、新型ワクチン接種の各結果指標に対する有効性を検討した。新型ワクチン接種者では、新型インフルエンザ流行期の「インフルエンザ診断」、「入院」の発生が少なく、「インフルエンザ診断」に対するHR（95%CI）は0.50（0.08-3.14）であり、「入院」に対しては0.44（0.17-1.17）であった。しかし、「インフルエンザ様疾患」や「呼吸器症状による医療機関受診」に対しては、ワクチン接種の明らかな予防効果を検出しえなかった。

C型慢性肝疾患患者では、新型ワクチン接種者で新型インフルエンザ流行期における「インフルエンザ診断」および「入院」の発生が少なかった。「インフルエンザ様疾患」や「呼吸器症状による医療機関受診」に対してはワクチン接種の明らかな予防効果を検出しえなかったが、この理由としてワクチン接種者に健康意識が高い者が多く含まれたことで「インフルエンザ様疾患」の過大報告、「医療機関受診」を導いた可能性が考えられた。

### 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<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。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は健康成人に匹敵することが報告されているため<sup>2-4)</sup>、ワクチン接種による臨床的予防効果も期待される。しかし、これまでのところ肝疾患患者におけるインフルエンザワクチン有効性に関する報告はない。

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<sup>5)</sup>。また、肝がんを合併する患者についても抵抗力の低下から感染しやすい状況であることが考えられる。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存在する。主治医が肝疾患患者に対してワクチン接種を積極的に勧める環境を構築するためには、肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性、安全性に関する論拠を蓄積させる必要がある。

一方、C型肝炎のインターフェロン(IFN)治療時に併用することが多いリバビリンには、基礎的解析において抗インフルエンザウイルス作用を有する可能性が示唆されている<sup>6)</sup>。しかし、リバビリンのインフルエンザ発病・重症化の予防に関する臨床的効果は不明である。

そこで、本研究では、C型慢性肝疾患患者を対象に、①新型インフルエンザワクチンの有効性を検討する、②リバビリンのインフルエンザに対する臨床的効果を検討するため、前向きコホート研究を実施した。

## B. 研究方法

### 対象者

平成21年11月1日から平成22年1月末日までの期間に、大阪市内の3医療機関(大阪市立大学医学部付属病院肝胆膵内科、大阪市立総合医療センター、大阪市立十三市民病院)に通院していたC型慢性肝疾患患者を対象とした。過去にIFN治療を実施しウイルスが陰転化している患者、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。全対象者は、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。最終的に本研究に登録されたC型慢性肝疾患患者は429人であった。

### 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。なお、新型インフルエンザワクチンに含まれているワクチン株はA/California/7/2009であり、2009/10シーズンの季節性インフルエンザワクチンに含まれているワクチン株はA/Brisbane/59/2007(H1N1)、A/Uruguay/716/2007(H3N2)、B/Brisbane/60/2008であった。

医師記入用調査票では、IFN治療、肝がん、腹水、肝性脳症、検査値、等の疾患関連の情報を収集した。

### 発病調査と結果指標

各対象者は、登録から2010年4月18日(第15週)までの期間、毎週のハガキ調査により前週の最高体温(℃)、呼吸器症状(鼻汁・鼻閉、咽頭痛、咳・痰)、呼吸器症状による医療機関受診、インフルエンザ診断、入院について回答した。

これらの情報を用いて、新型ワクチンの有効性評価では、以下の指標を結果指標として使用した：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インフルエンザ診断、④入院。なお、インフルエンザ様疾患は、「38℃以上の発熱+呼吸器症状1つ以上」と定義した。

### インフルエンザ流行期

定点医療機関から報告される毎週のインフルエンザ患者数、および国立感染症研究所のインフルエンザウイルス分離数の情報を用いて、研究対象地域の新型インフルエンザ流行期を検討した<sup>7,8)</sup>。本研究では、大阪府の定点医療機関から報告されるインフルエンザ患者数が1以上の期間を、新型インフルエンザ流行期と定義した。

### 解析

新型インフルエンザワクチン接種群と非接種群の特性比較には、 $\chi^2$ 検定、Wilcoxon rank sum testを使用した。また、Cox's proportional hazard modelを用いて、各結果指標に対する新型ワクチン接種のハザード比



(HR)および95%信頼区間(CI)を算出した。追跡期間は、登録日から結果指標の発生日(結果指標を発生した者)または結果指標の最終報告日(結果指標を発生しなかった者)として計算した。多変量解析では、接種群と非接種群の特性比較で差を認めた変数( $P < 0.1$ )および各結果指標の発生との関連が疑われる変数(疾患特性など)を調整変数に加えた。ワクチン有効性は、 $(1 - \text{HR}) \times 100(\%)$ として計算した。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

対象としたC型慢性肝疾患患者429人のうち、発病調査の情報が得られた者は409人であった。このうち、新型インフルエンザワクチンを接種していた者は133人(33%)であった。ワクチン接種群と非接種群の特性比較をTable 1に示す。ワクチン接種者は、女性が多く(77% vs. 59%,  $P=0.001$ )、現在飲酒者が少ない傾向(7% vs. 14%,  $P=0.034$ )があった。年齢、BMIは、ワクチン接種群、非接種群間で差を認めなかった。また、結果指標との関連が疑われる因子(他の基礎疾患の保有割合、過去6カ月のステロイド治療、家庭内の人口密度、インターフェロン治療、肝がん、肝硬変を示唆する血液検査所見)についても、ワクチン接種群、非接種群で同様に分布していた。

#### 1. 新型インフルエンザ流行(Fig)

対象地域である大阪府の定点報告数によると、研究を開始した11月は新型インフルエンザの流行ピークであった。以降、定点報告数は徐々に低下し、2010年第8週(2月22日~28日)には定点報告数が1未満となった。

一方、研究対象集団における「インフルエンザ様疾患」の報告は、新型インフルエンザ流行が収束してから散見された。「呼吸器症状による医療機関受診」および「入院」についても、追跡期間中を通じて報告があった。しかし、「インフルエンザ診断」の報告は、新型インフルエンザ流行期に集中しており、流行が収束してからの報告は認めなかった。

#### 2. 新型インフルエンザワクチン有効性

全追跡期間における各結果指標の発生を新型インフルエンザワクチン接種状況により比較し、新型ワ

クチン接種のHRおよび95%CIを算出した(Table 2)。いずれの結果指標に対しても、ワクチン接種群と非接種群で、発生頻度に有意差を認めなかった。しかし、ワクチン接種者では「インフルエンザ診断」の報告が少なく、ワクチン接種の調整HR(95%CI)は0.57(0.09-3.49)であった。

解析対象を新型インフルエンザ流行期(2010年第7週まで)に限定したところ、「インフルエンザ様疾患」および「呼吸器症状による医療機関受診」に関しては、全追跡期間での解析と同様に、ワクチン接種群と非接種群で発生頻度に有意差を認めなかった。また、「インフルエンザ診断」についてもワクチン接種の調整HR(95%CI)は0.55(0.09-3.35)であり、全追跡期間での解析結果とほぼ同様であった。しかし、流行期間中の「入院」に関しては、非接種群と比べるとワクチン接種群での発生が約半数におさえられており、調整HR(95%CI)は0.42(0.16-1.13)と境界域の有意性を示した。以上の結果より、新型インフルエンザワクチンの有効性は、流行期間中の「インフルエンザ診断」に対して45%(-225%~91%)、「入院」に対して58%(-13%~84%)と算出された。

### D. 考察

新型インフルエンザワクチンの研究では、免疫原性に関する報告が多く<sup>9-14)</sup>、有効性を検討した報告は限られている<sup>15,16)</sup>。新型インフルエンザワクチンの有効性に関する報告が少ない背景には、研究実施上の以下の困難性が影響していると考えられる：①新型インフルエンザワクチンの研究開始時には既に流行はピークに達しているがワクチン供給が十分ではない、②ワクチンが十分に流通した時期には流行が収まっていた。そのような困難性にも拘らず、本研究では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が流行期間中の「インフルエンザ診断」および「入院」に対して予防効果を有する可能性を示した。検出力不足のため、ワクチン接種の有効性はいずれも統計学的な有意差を検出するには至らなかったが、新型インフルエンザワクチンの有効性は、流行期間中の「インフルエンザ診断」に対して45%(-225%~91%)、「入院」に対して58%(-13%~84%)と算出された。本研究でワクチン有効性を検討しえた理由として、①研究対象とした肝疾患患者は、ワクチン流通が開始した時点(11月)において「基礎疾患を有する者」として新型ワクチンの

優先接種対象に位置付けられており、研究開始当初から通常の季節性ワクチン接種の場合と同様にワクチン接種・非接種を本人が選択し得る状況にあった、②ワクチン接種者と非接種者が同時期に登録された、③偶々、ワクチン接種者と非接種者の疾患特性が同様に分布していた、④新型ワクチンは新型インフルエンザ対策として製造されたワクチンであるため、当然、ワクチン株と流行株の抗原性は一致している、ことなどが考えられる。

本研究では、全追跡期間中の「入院」に対する新型インフルエンザワクチンの予防効果は明らかではなかったが、流行期間中の「入院」に対するワクチンの予防効果は境界域の有意性を示した。明らかでない有意性を検出しえなかったのは、対象者数が少ないことによる検出力不足の影響と考えている。「入院」の理由(病名)に関する情報収集を行っていなかったため、インフルエンザと関連する病名による「入院」を予防したのかどうかは明らかではない。しかし、同じ週に「インフルエンザ診断」と「入院」を報告した者を「インフルエンザによる入院」とみなした場合、その発生数は非接種者2人、接種者0人であり、ワクチン接種による予防効果を示している可能性がある。また、接種者と非接種者の疾患背景が同様であったことを考慮すると、肝疾患の治療による「入院」があったとしても、その割合が接種群、非接種群で差があったとは考えにくい。今後、「入院」の理由を含め、流行期間中の「入院」に対するワクチン予防効果を説明する因子については、詳細な検討が必要である。

本研究では、「インフルエンザ様疾患」、「受診」に関しては、流行期間に限った解析でも新型インフルエンザワクチンの予防効果を検出することができなかった。ワクチン接種者に女性や現在飲酒しないものが多く含まれていたため、ワクチン接種者に健康意識が高い者が多く含まれたことで「インフルエンザ様疾患」の過大報告、「医療機関受診」を導いた可能性が考えられた。

本研究の限界点として、「インフルエンザ診断」について病院への受診行動が影響した可能性が考えられる。しかし、本研究では接種群、非接種群とも毎週のはがき調査で追跡期間中のインフルエンザ様症状についてequal scrutinyで追跡している。インフルエンザ様疾患を報告した者のうち医療機関受診をした者の割合を、接種群と非接種群で比較したとこ

ろ、両群間で有意差を認めなかった(63% vs. 58%、 $P=0.852$ )。

新型インフルエンザワクチン接種は自己選択によるものであったため、ワクチン接種行動に関連する因子がワクチン有効性に影響した可能性がある。本研究で情報収集を行っていた因子については、接種行動に関連する因子(女性、現在飲酒)、結果指標に影響する可能性のある因子(疾患特性など)とも多変量解析により調整し、ワクチン有効性を算出している。ただし、情報収集していない因子による交絡の可能性は否定できない。

これまでのところ、肝疾患患者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なく、本研究が初めてである。本研究では、新型インフルエンザワクチン接種で流行期間中の「インフルエンザ診断」や「入院」の発生を低下させる可能性を示した。しかし、肝疾患患者に対してワクチン接種を積極的に推進する根拠とするには、さらなる論拠の蓄積が必要であろう。

## E. 結論

2009年新型インフルエンザ流行期において、C型慢性肝疾患患者の新型インフルエンザワクチン有効性を検討したところ、流行期間中の「インフルエンザ診断」に対して45%(-22%~91%)、「入院」に対して58%(-13%~84%)と算出された。

## 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

- Viol 2000; 61: 85-93.
- 5) Manns MP, Wedemeyer H, Cornberg M. Treating viral hepatitis C: Efficacy, side effects and complications. Gut 2006; 55: 1350-9.
  - 6) Knight V, Wilson SZ, Quarles JM, Greggs SE, Mcclung HW, Waters BK, Cameron RW, Zerwas JM, Couch RB. Ribavirin small-particle aerosol treatment of influenza. Lancet 1981; 8253: 945-9.
  - 7) <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/index.html>
  - 8) <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/surv10/surv20t.html>
  - 9) 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.
  - 10) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, Wichems CH, Gittleson C, Bennet J, Dawson G, Hu W, Leggio C, Washington D, Bassler RL. Response to a Monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. New Engl J Med 2009; 361: 2405-13.
  - 11) 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.
  - 12) Nolan T, McVernon J, Skeljo M, Richmond P, Wadia U, Lambert S, Nissen M, Marshall H, Booy R, Heron L, Hartel G, Lai M, Bassler R, Gittleson C, Greenberg M. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children. JAMA 2010; 303: 37-46.
  - 13) 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.
  - 14) 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)
  - 15) Wichmann O, Stocker P, Poggensee G, Altmann D, Walter D, Hellenbrand W, Krause G, Exkmanns T. Pandemic influenza A (H1N1) 2009 breakthrough infections and estimates of vaccine effectiveness in Germany 2009-2010. Euro Surveill. 2010; 15: 19561.
  - 16) Simpson CR, Ritchie LD, Robertson C, Sheikh A, McMenamin J. Vaccine effectiveness in pandemic influenza-primary care reporting (VIPER): an observational study to assess the effectiveness of the pandemic influenza A (H1N1)v vaccine. Health Technology Assessment 2010; 14: 313-46.
- 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<sup>7</sup>、香港、平成22年9月
    - 2) 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

Table 1. Baseline characteristics according to 2009 influenza A(H1N1) vaccine status among patients with chronic hepatitis C.

Characteristics	Category	2009 influenza A (H1N1) vaccination		P value <sup>1</sup>	
		Received (N=133)	Not received (N=276)		
Sex	Female	102 ( 77 )	164 ( 59 )	0.001	
Age (Years)	Mean (SD)	66.4 ( 11.0 )	65.8 ( 11.4 )	0.775	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	22.0 ( 3.4 )	22.5 ( 3.9 )	0.145	
	Data missing		2		
Other underlying illness	Present	57 ( 43 )	106 ( 39 )	0.470	
	Data missing		1		
Steroid treatment within recent 6 months	Received	5 ( 4 )	5 ( 2 )	0.227	
	Data missing	1			
Alcohol drinking habit	Never	103 ( 77 )	181 ( 66 )	0.034	
	Ever	21 ( 16 )	57 ( 21 )		
	Current	9 ( 7 )	38 ( 14 )		
Room space per person (m <sup>2</sup> )	Mean (SD)	42.9 ( 25.9 )	40.8 ( 26.8 )	0.440	
	Unknown	3	6		
Interferon treatment	Received	41 ( 31 )	105 ( 38 )	0.146	
	Data missing		1		
Ribabirin treatment	Received	34 ( 26 )	70 ( 25 )	0.965	
Hepatocellular carcinoma	Present	26 ( 20 )	56 ( 21 )	0.793	
	Data missing		5		
Laboratory data					
	Platelet count (*10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 10.0	43 ( 32 )	89 ( 32 )	0.976
		Data missing		2	
	Alanin amino transferase (IU/L)	45+	39 ( 29 )	85 ( 31 )	0.761
	Albumin level (g/dl)	< 3.5	22 ( 17 )	41 ( 15 )	0.636
		Data missing	1		

**NOTE.** Data expressed as n (%) unless otherwise indicated.

<sup>1</sup>  $\chi^2$  test or Wilcoxon rank sum test were employed where appropriate.

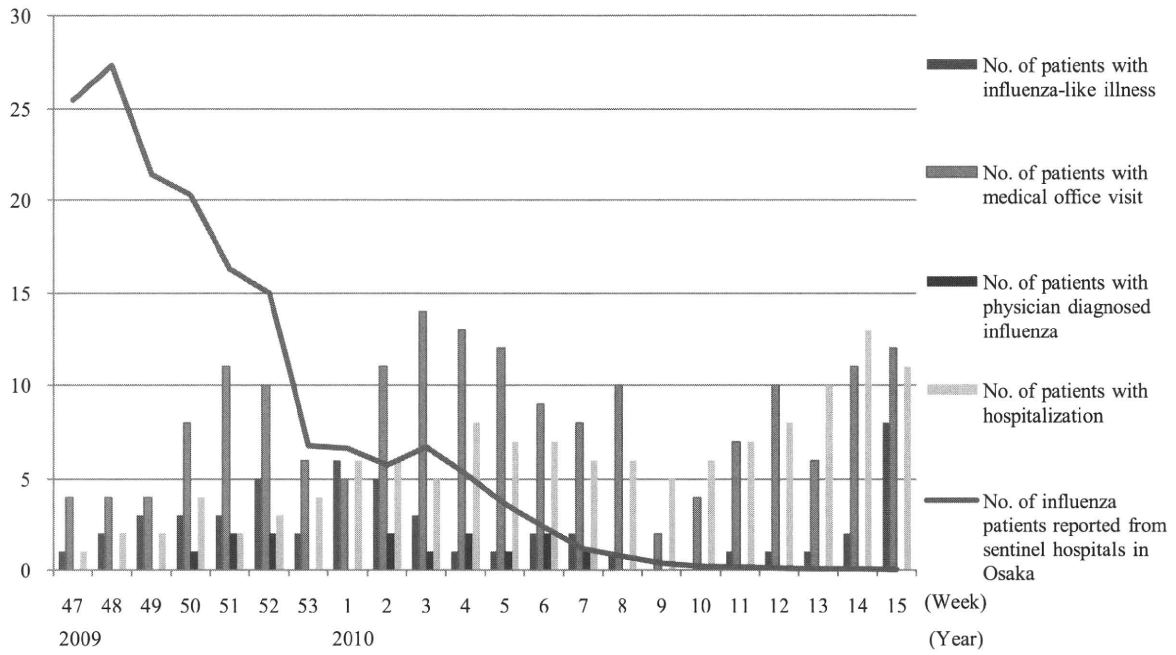


Fig. The number of influenza patients reported weekly from the sentinel hospitals in Osaka Prefecture in 2009-2010 season (line), and the number of patients with influenza-like illness (bar pink), with medical office visit (bar green), with physician diagnosed influenza (bar red), with hospitalization (bar yellow) reported weekly from study subjects during the observation period.

Table 2. Hazard ratios of 2009 influenza A (H1N1) vaccination for several outcomes during the entire follow-up periods.

Variables	n / Person-days	Incidence rate (per 1,000 person-days)	Univariate			Multivariate <sup>1</sup>		
			HR ( 95%CI )	P value	HR ( 95%CI )	P value		
<b>For influenza-like illness<sup>2</sup></b>								
Unvaccinated	17 / 34532	0.492	1.00		1.00			
Vaccinated	13 / 17884	0.727	1.24 ( 0.58-2.62 )	0.584	1.22 ( 0.53-2.80 )	0.637		
<b>For medical office visit due to respiratory symptoms</b>								
Unvaccinated	66 / 30661	2.153	1.00		1.00			
Vaccinated	34 / 16227	2.095	0.98 ( 0.65-1.49 )	0.923	0.88 ( 0.57-1.36 )	0.558		
<b>For physician diagnosed influenza</b>								
Unvaccinated	7 / 35140	0.199	1.00		1.00			
Vaccinated	2 / 18470	0.108	0.58 ( 0.12-2.80 )	0.500	0.57 ( 0.09-3.49 )	0.543		
<b>For hospitalization</b>								
Unvaccinated	28 / 33487	0.836	1.00		1.00			
Vaccinated	18 / 17944	1.003	1.20 ( 0.66-2.18 )	0.545	1.08 ( 0.57-2.05 )	0.818		

**NOTE** Cox's proportional hazard model. Abbreviation: HR, Hazard Ratio; CI, Confidence interval.

<sup>1</sup> Adjusted for sex, age, body mass index (kg/m<sup>2</sup>), other underlying illness, steroid reception within recent 6 months, alcohol drinking habit, room space per person (m<sup>2</sup>), interferon treatment, platelet count (\* 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>), alanin amino transferase (IU/L), albumin level (g/dl).

<sup>2</sup> Defined by acute febrile illness (≥38.0 °C) with one or more respiratory symptoms (nasal discharge or runny nose, sore throat, cough).

Table 3. Hazard ratios of 2009 influenza A (H1N1) vaccination for several outcomes during the peak epidemic period of influenza A(H1N1).

Variables	n	/	Person-days	Incidence rate (per 1,000 person-days)		Univariate		Multivariate <sup>1</sup>	
				n	Person-days	HR	( 95%CI )	P value	HR
For influenza-like illness <sup>2</sup>									
Unvaccinated	12	/	20738	0.579		1.00		1.00	
Vaccinated	8	/	11029	0.725		1.31	( 0.54-3.21 )	1.20	( 0.44-3.24 )
For medical office visit due to respiratory symptoms									
Unvaccinated	48	/	19030	2.522		1.00		1.00	
Vaccinated	25	/	10422	2.399		0.97	( 0.60-1.58 )	0.84	( 0.50-1.39 )
For physician diagnosed influenza									
Unvaccinated	7	/	21048	0.333		1.00		1.00	
Vaccinated	2	/	11252	0.178		0.57	( 0.12-2.76 )	0.55	( 0.09-3.35 )
For hospitalization									
Unvaccinated	22	/	20366	1.080		1.00		1.00	
Vaccinated	6	/	11168	0.537		0.51	( 0.20-1.25 )	0.42	( 0.16-1.13 )

**NOTE.** Cox's proportional hazard model. Abbreviation: HR, Hazard Ratio; CI, Confidence interval.

<sup>1</sup> Adjusted for sex, age, body mass index (kg/m<sup>2</sup>), other underlying illness, steroid reception within recent 6 months, alcohol drinking habit, room space per person (m<sup>2</sup>), interferon treatment, platelet count (\* 10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>), alanin amino transferase (IU/L), albumin level (g/dl).

<sup>2</sup> Defined by acute febrile illness (≥38.0 °C) with one or more respiratory symptoms (nasal discharge or runny nose, sore throat, cough).



## 医療従事者におけるインフルエンザワクチンの効果についての検討

研究分担者：池松 秀之（原土井病院臨床研究部）  
研究協力者：近藤 浩子（原土井病院内科）  
研究協力者：鍋島 篤子（原土井病院内科）  
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

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。インフルエンザワクチンの効果の指標として抗体価が利用されるが我々は継続的に病院職員においてワクチン接種前後の抗体価の検討を行っており、2009/2010年流行期前にも同様の検討を行った。福岡県福岡市の原土井病院の職員を対象として2009/2010年流行期においてインフルエンザワクチンによる抗体価の上昇について前向きコホート研究を行なった。今回、新型インフルエンザと呼ばれるAH1N1パンデミック2009（以下H1pdm）ウイルスの出現とその流行に対して新型インフルエンザワクチンの接種が行なわれ、同時に従来の季節性インフルエンザワクチンの接種も行なわれた。病院職員で接種前後のペア血清が得られたのは197名であった。年齢は19才より67才で、平均年齢は38.3才であり、男性36名、女性161名であった。ワクチン株は、2009/2010年期は、新型インフルエンザワクチンはA/California/7/2009（H1N1）pdm、季節性インフルエンザワクチンはA/Brisbane/59/2007（H1N1）、A/Uruguay/716/2007（H3N2）、B/Brisbane/60/2008であった。

### A. 研究目的

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。しかし、ワクチンの効果に関しては、毎年のようにワクチン株は変更されており、流行するインフルエンザウイルスの抗原性の変化もあるため経年的な検討が必要と思われる。

本研究では、従来から入院患者だけでなく病院職員に対してもワクチン接種と抗体価測定が積極的に行なわれている医療機関において毎年のインフルエンザワクチンの効果を抗体価を指標として検討を行っている。今回、新型インフルエンザワクチンとして1価のワクチンと季節性インフルエンザワクチンとして3価のワクチンが接種された。接種順序による影響があるのかは重要な問題であり接種の順序とHI抗体価の上昇との関連について検討した。

### B. 研究方法

2009/2010年インフルエンザ流行期において、ワクチンを接種し、接種時および接種後2週から6週後に採血を行ない、得られた血清から接種前後の抗体価を測定した。病院職員でワクチン接種希望者に事前に説明を行い同意が得られた者より採血を行い、その血清を測定に用いた。

対象は、病院職員で接種前後のペア血清が得られた197名であった。年齢は19才より67才で、平均年齢は38.3才であり、男性36名、女性161名であった。この中で、前年度接種が確認されたのは51名（平均年齢42.7才、男性8名、女性43名）であった。

接種に用いられたワクチンは不活化インフルエンザHAワクチン（ビケンHA）で、接種は1回につき0.5mlを皮下接種した。ワクチンに使用された株は2009/2010年期は、新型インフルエンザワクチンはA/California/7/2009（H1N1）pdm、季節性インフルエンザワクチンはA/Brisbane/59/2007（H1N1）、

A/Uruguay/716/2007 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008であった。前年度2008/2009年期のワクチン株はA/Brisbane/59/2007 (H1N1)、A/Uruguay/716/2007 (H3N2)、B/Florida/4/2006であり、B型のワクチン株のみが変更されていた。血清抗体価は標準的な赤血球凝集阻止反応にて、HI抗体価を測定した。抗原としてはワクチン株であるA/Brisbane/59/2007 (H1N1)、A/Uruguay/716/2007 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008を用いた。

2010/2011年インフルエンザ流行期については、2010年10月より12月にワクチン接種を行ない、事前に研究に関する説明を行い同意が得られた者より採血を行い、その血清を保存した。ワクチンに使用された株はA/California/7/2009 (H1N1) pdm、A/Victoria/210/2009 (H3N2)、B/Brisbane/60/2008であった。ペア血清を保存した。これらの血清抗体価は次年度に測定を行う予定である。

### C. 結果

新型ワクチンのみ接種者(新型のみ群)43名、季節性ワクチン接種後新型ワクチン接種者(季節性先行群)87名、新型ワクチン接種後季節性ワクチン接種者(新型先行群)67名の3群の抗体価の推移を表1から6に示す。

H1pdm型に対する抗体反応では、新型のみ群、季節性先行群、新型先行群の3群で接種前(S0)のHI抗体価が40倍以上である率は14.0%、11.5%、9.0%、と低値であった。しかし、その値は年齢により違いがみられた。30歳未満の職員ではS0の抗体価が40倍以上である率が18.8%、29.4%、38.5%で、30歳以上の職員に較べて高かった。

接種後のHI抗体価が40倍以上である率は、新型のみ群と新型先行群では86.0%と83.6%であったが、季節性先行群では63.2%と前2者に較べて低かった。

GMTを指標としても、S1でのHI抗体価幾何平均は、新型のみ群と新型先行群では95.5と82.5であったが、季節性先行群では48.4と前2者に較べて低かった。しかし、S1でのHI抗体価幾何平均には年齢間での顕著な差はみられなかった。

### D. 考察

インフルエンザワクチンにおいては、臨床分離株の経時的な抗原性の変化に基づきワクチン株の選定が行われている。しかし、それぞれのワクチン株の免疫原性や、それ以前のワクチン株との関連性につ

いては十分な検討がなされてはいない。

今回の検討では、成人において、ワクチン株によっては、ワクチン株に対する抗体価の上昇よりも、抗原性が若干異なると考えられるウイルス株への抗体価の上昇の方が高く見られるという2年前の本研究の成績を合わせて考えると、ワクチンの効果にはワクチン株の流行株との抗原性の関連だけではなく、過去のワクチン株との抗原性の関連やワクチン株自体の免疫原性も関与している可能性が示唆されている。今回、新型と季節性という2つのワクチン接種において、季節性ワクチンを先行して接種した群において新型であるH1pdmに対する抗体保有率や接種後の抗体価が低かったという現象は、やはり、ワクチンの効果には過去のワクチン接種歴やそれまでの自然感染歴が関与している可能性が考えられた。

ただし、今回の検討において、ワクチン接種から接種後の抗体価測定までの期間が症例により異なっている。また、2つのワクチンを接種した例においては接種間隔にもばらつきがある。これらの時間に関する要素が上記の結果に影響している可能性があるため、これらの要素を勘案した解析が今後必要であると思われる。

今後これらの点についても検討を行い、ワクチン株選択に有用な情報を提供することができればワクチンの有効率の向上に寄与できると思われる。

### E. 結論

今回の新型インフルエンザワクチンの接種においては、1回の接種で高い抗体保有率が得られていた。そのレベルは従来の季節性インフルエンザワクチンの接種の際にみられる反応と遜色がないというより、むしろ反応がよいと感じられた。これらの成績から今回のH1pdmに関して多くのヒトが関連した、あるいは類似した抗原によりプライミングされていた可能性があるが、その詳細については今のところ手がかりは得られていない。

昨年の本研究の報告において、前年度のインフルエンザワクチンの接種は必ずしもワクチンによる抗体価の上昇に有利に働くわけではないという成績が2年間続けて得られたことを報告した。今回、2つのワクチン接種において、季節性を先行した場合、新型を先行した場合に比較してH1pdmに対する抗体反応が悪いことが観察された。これらの成績は、過去のインフルエンザワクチンの接種歴により抗体反応が

影響を受ける可能性を強く示唆していると考えられる。過去の接種歴によりワクチン反応が低下することがあるとすると、その影響はワクチン行政上重要な問題となる可能性がある。過去のインフルエンザワクチンの接種の抗体価への影響とそのメカニズムが解明されれば、ワクチンの有効性を高めるためのワクチン株の選択や投与方法に貢献できる有用な情報が得られるものと思われる。

#### **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

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1. 新型ワクチンのみ接種者の抗体保有率

	型・亜型											
	H1pdm		H1N1		H3N2		B					
	S0	S1	S0	S1	S0	S1	S0	S1				
	N	n ( % )	n ( % )	N	n ( % )	n ( % )	N	n ( % )	n ( % )			
全体	43	6 ( 14.0)	37 ( 86.0)	43	28 ( 65.1)	35 ( 81.8)	43	21 ( 48.8)	20 ( 46.5)	43	35 ( 81.4)	38 ( 88.4)
男性	6	0 ( 0.0)	5 ( 71.4)	6	4 ( 57.1)	5 ( 71.4)	6	5 ( 71.4)	5 ( 71.4)	6	6 ( 85.7)	6 ( 85.7)
女性	36	6 ( 16.7)	32 ( 88.9)	36	24 ( 66.7)	30 ( 83.3)	36	16 ( 44.4)	15 ( 71.7)	36	29 ( 80.6)	32 ( 88.9)
年齢												
30歳未満	16	3 ( 18.8)	15 ( 93.8)	16	13 ( 81.3)	16 ( 93.8)	16	12 ( 75.0)	12 ( 75.0)	16	11 ( 68.8)	13 ( 81.3)
30-39歳	19	2 ( 10.5)	15 ( 78.9)	19	11 ( 57.9)	14 ( 73.7)	19	8 ( 42.1)	8 ( 42.1)	19	19 ( 100.0)	19 ( 100.0)
40-49歳	8	1 ( 12.5)	7 ( 87.5)	8	4 ( 50.0)	6 ( 75.0)	8	1 ( 12.5)	0 ( 0.0)	8	5 ( 62.5)	6 ( 75.0)
50歳以上	-	- ( - )	- ( - )	-	- ( - )	- ( - )	-	- ( - )	- ( - )	-	- ( - )	- ( - )
接種前抗体価												
<1:10	23	0 ( 0.0)	20 ( 87.0)	0	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	9	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
1:10-1:20	14	0 ( 0.0)	11 ( 78.6)	15	0 ( 0.0)	7 ( 46.7)	13	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	8	0 ( 0.0)	3 ( 37.5)
≥1:40	6	6 ( 100.0)	6 ( 100.0)	28	28 ( 100.0)	28 ( 100.0)	21	21 ( 100.0)	20 ( 95.2)	35	35 ( 100.0)	35 ( 100.0)

インフルエンザ罹患者を除外

表2. 季節性ワクチン後新型ワクチン接種者の抗体保有率

	型・亜型											
	H1pdm		H1N1		H3N2		B					
	S0	S1	S0	S1	S0	S1	S0	S1				
	N	n ( % )	n ( % )	N	n ( % )	n ( % )	N	n ( % )	n ( % )			
全体	87	10 ( 11.5)	55 ( 63.2)	87	48 ( 55.2)	69 ( 79.3)	87	47 ( 54.0)	74 ( 85.1)	87	61 ( 70.1)	74 ( 85.1)
男性	14	1 ( 7.1)	8 ( 57.1)	14	6 ( 42.9)	10 ( 71.4)	14	8 ( 57.1)	10 ( 71.4)	14	10 ( 71.4)	12 ( 85.7)
女性	73	9 ( 12.3)	47 ( 64.4)	73	42 ( 57.5)	59 ( 80.8)	73	39 ( 53.4)	64 ( 87.7)	73	51 ( 69.9)	62 ( 84.9)
年齢												
30歳未満	17	5 ( 29.4)	11 ( 64.7)	17	10 ( 58.8)	13 ( 76.5)	17	9 ( 52.9)	15 ( 88.2)	17	10 ( 58.8)	14 ( 82.4)
30-39歳	24	1 ( 4.2)	16 ( 66.7)	24	11 ( 45.8)	21 ( 87.5)	24	14 ( 58.3)	21 ( 87.5)	24	20 ( 83.3)	23 ( 95.8)
40-49歳	22	3 ( 13.6)	17 ( 77.3)	22	15 ( 68.2)	19 ( 86.4)	22	13 ( 59.1)	19 ( 86.4)	22	17 ( 77.3)	21 ( 95.5)
50歳以上	24	1 ( 4.2)	11 ( 45.8)	24	12 ( 50.0)	16 ( 66.7)	24	11 ( 45.8)	19 ( 79.2)	24	14 ( 58.3)	16 ( 66.7)
接種前抗体価												
<1:10	50	0 ( 0.0)	20 ( 40.0)	3	0 ( 0.0)	1 ( 33.3)	13	0 ( 0.0)	6 ( 46.2)	3	0 ( 0.0)	1 ( 33.3)
1:10-1:20	27	0 ( 0.0)	25 ( 92.6)	36	0 ( 0.0)	20 ( 55.6)	27	0 ( 0.0)	21 ( 77.8)	23	0 ( 0.0)	12 ( 52.2)
≥1:40	10	10 ( 100.0)	10 ( 100.0)	48	48 ( 100.0)	48 ( 100.0)	47	47 ( 100.0)	47 ( 100.0)	61	61 ( 100.0)	61 ( 100.0)

インフルエンザ罹患者を除外