

表3. 新型ワクチン後季節性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 (%)	N	n (%)	n (%)	N	n (%)	n (%)	
全体	67	6 (9.0)	56 (83.6)	67	41 (61.2)	54 (80.6)	67	28 (41.8)	49 (73.1)	67	47 (70.1)	57 (85.1)				
男性	15	1 (6.7)	12 (80.0)	15	7 (46.7)	11 (73.3)	15	7 (46.7)	11 (73.3)	15	10 (66.7)	14 (93.3)				
女性	52	5 (9.6)	44 (84.6)	52	34 (65.4)	43 (82.7)	52	21 (40.4)	38 (73.1)	52	37 (71.2)	43 (82.7)				
年齢																
30歳未満	13	5 (38.5)	10 (76.9)	13	13 (100.0)	13 (100.0)	13	10 (76.9)	13 (100.0)	13	6 (46.2)	9 (69.2)				
30-39歳	25	0 (0.0)	24 (96.0)	25	15 (60.0)	23 (92.0)	25	13 (52.0)	23 (92.0)	25	23 (92.0)	25 (100.0)				
40-49歳	18	1 (5.6)	15 (83.3)	18	10 (55.6)	13 (72.2)	18	4 (22.2)	9 (50.0)	18	10 (55.6)	14 (77.8)				
50歳以上	11	1 (9.1)	7 (63.6)	11	4 (36.4)	6 (54.5)	11	2 (18.2)	5 (45.5)	11	8 (72.7)	9 (81.8)				
接種前抗体価																
<1:10	38	0 (0.0)	27 (71.1)	4	0 (0.0)	2 (50.0)	8	0 (0.0)	3 (37.5)	5	0 (0.0)	1 (20.0)				
1:10-1:20	23	0 (0.0)	23 (100.0)	22	0 (0.0)	11 (50.0)	31	0 (0.0)	18 (58.1)	15	0 (0.0)	9 (60.0)				
≥1:40	6	6 (100.0)	6 (100.0)	41	41 (100.0)	41 (100.0)	28	28 (100.0)	28 (100.0)	47	47 (100.0)	47 (100.0)				

インフルエンザ罹患者を除外

表4. 新型ワクチンのみ接種者の抗体価幾何平均(GMT)

	型・亜型															
	H1pdm				H1N1				H3N2				B			
	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0
全体	43	9.5	95.5	10.1	43	49.3	64.9	1.3	43	26.7	30.4	1.1	43	66.2	81.3	1.2
男性	6	6.7	32.8	4.9	6	53.8	53.8	1.0	6	36.2	40.0	1.1	6	80.0	88.3	1.1
女性	36	10.2	117.6	11.5	36	48.5	67.3	1.4	36	25.2	28.8	1.1	36	67.3	80.0	1.2
年齢																
30歳未満	16	10.4	123.4	11.9	16	83.5	108.3	1.3	16	47.6	61.7	1.3	16	54.2	67.3	1.2
30-39歳	19	9.0	62.0	6.9	19	41.5	49.8	1.2	19	23.1	23.1	1.0	19	107.1	107.1	1.0
40-49歳	8	9.2	160.0	17.4	8	25.9	43.6	1.7	8	11.9	14.1	1.2	8	40.0	61.7	1.5
50歳以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
接種前抗体価																
<1:10	23	5.0	80.0	16.0	0	-	-	-	9	5.0	7.3	1.5	0	-	-	-
1:10-1:20	14	14.1	97.5	6.9	15	15.9	28.9	1.8	14	13.0	16.2	1.2	9	13.0	23.8	1.8
≥40	6	44.9	179.6	4.0	28	90.5	100.0	1.1	21	85.5	82.7	1.0	35	101.5	107.7	1.1

インフルエンザ罹患者を除外

表5. 季節性ワクチン後新型ワクチン接種者の抗体価幾何平均(GMT)

	型・亜型															
	H1pdm				H1N1				H3N2				B			
	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0
全体	87	8.9	48.4	5.4	87	35.5	63.0	1.8	87	31.7	83.3	2.6	87	49.2	67.3	1.4
男性	14	8.2	40.0	4.9	14	28.3	48.8	1.7	14	29.7	72.5	2.4	14	42.0	92.8	2.2
女性	73	9.1	50.2	5.5	73	37.1	66.2	1.8	73	32.2	85.5	2.7	73	50.7	86.3	1.7
年齢																
30歳未満	17	12.3	49.0	4.0	17	45.2	80.0	1.8	17	31.3	94.2	3.0	17	32.6	83.3	2.6
30-39歳	24	8.4	59.9	7.1	24	31.7	69.2	2.2	24	36.7	103.7	2.8	24	69.2	116.5	1.7
40-49歳	22	10.3	66.2	6.4	22	41.3	64.2	1.6	22	37.6	102.9	2.7	22	62.2	113.1	1.8
50歳以上	24	6.7	29.1	4.3	24	29.1	47.6	1.6	24	23.8	50.4	2.1	24	37.8	53.4	1.4
接種前抗体価																
<1:10	50	5.0	23.3	4.7	3	5.0	25.2	5.0	13	5.0	37.9	7.6	3	5.0	20.0	4.0
1:10-1:20	27	13.3	108.9	8.2	36	15.0	33.6	2.2	27	14.0	54.4	3.9	23	15.7	42.5	2.7
≥40	10	56.6	211.1	3.7	48	76.6	106.8	1.4	47	84.9	132.1	1.6	61	84.7	123.2	1.5

インフルエンザ罹患者を除外

表6. 新型ワクチン後季節性ワクチン接種者の抗体価幾何平均(GMT)

	型・亜型															
	H1pdm				H1N1				H3N2				B			
	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0	N	S0	S1	S1/S0
全体	67	8.4	82.5	9.8	67	36.1	65.0	1.8	67	24.6	58.9	58.1	67	46.2	76.0	1.6
男性	15	7.9	91.9	11.6	15	23.0	50.4	2.2	15	26.4	57.9	2.2	15	50.4	100.8	2.0
女性	52	8.5	80.0	9.4	52	41.1	70.0	1.7	52	24.1	58.1	2.4	52	45.1	70.0	1.6
年齢																
30歳未満	13	11.7	71.9	6.1	13	89.0	116.2	1.3	13	44.5	93.9	2.1	13	24.8	44.5	1.8
30-39歳	25	8.0	108.5	13.6	25	34.8	71.6	2.1	25	32.0	84.6	2.6	25	80.0	139.3	1.7
40-49歳	18	7.6	83.1	10.9	18	28.3	50.4	1.8	18	15.9	40.0	2.5	18	35.6	54.4	1.5
50歳以上	11	7.3	51.5	7.1	11	20.0	40.0	2.0	11	13.7	25.7	1.9	11	42.6	62.2	1.5
接種前抗体価																
<1:10	38	5.0	50.7	10.1	4	5.0	40.0	8.0	8	5.0	30.8	6.2	5	5.0	26.4	5.3
1:10-1:20	23	12.3	155.3	12.6	22	15.5	34.2	2.2	31	14.6	36.6	2.5	16	17.4	34.8	2.0
≥40	7	50.4	160.0	3.2	41	68.7	96.4	1.4	28	69.0	116.0	1.7	47	80.0	109.0	1.4

インフルエンザ罹患者を除外

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・医療情報部講師）

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「スペイン風邪」の観察データを数理モデルに当てはめ、過去の流行をどの程度再現できるかを検討した。主要な流行であった第一波と第二波を対象とした。資料として、「流行性感冒」（内務省衛生局 1923（1927再刊））で報告された患者数と死亡者数を用いた（対象20府県、人口約 2,400万人）。この記録では第1波と第2波で、死亡者報告数：感染者報告数の比に大差が見られた。数理モデルへの当てはめによる推定では、患者数に基づいても死亡者数に基づいても、人口の40%程度が感染したと推定された。第一波と第二波の患者数の違いは文献で見られたほど大きくはなかった。この差異が生じた理由として、数理モデルにおけるパラメーター推定の技術的な限界や、第一波と第二波での報告割合が異なる可能性が考えられる。日本におけるスペイン風邪の累積罹患割合は、後に流行した新型インフルエンザであるアジア風邪と同様の規模であったと推定された。

A. 研究目的

本研究では過去の新型インフルエンザ流行について患者や死者の報告数の時間的推移を数理モデルに当てはめ、罹患率を推定している。今回は日本における過去の新型インフルエンザの流行で、ある程度定量的な資料が残されているものとして最も古い「スペイン風邪」を取り上げる。

モデルは以下のように表される。

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

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

$S(t)$: 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

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、「流行性感冒」（内務省衛生局 1923（1927再刊））¹⁾で報告された患者数と死亡者数を用いた。この書籍では20府県を対象とし、患者と感冒によるとされた死亡者の報告数が月別に掲載されている。これらの値の時間変化の情報を数理モデルに当てはめた。調査対象地域の人口は約2,400万人（23,935,353人、大正7年甲種現住人口）で、当時の日本の人口の41%にあたる。

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。

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

以上の数理モデルを基礎として、実際の数理モデルへの当てはめの際には、以下の離散時間的モデルを採用した。

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

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

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_t : 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²⁾。

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。

日本におけるスペイン風邪は1918~'21年にかけて合計3波に渡って流行したと言われている。第1波は1918-19年の冬期を中心に、第2波は1919-20年の冬期を中心に流行したと記録されている。第三波は前回の流行に比べ報告患者数も死亡者数も1/10未満が報告されているに過ぎない。ここでは主要な流行であった第一波と第二波を対象とした。

今回の数理モデルの当てはめでは、第1波で罹患せず免疫を獲得しなかった人口の部分に第2波が広がったと仮定した。これは、第1波の流行が起こらなかった地理的範囲、あるいは、人口組成のうち第一波の影響を受けなかった部分で第2波が流行する状況を想定している。

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 β を求めた。ポアソン尤度は次の式で表される。

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

λ は数理モデルにより推定された理論値である。パラメーター推定の概要を図1に示す。

(倫理面への配慮)

本研究は理論研究のため個人の情報は取り扱わない。倫理的問題が生じないように統計学的な数字のみを示した。

C. 研究結果

文献1による患者数と死亡者数の報告を図1, 図2, 及び、表1に示す。患者報告数は第一波と第二波で大差が見られ、第一波と第二波の患者数は600万対70万人と、前者は後者の8.6倍が報告された。死亡者は第一波、第二波でそれぞれ9万人と5万5千人程度で、前者と後者の比は1:1.65であった。それに伴い、死亡者報告数を患者報告数で除した値を比較すると、第二波は第一波の5.2倍となった。

観察値と数理モデルをあてはめた結果を図4, 5に示す。患者報告数から、第一波で26%、第二波で第一波の未感染者のうち22%が罹患したと推定された。2回の流行の後、累積罹患割合は対象人口の42%と推定された。死亡者報告数からの推定値は患者報告数に基づく値より小さく、第一波で19%、第二波で未感染者の23%、累積罹患割合は38%と推定された。

D. 考察

今回、数理モデルによって推定された累積罹患割合は、報告患者数に基づけば42%、報告死亡者数に基づけば38%であった(表2)。両方の推定ともに、第一波と第二波の罹患患者数の違いは観察値より小さかった。この理由として考えられるのは数理モデルが現実の患者数の推移を厳密にシミュレートできなかった可能性がある。また、採用した観察値が報告数であるため、第一波と第二波では報告の確率が大きく異なる可能性も否定できない。このような吟味無しに第一波と第二波の見かけ上の死亡率(報告死亡数/報告患者数)を比較するのは問題があろう。

報告患者数の時間的な推移は観察値と推定値でかなりの一致を見たが、死亡報告者数で流行の様相を推定すると、観察値と理論値との隔たりが大きかった(図5)。第一波では一旦減少した死亡者数が増加したが、これは数理モデルでは想定していなかった現象である。これが死亡報告者数の観察値へのモデルの適合が低下した大きな原因である。このような現象が生じた理由として「アジアかぜ」の場合と同様に、以下のような要因が考えられる。1. 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変化の間接的な反映ではない。2. 罹患者の死亡確率は時間的に一定でない可能性がある。3. 死亡要因は医師の臨床的判断であり、インフルエンザ死亡は罹患の時間的推移を正確に示していない可能性がある。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「スペイン風邪」について観察値を数理モデルに当てはめ、流行の様相を再現した。文献によれば、「スペイン風邪」の第1波と第2波の感染者報告数に大差が見られた。シミュレーションの結果、人口の40%程度が感染したと推定されたが、第一波と第二波の患者数の違いは文献で見られたほど大きくはなかった。この違いには、数理モデルの当てはめにおける問題や、第一波と第二波での報告割合が異なる可能性がある。「スペイン風邪」においても「アジアかぜ」と同様に全人口の40%以上が罹患したと推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 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

H. 参考文献

- 1) 内務省衛生局「流行性感冒」; 1923 (1927再刊)
- 5) Baroyan OV, Rvachev LA. Deterministic models of epidemics for a territory with a transport network. *Cybernetics (Kibernetika)* 1967; 3:67-74.

表1. 日本におけるスペイン風邪流行の記録

	患者報告数			死亡者報告数			死者計/患者計
	市部	郡部	合計	市部	郡部	合計	
第一波 1918年10月～ 1919年6月	706,364	5,351,032	6,057,396	9,732	80,659	90,391	1.49×10^{-2}
第二波 1919年10月～ 1919年6月	139,627	565,350	704,977	10,449	44,256	54,705	7.76×10^{-2}
第一波/第二波	5.06	9.46	8.59	0.93	1.82	1.65	5.21

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

	感染者数データ			死亡数データ		
	未感染者数(推定)	患者推定数	感染割合(%)	未感染者数(推定)	患者推定数	感染割合(%)
第一波	23,935,353	6,289,241	26.3	23,935,353	4,631,959	19.4
第二波	17,646,113	3,804,444	21.6	19,303,394	4,368,020	22.6
第一波+第二波	23,935,353	10,093,685	42.2	23,935,353	8,999,979	37.6
第一波/第二波		1.65			1.06	

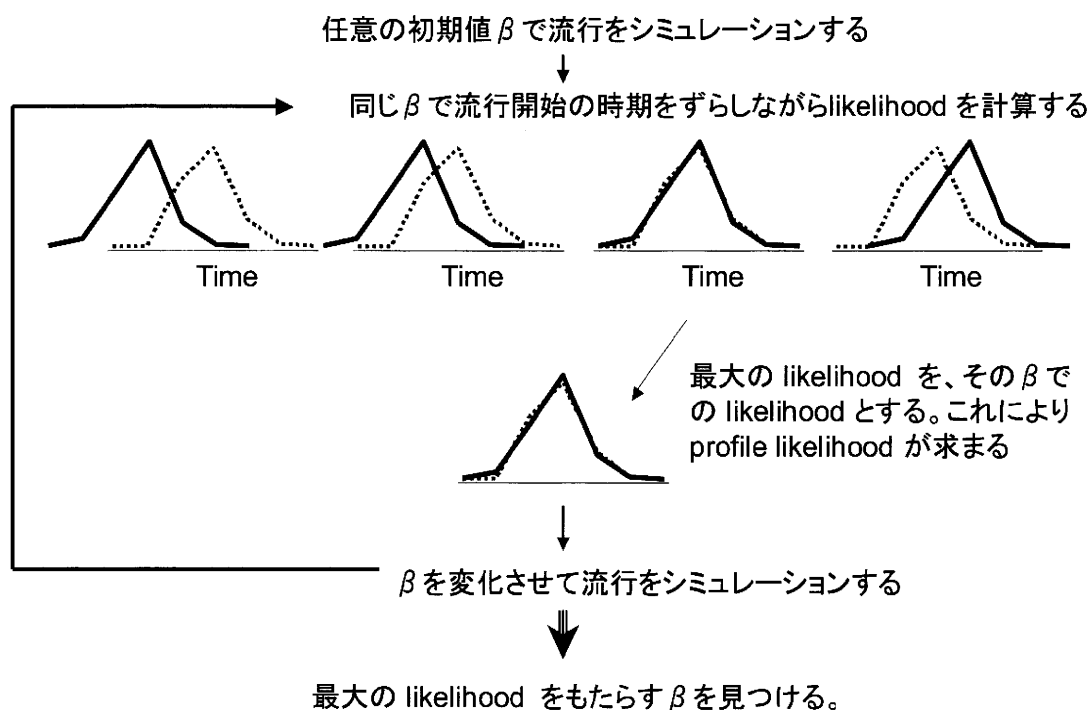


図1. 最尤法によるパラメーター β の推定方法の概略

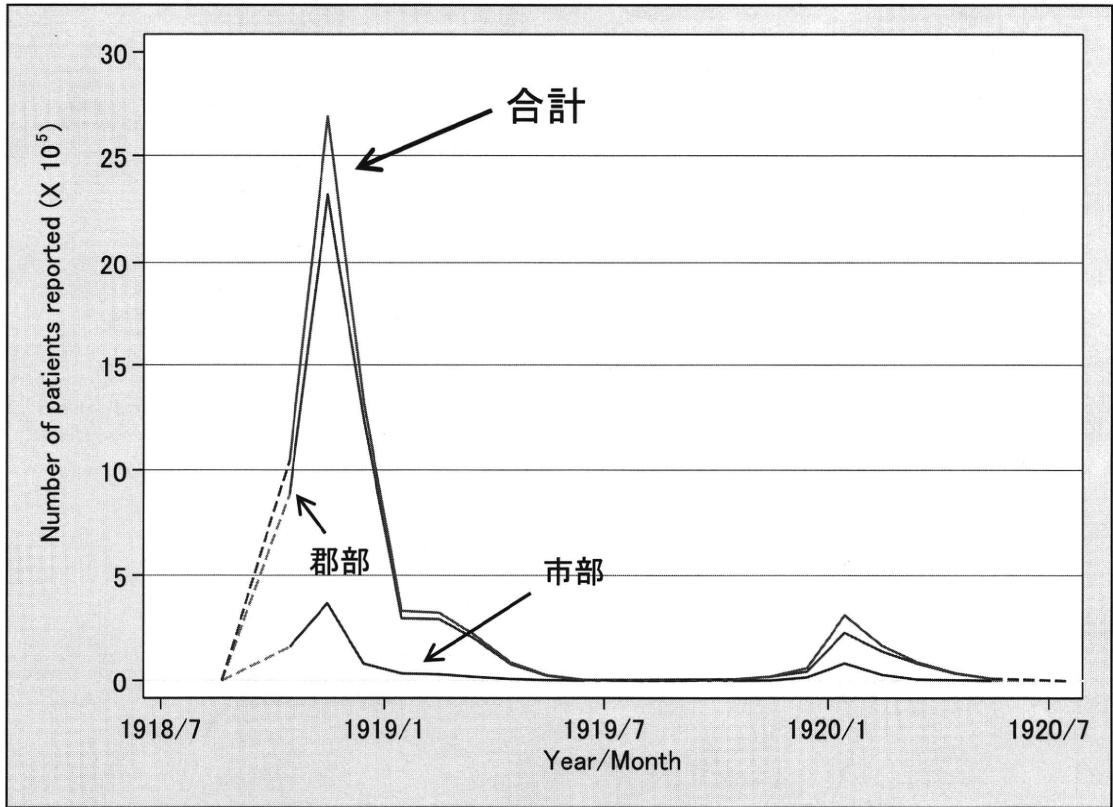


図2. 報告された患者数の時間変化(点線部分は推定値)

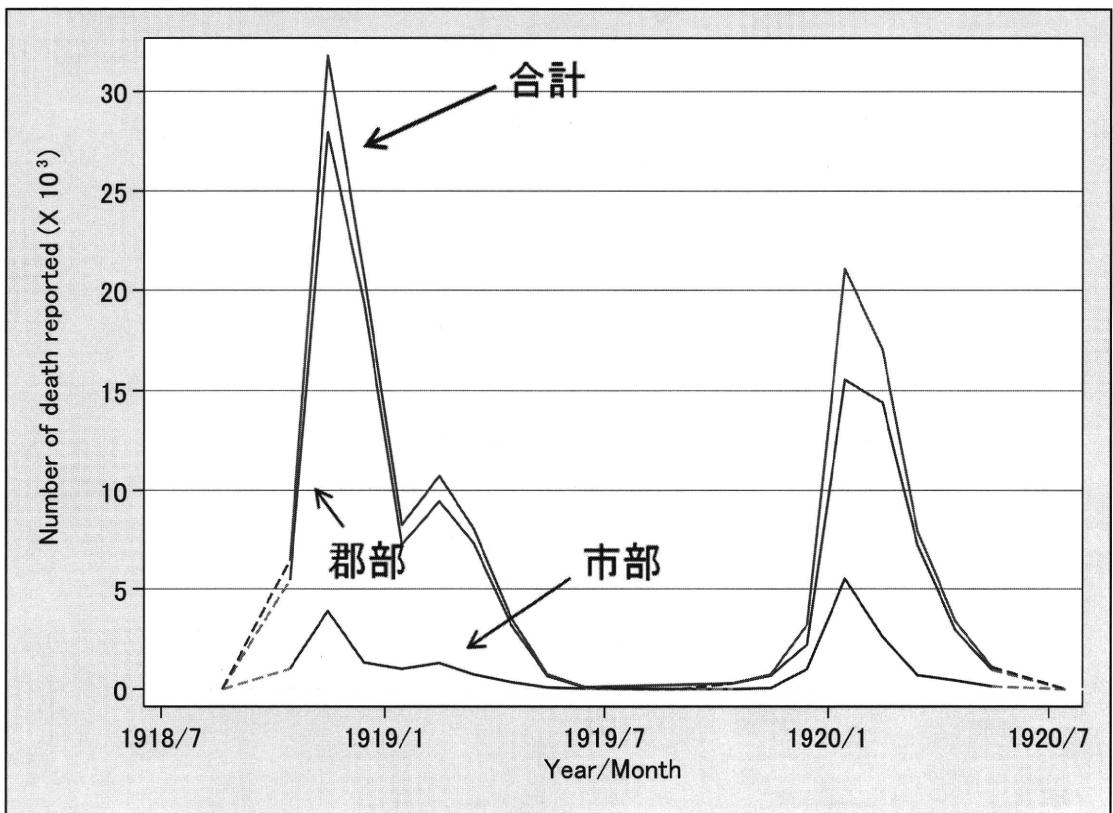


図3. 報告された死亡者数の時間変化(点線部分は推定値)

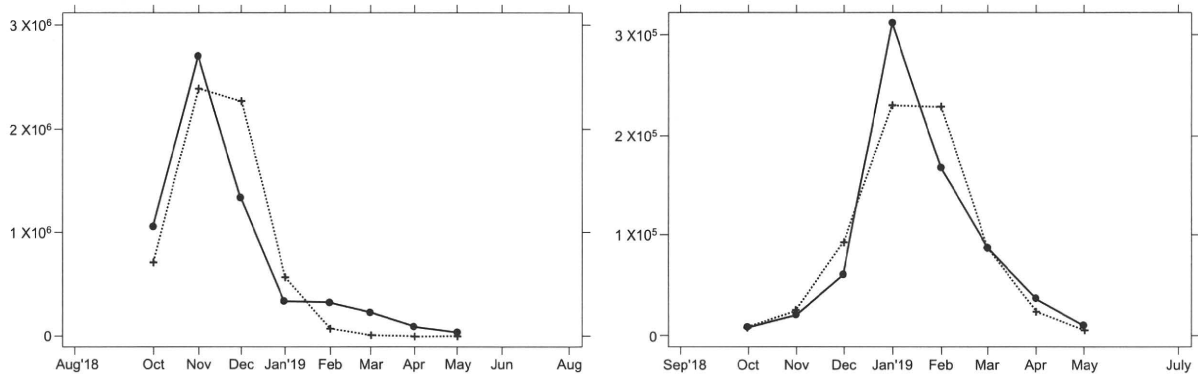


図4. 報告された患者数と数理モデルを当てはめた結果. 第一波(左)と第二波(右).

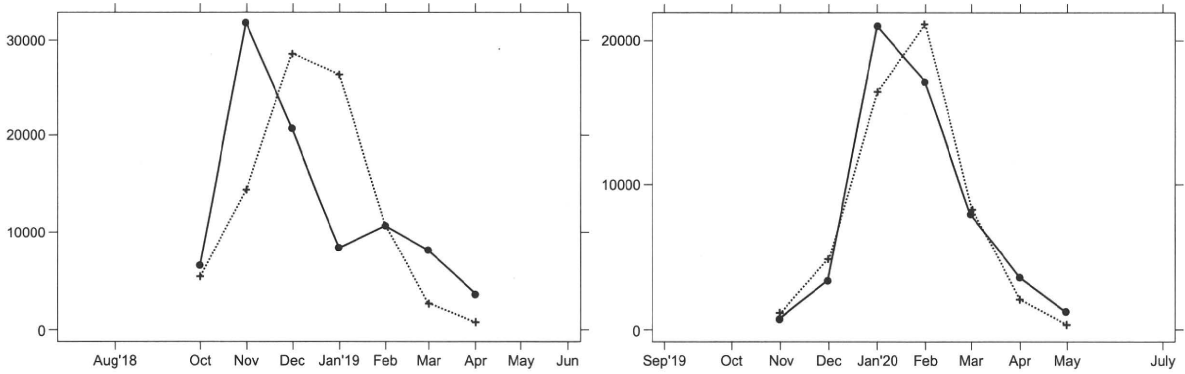


図5. インフルエンザによると報告された死亡者数と数理モデルを当てはめた結果. 第一波(左)と第二波(右).

2009/10シーズン、血液悪性腫瘍患者における インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性に関する研究

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部講師）
研究協力者：井福 ゆか（聖マリア学院大学看護学部助教）
研究協力者：今村 豊（聖マリア病院血液内科診療科長）
研究協力者：古賀 正久（聖マリア病院中央臨床検査センター室長）
共同研究者：井手悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生）
研究協力者：竹下 節子（東海大学福岡短期大学情報処理科元教授）

研究要旨

免疫抑制状態にある血液悪性腫瘍患者は、重篤なインフルエンザ罹患に起因する合併症のハイリスクな状況下であり、インフルエンザワクチンの接種勧告対象者である。しかしながら血液悪性腫瘍患者のワクチンに対する免疫応答は限られていると考えられている。また血液悪性腫瘍患者についてのインフルエンザワクチンの有効性に関する研究報告は極めて少なく、ワクチン接種の回数、至適時期も含めて見解が定まっていない。一旦、病棟で発生した場合、病棟内で蔓延し、予定された化学療法や造血細胞移植を延期せざるを得ない事態になり生命の危機に陥る危険性がある。インフルエンザワクチン接種勧告対象者の中でも極めてハイリスクな血液悪性腫瘍患者についてワクチンの効果を検証した。

福岡県久留米市のM病院の血液内科の患者50人(男20人、女30人、平均年齢58.5±13.8歳)を対象に、新型の不活化インフルエンザワクチン及び季節性の不活化3価インフルエンザワクチンの免疫原性の調査を行った(2009/10シーズン、前向きコホート研究)。ワクチン株は新型H1N1、季節性はH1N1:A/ブリスベン/59/2007、H3N2:A/ウルグアイ/716/2007、B:B/ブリスベン/60/2008(ビクトリア系統)であった。

ワクチン接種は0.5ml皮下注射、新型は2回接種、季節性は1回接種とした(新型1回目接種後、1週間後に季節性接種、同4週後に新型2回目接種)。血液採取は、①シーズン前(2009年11月中旬)、②接種後4週(新型は2回)、③シーズン終了後(2010年3月末)である。血液採取後に血清を採取し凍結保存した。シーズン終了後にHI価を一括測定し、ワクチンに対する免疫応答を解析した。更にワクチンの免疫応答に関連する因子の評価を検討した。また、安全性に関してはワクチン接種後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により調査・検討し、研究班の収集した健常成人の副反応との比較も行った。

新型インフルエンザワクチンは、1回目接種で2.4倍、2回目接種で4.1倍の抗体変化率を達成した。2回接種後の抗体陽転率及び抗体保有率は46%であり、免疫抑制下にある血液悪性腫瘍患者においても、2回接種によりインフルエンザの有効性の国際的な評価基準であるEMA及びFDA基準による有効性を確認した。2回接種が推奨される。3ヶ月以内の抗がん剤の投薬にて抗体陽転の低下が見られ、リツキサンの投与では抗体陽転した者は皆無であった。Rituximabの投与が最もワクチンの抗体応答に影響していた。インフルエンザワクチン接種の至適時期を検討する際に考慮すべきである。新型インフルエンザワクチン接種に伴う、重篤な副反応は確認されなかった。

A. 研究目的

免疫抑制状態にある血液悪性腫瘍患者は、重篤なインフルエンザ罹患に起因する合併症の極めてハイリスクな状況下であり、インフルエンザワクチンの接種勧告対象者である¹⁾。本邦において2009年の新型インフルエンザ発生直後の新型インフルエンザによる初めての死亡者は血液悪性腫瘍患者と維持透析患者であった。インフルエンザワクチンの最優先接種対象者であるが、血液悪性腫瘍患者のワクチンに対する免疫応答は限られていると考えられている²⁾。血液悪性腫瘍の患者はその疾患自体による免疫力の低下、化学療法にともなう血球減少、造血細胞移植後の免疫抑制剤の必要性等による免疫不全状態下にあることが多い。したがって日和見感染症に罹患する機会も多くその対策は重要である。細菌感染症に対しては、好中球減少時の発熱に関しては、「発熱性好中球減少のガイドライン」に従い、抗菌剤の予防投与や早期抗菌剤の介入が行われるようになり成果を上げている。また、真菌感染症に関しては、2007年に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」が改訂され、早期診断、早期抗真菌剤の介入が行われているところである。しかしながら、ウイルス感染については一部のウイルス感染症を除いては定まったガイドラインはなく、PCRや抗原血症の結果に応じてできるだけ早期に診断し治療を開始するところにとどまっている。

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

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザワクチンの有効性については、インフルエンザ抗体定着率

が1回接種と2回接種で差がなく、その応答率は25%程度であったという報告³⁾がなされている。ワクチン接種の回数や至適時期も含めて見解が定まっていない⁴⁾のが実情である。

今回、化学療法中である患者も含めた血液悪性腫瘍患者において、インフルエンザワクチン接種を任意に行い、その後の抗体価の推移を観測し関連因子との関連を検討することは、今後の血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザ対策に有用な情報をもたらすと考え、我々は新型及び季節性インフルエンザワクチンの免疫応答を検討し、併せて新型インフルエンザワクチン接種後の副反応調査結果を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

福岡県久留米市のM病院において、平成20年10月時点で血液内科を受診中の患者で文書による説明と同意が得られた15歳以上の患者50人を研究対象とした。年齢の上限は特に規定しなかった。尚、除外基準は、①文書による説明を理解し同意が得られない患者、②接種当日38℃以上の発熱を認めるもの(後日接種は可能)、③インフルエンザワクチンの接種液の成分によってアナフィラキシーショックやアレルギーを呈したことがあるもの、④鶏卵、鶏肉、その他鶏由来の物質に対してアレルギーを呈する可能性のあるもの、⑤DICを発症しており極めて強い出血傾向を有するもの、⑥疾患のコントロールが部分寛解に達していないもの、⑦余命4週間を見込めないものとした。

2. 方法

研究対象の50人全員に新型及び季節性の不活化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、新型は阪大微研の同Lot (HP01A)の新型ワクチン(2回接種)と、化血研の同Lot (L24C)の3価の季節性インフルエンザHAワクチン(1回接種)を0.5ml投与した。ワクチン株はH1N1:A/ブリスベン/59/2007、H3N2:A/ウルグアイ/716/2007、B:B/ブリスベン/60/2008(ビクトリア系統)であった。接種方法は被接種者の前腕伸側を消毒用エタノールで十分に消毒した後に0.5ml皮下注射、新型2回接種、季節性1回接種とした。接種時期はインフルエンザ流行時期を勘案して、2009年11月17~21日に新型1回目、1週間後の同11月24~12月7日に季節

性ワクチン、4週後の同12月15～25日に新型2回目の接種を完了した。被接種者の50人を追跡対象とし、①上記のインフルエンザワクチン接種直前、②接種後4週間後(新型2回)、3週間後(季節性)、③シーズン終了後(3月末)の4回に亘り抗体価を測定する為の採血を行い、血清をM病院臨床検査センターにて凍結保存、保存血清4組(新型)或いは3組(季節性)の抗体価を同時に夫々のワクチン製造元で測定した。抗体測定法はHI(赤血球凝集抑制)法を用いた。また、免疫学的評価をインフルエンザワクチン接種直前に行った。評価項目は白血球数、リンパ球(%)、IgG、IgA、IgM(mg/dl)、総蛋白(g/dl)等である。

また、新型ワクチンの安全性の副反応調査として、本研究班で作成した共通の自記式調査票を用いて、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、及び呼吸器症状からなる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)の情報を収集した。

3. 解析

免疫原性の解析においては、新型ワクチンの接種を受けた患者50人中、ワクチン接種前に不顕性感染の疑いのあるもの(2人)を除外し、最終的に血液悪性腫瘍患者48人を解析対象とした。抗体価の解析では、以下の4つの指標を検討した。幾何平均抗体価、上昇倍数、抗体陽転率、及び抗体保有率である。抗体陽転率の定義としてはEMEA基準である、HI抗体価が接種前に<10倍かつ接種後40倍以上または接種前抗体価が1:10以上で、HI抗体価の変化率が4倍以上のいずれかを満たすものとした。また抗体保有率もEMEA基準で、インフルエンザの発症抑制効果が有効とされている⁵⁾、HI価 $\geq 1:40$ の対象者の割合と定義した。また、性別、年齢による層化解析を行い、抗体応答との関連を検討した。更に現疾患や投与薬剤及びワクチン接種直前の免疫力と抗体応答との関連も検討した。解析は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 Rank Test により行った。幾何平均HI価の算出にあたっては底2で対数変換を行った。HI抗体価が10未満の検査結果については5と置き換えて計算した。

尚、副反応の解析においては、新型ワクチン接種対象者50人全員を解析対象とし、健常成人との比較においては本研究班の健常成人の新型インフルエンザワクチン接種後の副反応データ(4施設207人)を使用した。Logistic regression modelにより、性・年齢を調整しOR及び95%信頼区間を計算した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、臨床医より本人または後見人に対して文書で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。本研究は聖マリア学院大学研究倫理審査委員会(H20-014)及び調査対象のM病院の倫理審査委員会(H20-9-9)の承認を得た。

C. 研究結果

M病院の血液内科で治療中の患者50人が新型インフルエンザワクチン及び季節性インフルエンザワクチンの任意接種を受けた。ワクチン接種前に不顕性感染の疑いがある2人を除き、48人(男29人、女19人、平均年齢 61.4 ± 14.2 歳)が免疫原性の解析対象である。対象患者の基礎疾患の内訳は、急性白血病13人(27%)、悪性リンパ腫21人(44%)、骨髄種8人(17%)、骨髄異形成症候群3人(6%)、再生不良性貧血1人(2%)、その他2人(4%)であった。またワクチン接種前1年間の薬剤投与状況(重複)は抗がん剤治療26人(52%)、ステロイド投与37人(74%)、リツキサン投与14人(28%)、免疫抑制剤投与8人(16%)であった(表1)。

2. 免疫原性(新型)

新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関して、ワクチン接種前(S0)、1回目接種後(S1)、2回目接種後(S2)、及びシーズン終了後(S3)のHI抗体価の幾何平均値による推移・上昇倍数を図1及び表2に示した。血液悪性腫瘍患者48人のS0の幾何平均抗体価は5であり、S1では12に上昇し(上昇倍数=2.4)、更にS2の幾何平均抗体価は21に更に上昇した(上昇倍数=4.2)。シーズン終了後であるS3の幾何平均抗体価は13に下降した(上昇倍数=0.6)。1回接種後の抗体陽転率(EMEA基準)は27%、抗体保有率(HI価1:40以上の割合)は27%であった。2回接種後の抗体陽転率は更に上昇し46%、抗体保有率も46%に上昇した。年齢(3分位にて3区分)及び接種前抗体価による層別解析では、抗体陽転率や抗体保有率に明らかな傾向は確認できなかった(表3,4)。

基礎疾患と新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率との関連においては、悪性リンパ腫や再生不良性貧血では低かったが、急性白血球病、骨髄腫、骨髄異形成症候群、その他では高く、これらは2回目接種後でEMEA基準による有効性が確認され良好な抗体陽転の結果を示した(表5)。

接種前3ヶ月以内の薬剤投与状況と新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率との関連においては、抗がん剤の投与があると抗体陽転率は有意に低下し、リツキサンの投与の場合は極めて不良であった。3ヶ月以内のステロイドや免疫抑制剤の投与の有無と抗体陽転率との関連は確認されなかった(表6)。

接種直前の総蛋白(g/dl)リンパ球(%), IgG, IgM(mg/dl)と新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率との関連においては、すべてにおいて液性免疫レベルが高いほど抗体陽転率も高かった。尚、IgGなどに産生異常の疑いがある骨髄腫患者は解析から除外した(表7)。

2. 免疫原性(季節性)

季節性インフルエンザワクチン(1回接種)の免疫原性に関して、ワクチン接種前(S0)、接種後(S1)、及びシーズン終了後(S2)のHI抗体価の幾何平均値による推移・上昇倍数を図2及び表8に示した。血液悪性腫瘍患者46人のA(H1N1)のS0の幾何平均抗体価は6であり、S1では7に上昇し(上昇倍数=1.2)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価は7と変化がなかった(上昇倍数=1.0)。抗体陽転率は4%、抗体保有率は4%であった。A(H3N2)の場合のS0の幾何平均抗体価は6であり、S1では7に上昇し(上昇倍数=1.2)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価は7で変化がなかった(上昇倍数=1.0)。抗体陽転率は4%、抗体保有率は4%であった。また、Bにおいては、S0の幾何平均抗体価は7であり、S1では8に上昇し(上昇倍数=1.1)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価も8と変化がなかった(上昇倍数=1.0)。抗体陽転率は4%、抗体保有率は7%であった(表8)。

3. 新型ワクチン接種後の副反応の発現頻度

血液悪性腫瘍患者においてワクチン一回目接種後に眼呼吸器症候群症状を呈した者はなく、全身反応を呈した者は1人(2%)、局所反応を示したものは1人(2%)であった。また二回目接種後に眼呼吸器症候群症状を呈した者は4人(8%)、全身反応を呈した

者は12人(26%)、局所反応を示したものは10人(20%)であった。ワクチン一回目接種後の血液悪性腫瘍患者では副反応がほとんど報告されなかったため年齢、性別との関連を解析することはできなかった。二回目接種後の全身反応、局所反応において男性に対して女性では幾分発現頻度が高い傾向が見られた。血液悪性腫瘍患者と健常成人の副反応を比較すると全身反応で発現頻度の増加傾向が確認され、局所反応では減少傾向が確認された(表9~15)。

D. 考察

血液悪性腫瘍患者における新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関して、幾何平均抗体価はワクチン接種前の5から、一回目接種後には12に上昇し(上昇倍数=2.4)、更に二回目接種後には21に更に上昇した(上昇倍数=4.2)。EMEA基準による抗体陽転率は、一回接種後には27%、二回目接種後は更に46%に上昇した。抗体保有率も一回接種後には27%、二回目接種後は更に46%に上昇した。免疫抑制下にある血液悪性腫瘍患者においても、二回接種によりインフルエンザの有効性の国際的な評価基準であるEMEA及びFDA基準による有効性を確認した。一方、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性に関しては、A(H1N1)及びのA(H3N2)の場合：幾何平均抗体価はワクチン接種前の6から、接種後には7に上昇し(上昇倍数=1.2)、抗体陽転率と抗体保有率は共に4%で、Bの場合：幾何平均抗体価はワクチン接種前の7から、接種後には8に上昇し(上昇倍数=1.2)、抗体陽転率は4%で、抗体保有率は7%であった。

血液悪性腫瘍患者における季節性インフルエンザワクチン接種に対する抗体陽転率や抗体保有率は、Kunisaki²⁾ やらPollyea⁴⁾ の総説に示されるように総じて低いものであり、本研究における抗体陽転率や抗体保有率はほぼ同様もしくは幾分低い成績であった。しかるに、今回の新型インフルエンザワクチン接種に対する抗体陽転率や抗体保有率は、季節性の場合と異なり、免疫不全状態下にあることが多い血液悪性腫瘍の患者におけるワクチンの接種効果の厳しい状況下での検証においては、十分に満足できる成績ではないかと考えられる。血液悪性腫瘍患者においてはインフルエンザワクチン接種の接種回数⁴⁾ の見解が定まっておらず、今回の我々の検証においては新型ワクチンにおいては2回接種によるブースター効果が確認され(季節性ワクチンは1回接種)、

EMA及びFDA基準による有効性も確認された。血液悪性腫瘍患者において、新型インフルエンザワクチンの2回接種を推奨するエビデンスを提供できると考えられる。

新型インフルエンザワクチンに対する抗体応答が季節性の場合と極端に異なる理由としては、本研究における対象者は平均年齢61.4歳であり、抗原に対する過去の暴露の影響も考えられる。また、新型ワクチン接種後に新型と同じA(H1N1)を含む季節性ワクチンを接種することになり、為に季節性ワクチンの抗体応答成績が悪化したのではなかろうかと考えられる。

新型インフルエンザワクチンに関する抗体応答において、悪性リンパ腫や再生不良性貧血では抗体陽転は低かったが、急性白血病、骨髄腫、骨髄異形成症候群、その他では良好な抗体陽転が確認された。疾患による抗体応答の結果のみではなく、治療に用いた薬剤投与の影響の結果をも反映しているものと考えられる。接種前3ヶ月以内の薬剤投与状況との関連においては、抗がん剤の投与により抗体陽転は低下し、リツキサンの投与の場合は抗体陽転者は皆無であり極めて不良な結果であった。Rituximabの投与が最もワクチンの抗体応答に影響するという結果である。Rituximabを投与するとB細胞上のCD20に結合してB細胞を破壊する為、抗体を産生する形質細胞への分化が不良(数の減少)となる。ワクチン接種後、DC(樹状細胞)またはマクロファージによる貪食と抗原提示となり、T細胞刺激までは作動するが、その先のB細胞の減少のためにワクチンの抗体応答が不良となると考えられる。また、接種直前の総蛋白(g/dl)リンパ球(%), IgG, IgM(mg/dl)等の液性免疫に関与する液性タンパクのレベルが高いほど抗体陽転の成績は向上した。上記のリツキサンを投与した患者ではIgG, IgA, IgMの免疫グロブリンが共に低下している患者がよく認められている。血液悪性腫瘍患者においてはインフルエンザワクチン接種の至適時期の見解が定まっておらず、今回の結果はその検討の為のエビデンスを提供できると考えられる。

血液悪性腫瘍患者において、新型インフルエンザワクチン接種に伴う、重篤な副反応は確認されなかった。血液悪性腫瘍患者において1回目接種後にほとんど副反応が報告されなかったのは、治療による生体防御反応が低下していたことが考えられる。また1回目接種後と比較して2回目接種後に発生頻度が増加

したのは、2回接種後の抗体応答が良好だったことが生体防御反応の向上に寄与したことによる影響が考えられる。

E. 結論

血液悪性腫瘍患者について新型及び季節性インフルエンザワクチンの有効性、及び新型インフルエンザワクチンの安全性を検討した。新型インフルエンザワクチンは、1回目接種で2.4倍、2回目接種で4.1倍の抗体変化率を達成した。2回接種後の抗体陽転率・抗体保有率は46%を達成した。2回接種が推奨される。3ヶ月以内の抗がん剤の投薬にて抗体陽転の低下が見られ、リツキサンの投与では抗体陽転した者は皆無であった。Rituximabの投与が最もワクチンの抗体応答に影響している。インフルエンザワクチン接種の至適時期を検討する際に考慮すべきである。新型インフルエンザワクチン接種に伴う重篤な副反応は確認されなかった。

血液悪性腫瘍患者についてのインフルエンザワクチンの有効性に関しては、周期的に行われる化学療法や造血細胞移植の時期等を考慮したワクチン接種の至適時期が今後さらに検討すべき課題であり引き続き検証する必要がある。また季節性ワクチンの2回接種の効果の検証も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 井手三郎、井手悠一郎、堤千代、鷲尾昌一、廣田良夫: 血液悪性腫瘍患者における季節性インフルエンザワクチンの免疫応答、第69回日本公衆衛生学会総会、東京、2010.10.

G. 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

参考文献

- 1) CDC: Use of influenza A(H1N1) 2009 monovalent

caccine. MMWR Recomm Rep, 58(RR-10):1-7,2009.

- 2) Kunisaki, KM, Janoff EN: Influenza in immunosuppressed populations; a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses, Lancet Infect Dis, 2009, 9(8):493-504.
- 3) Liungman P, Nahi H, Linde A: Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomized study. Br J Haematol. 2005 Jul; 130(1):96-8.
- 4) Pollyea DA, Brown JMY, Horning SJ: Utility of influenza Vaccination for Oncology Patients, J Clinical Oncology, 2010, 28(14), 2481-2490.
- 5) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al: Prevalence of Antibody to Current Influenza Viruses and Effect of Vaccination on Antibody Response, Br Med J, 1972 Dec 23; 4(5842):701-3.

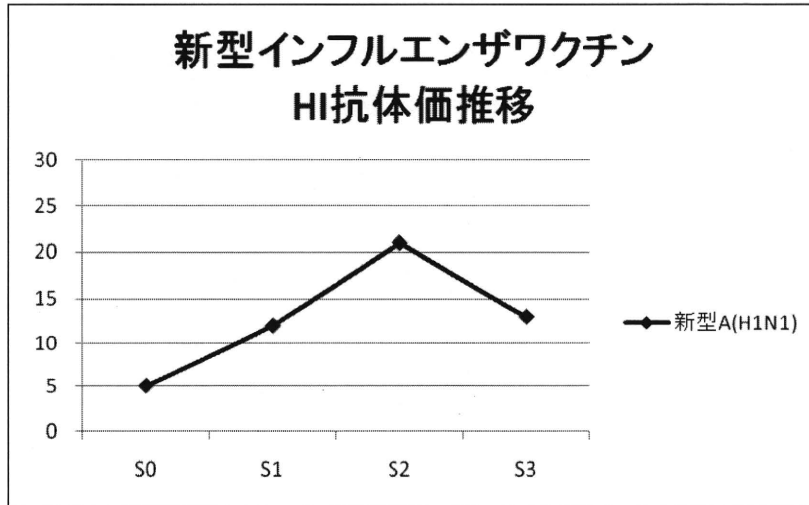


図1 幾何平均抗体価:S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

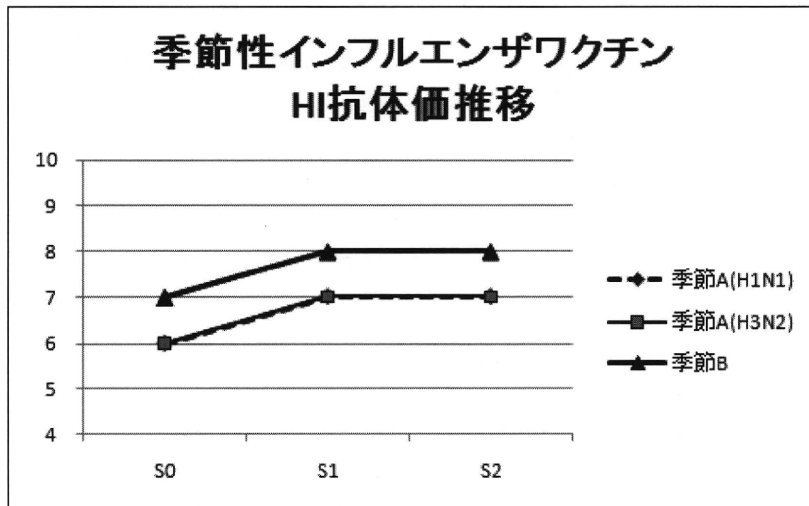


図2 幾何平均抗体価:S0:接種前、S1:接種後、S2:シーズン終了後

表1.対象の特性

総数(人)	50
性別(男性)人(%)	20(40%)
年齢(歳)	58.5±13.8

原疾患	人数	(%)
急性白血病	13	(27)
悪性リンパ腫	21	(44)
骨髄腫	8	(17)
骨髄異形成症候群	3	(6)
再生不良性貧血	1	(2)
その他	2	(4)

接種前1年間の薬剤投与状況	人数	(%)
抗がん剤	26	(52)
ステロイド	37	(74)
リツキサラン	14	(28)
免疫抑制剤	8	(16)

表2. 新型インフルエンザワクチンの免疫原性(幾何平均抗体価)

カテゴリー	N	幾何平均抗体価				上昇倍数		
		S0	S1	S2	S3	S1/S0	S2/S0	S3/S2
【全サンプル】	48	5.0	12.0	21.0	13.0	2.4	4.1	0.6
【性別】								
男性	18	5.2	24.2	40.0	17.8	4.7 (P=0.001)	7.7 (P<.0001)	0.4 (P=0.0002)
女性	30	5.1	8.3	14.5	10.2	1.6 (P=0.010)	2.8 (P<.0001)	0.7 (P=0.010)
		(P=0.735)	P=0.061	(P=0.009)	(P=0.067)	(P=0.011)	(P=0.012)	(P=0.064)
【年齢(歳)】								
36-54	16	5.0	11.4	16.1	13.5	2.3 (P=0.031)	3.2 (P=0.001)	0.8 (P=0.398)
55-63	16	5.2	13.5	35.1	14.8	2.6 (P=0.008)	6.7 (P=0.0002)	0.4 (P=0.001)
64-83	16	5.2	12.4	16.8	10.0	2.4 (P=0.047)	3.2 (P=0.004)	0.6 (P=0.020)
		(P=0.600)	P=0.006	(P=0.008)	(P=0.065)	(P=0.011)	(P=0.012)	(P=0.062)
【接種前抗体価】								
<1:10	46	4.6	12.7	21.9	12.8	2.5 (P<.0001)	4.4 (P<.0001)	0.6 (P<.0001)
1:10-1:20	2	10.0	7.1	10.0	10.0	0.7 (P=1.000)	1.0	1.0
		(P=0.735)	P=0.006	(P=0.009)	(P=0.892)	(P=0.011)	(P=0.012)	(P=0.064)

S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

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 rank test

シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者を除外

表3. 新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)

変数	N	1回目接種後		2回目接種後	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)
【全サンプル】	48	13 (27 : 15-40)	22 (46 : 32-60)		
【性別】					
男性	18	8 (44 : 21-67)	12 (67 : 45-88)		
女性	30	5 (17 : 3-10)	10 (33 : 16-50)		
		(P=0.049)	(P=0.037)		
【年齢(歳)】					
36-54	16	5 (31 : 9-54)	5 (31 : 9-54)		
55-63	16	3 (19 : 0-38)	10 (63 : 39-86)		
64-83	16	5 (31 : 9-54)	7 (44 : 19-68)		
		(P=0.775)	(P=0.243)		
【接種前抗体価】					
<1:10	46	13 (28 : 15-41)	22 (48 : 15-41)		
1:10-1:20	2	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)		
		(P=0.001)	(P=0.493)		

検定はChisquare Test またはFisher's Exact Testを用いた

表4. 新型インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価 \geq 1:40)

カテゴリー	N	接種前		1回目接種後		2回目接種後		シーズン後	
		n	% : 95%CI	n	% : 95%CI	n	% : 95%CI	n	% : 95%CI
【全サンプル】	48	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	13 (27 : 15-40)	22 (46 : 32-60)	10 (21 : 9-32)			
【性別】									
男性	18	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	8 (44 : 21-67)	12 (67 : 45-88)	7 (39 : 6-61)			
女性	30	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	5 (17 : 3-30)	10 (33 : 16-50)	3 (10 : 1-21)			
				(P=0.049)	(P=0.025)	(P=0.028)			
【年齢(歳)】									
36-54	16	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	5 (31 : 9-54)	5 (31 : 9-54)	4 (25 : 4-46)			
55-63	16	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	3 (19 : 0-38)	10 (63 : 39-86)	4 (25 : 4-46)			
64-83	16	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	5 (31 : 9-54)	7 (44 : 19-68)	2 (13 : 4-29)			
				(P=0.775)	(P=0.483)	(P=0.738)			
【接種前抗体価】									
<1:10	46	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	13 (28 : 15-41)	22 (48 : 33-62)	10 (22 : 10-34)			
1:10-1:20	2	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)	0 (0 : 0)			
				(P=1.000)	(P=0.493)	(P=1.000)			

検定はChisquare Test またはFisher's Exact Testを用いた

表5. 基礎疾患と新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)

基礎疾患名	n	1回目接種後	2回目接種後
急性白血病	13	3 (23)	8 (62)
悪性リンパ腫	21	2 (10)	4 (19)
骨髄腫	8	4 (50)	6 (75)
骨髄異形成症候群	3	2 (67)	2 (67)
再生不良性貧血	1	0 (0)	0 (0)
その他	2	2 (100)	2 (100)

表6. 接種前3ヶ月以内の薬剤投与状況と新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)

投薬	n	抗体陽転率	PValue*
ステロイド なし	21	12 (57)	0.166
あり	27	10 (37)	
免疫抑制剤 なし	43	20 (47)	1
あり	5	2 (40)	
抗がん剤 なし	32	18 (56)	0.041
あり	16	4 (25)	
リツキサン なし	38	22 (58)	<0.001
あり	10	0 (0)	

* : χ^2 検定またはFisher Exact Test

表7. 血中タンパク質のレベル新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)

総タンパク値	抗体陽転率		リンパ球	抗体陽転率	
	+: 16	-: 24		+: 16	-: 24
5.3-6.1 (g/dl)	3 (21)	11 (79)	3-25 (%)	5 (36)	9 (64)
6.2-6.5	4 (36)	7 (64)	26-37	5 (38)	8 (62)
6.6-8.3	9 (60)	6 (40)	38-72	6 (46)	7 (54)
(p= 0.036)			(p= 0.587)		

IgG	抗体陽転率		IgM	抗体陽転率	
	+: 16	-: 24		+: 16	-: 24
112-619 (mg/dl)	2 (15)	11 (85)	20-71 (mg/dl)	2 (17)	10 (83)
620-1066	6 (46)	7 (54)	72-150	6 (43)	8 (57)
1067-4579	8 (57)	6 (43)	151-438	8 (57)	6 (43)
(p= 0.030)			(p= 0.040)		

注: IgGなどに産生異常の疑いがある骨髄腫患者は解析から除外

表8. 季節性インフルエンザワクチンの免疫原性

	n	幾何平均抗体価			上昇倍数		抗体陽転率		抗体保有率	
		S0	S1	S2	S1/S0	S2/S1	S1	S2	S1	S2
A(H1N1)	46	6	7	7	1.2	1	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)
【接種前抗体価】										
<1:10	30		6							
1:10-1:20	7		13							
≥1:20	9		20							
A(H3N2)	47	6	7	7	1.2	1	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)
【接種前抗体価】										
<1:10	40		6							
1:10-1:20	3		13							
≥1:20	4		20							
B	46	7	8	8	1.1	1	2(4)	2(4)	3(7)	3(7)
【接種前抗体価】										
<1:10	35		6							
1:10-1:20	5		11							
≥1:20	6		32							

S0:接種前、S1:接種後、S2:シーズン終了後

シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者(各株毎)を除外

表9. 新型インフルエンザワクチン接種対象者の特性(副反応)

	1回目接種者 (N=50)		2回目接種者 (N=50)	
	mean (SD)	median (range)	n	(%)
年齢	58.5 (13.8)	59 (21-83)	58.5 (13.8)	59 (21-83)
< 50		12 (24)		12 (24)
50-58		11 (22)		11 (22)
59-69		14 (28)		14 (28)
70+		13 (26)		13 (26)
性別				
男		20 (40)		20 (40)
女		30 (60)		30 (60)
季節性ワクチンの同時接種				
あり		0 (0)		0 (0)

表10. 新型インフルエンザワクチン接種後の副反応

	1回目接種者 (N=50)		2回目接種者 (N=50)	
	n	(%)	n	(%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	0	(2)	4	(8)
結膜充血	0	(0)	2	(4)
顔面腫脹	0	(0)	1	(2)
呼吸器症状	0	(0)	3	(6)
咳嗽	0	(0)	1	(2)
喘鳴	0	(0)	1	(2)
胸部拘扼感	0	(0)	0	(0)
呼吸困難	0	(0)	0	(0)
嚥下困難	0	(0)	0	(0)
嘔声	0	(0)	0	(0)
咽頭痛	0	(0)	2	(4)
【全身症状】 ²	1	(2)	12	(26)
37.0度以上の発熱	1	(2)	3	(6)
全身倦怠感	0	(0)	8	(16)
筋肉・関節痛	0	(0)	5	(10)
頭痛	0	(0)	2	(5)
発疹	0	(0)	1	(2)
【局所反応】 ²	1	(2)	10	(20)
発赤	0	(0)	7	(14)
腫脹	0	(0)	3	(6)
硬結	1	(2)	3	(6)
痒痛	1	(2)	5	(10)
疼痛	0	(0)	1	(2)
【医療機関受診】 ²				
上記症状による医療機関受診	2*	(4)	2**	(4)

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

* 対応する副反応なし

** うち1名副反応なし

表11. 1回目接種後の全身反応と関連

	発生頻度		Crude			Adjusted*		
	n / N	(%)	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
年齢(歳)	< 56	1 / 12 (8)	1.00			1.00		
	56-62	0 / 11 (0)	NA			NA		
	63-72	0 / 14 (0)	NA			NA		
	73+	0 / 12 (0)	NA			NA		
性別	男	1 / 29 (3)	1.00			1.00		
	女	0 / 20 (0)	NA			NA		

* 表内の変数で調整

表12. 1回目接種後の局所反応と関連

	発生頻度		Crude			Adjusted*		
	n / N	(%)	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
年齢(歳)	< 56	0 / 12 (0)	1.00			1.00		
	56-62	0 / 11 (0)	NA			NA		
	63-72	1 / 14 (7)	NA			NA		
	73+	0 / 12 (0)	NA			NA		
性別	男	0 / 20 (0)	1.00			1.00		
	女	1 / 29 (4)	NA			NA		

* 表内の変数で調整

表13. 2回目接種後の全身反応と関連

	発生頻度		Crude			Adjusted*		
	n / N	(%)	OR	(95%CI)	P value	OR	(95%CI)	P value
年齢(歳)	< 56	2 / 12 (17)	1.00			1.00		
	56-62	3 / 11 (27)	1.88	0.25-14.08	0.541	0.68	0.20-2.39	0.550
	63-72	4 / 13 (31)	2.22	0.33-15.18	0.415	0.30	0.06-1.56	0.151
	73+	3 / 11 (27)	1.88	0.25-14.08	0.541	0.70	0.20-2.47	0.579
			(Trend P=0.522)			(Trend P=0.626)		
性別	男	3 / 18 (17)	1.00			1.00		
	女	9 / 20 (31)	2.25	0.52-9.77	0.28	1.85	0.69-4.95	0.218

* 表内の変数で調整