

表14. 2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	5 / 12	(42)	1.00			1.00		
	56-62	1 / 11	(9)	0.14	0.01-1.47	0.102	0.13	0.01-1.44	0.097
	63-72	3 / 14	(21)	0.38	0.07-2.13	0.272	0.37	0.07-2.10	0.263
	73+	1 / 12	(8)	0.13	0.01-1.33	0.085	0.12	0.01-1.29	0.080
				(Trend P=0.100)			(Trend P=0.374)		
性別	男	4 / 20	(20)	1.00			1.00		
	女	6 / 29	(21)	1.04	0.25-4.30	0.953	1.33	0.29-6.08	0.713

* 表内の変数で調整

表15. 健常成人と比較した血内患者の2回目ワクチン接種後副反応

	血内患者 (N=50)		健常成人 (N=59)		血内患者 vs. 健常成人 ³		
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%CI)	P value
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	4	(8)	0	(0)	NA		
結膜充血	2	(4)	0	(0)	NA		
顔面腫脹	1	(2)	0	(0)	NA		
呼吸器症状	3	(6)	0	(0)	NA		
咳嗽	1	(2)	0	(0)	NA		
喘鳴	1	(2)	0	(0)	NA		
胸部拘扼感	0	(0)	0	(0)	NA		
呼吸困難	0	(0)	0	(0)	NA		
嚥下困難	0	(0)	0	(0)	NA		
嘔声	0	(0)	0	(0)	NA		
咽頭痛	2	(4)	0	(0)	NA		
【全身症状】 ²	12	(26)	9	(15)	0.72	0.20-2.68	0.628
37.0度以上の発熱	3	(6)	3	(5)	1.59	0.17-14.86	0.685
全身倦怠感	8	(16)	5	(9)	1.00	0.21-4.80	0.998
筋肉・関節痛	5	(10)	1	(2)	0.15	0.01-2.18	0.167
頭痛	2	(5)	0	(0)	NA		
発疹	1	(2)	0	(0)	NA		
【局所反応】 ²	10	(20)	25	(42)	1.54	0.50-4.78	0.453
発赤	7	(14)	17	(29)	1.76	0.49-6.27	0.386
腫脹	3	(6)	9	(15)	2.29	0.37-14.12	0.373
硬結	3	(6)	5	(9)	1.59	0.19-13.74	0.671
痒痛	5	(10)	5	(9)	0.58	0.10-3.42	0.548
疼痛	1	(2)	14	(24)	2.89	0.28-29.81	0.372
【医療機関受診】 ²							
上記症状による医療機関受診	2*	(4)	1	(2)	NA		

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

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

* うち1名副反応なし

2009/10シーズン、維持透析患者における 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：鷲尾 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：東 治道（聖マリア病院腎臓内科診療科長）
研究協力者：菅原 宏治（聖マリア病院腎臓内科医師）
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

維持透析患者は、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において、インフルエンザワクチンの接種勧告対象者である。しかしながら維持透析患者のワクチンに対する免疫応答は芳しくないと考えられている。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者である維持透析患者は、腎不全の状態にあり免疫力が低下し感染症に罹り易い。その為、一旦腎透析室でインフルエンザが発生した場合、施設内で蔓延し、予定された定期的な血液透析を中止せざるを得ない状況に陥り、尿毒症等により生命の危機に陥る状況を引き起こす可能性も否定できない。

福岡県久留米市のM病院の維持透析の患者224人を対象に、新型の不活化インフルエンザワクチン（170人：男108人、女62人、平均年齢62.2±13.2歳）及び季節性の不活化3価インフルエンザワクチン（137人）の免疫原性の検討を行った（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5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）の新型は4回、季節性は3回実施した。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4.7倍、2回目接種で5.4倍の抗体変化率を達成した。1回目接種後の抗体陽転率は48%、抗体保有率は54%を達成した。2回目接種後の抗体陽転率は53%、抗体保有率は57%を達成した。維持透析患者においても、1回目接種の段階で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。2回目接種が推奨される。尚、季節性インフルエンザワクチンにおいてもEMEA基準及びFDAによる有効性を確認した。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。健常成人の副反応と比較して、全身反応の“発疹”が極めて有意に高く発生していた。

A. 研究目的

維持透析患者は、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において、インフルエンザワクチンの接種勧告対象者である¹⁾。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維持透析患者と血液悪性腫瘍患者であった。維持透析患者はインフルエンザワクチンの最優先接種対象者であるが、ワクチンに対する免疫応答は芳しくないと考えられている²⁾。慢性腎臓病の患者の中で腎不全の状態にあり尿毒症の為、週3回の定期的透析治療を必要とする維持透析患者は、インフルエンザワクチン接種勧告対象者の中でもハイリスク者である。慢性腎不全患者は免疫システムに重度の悪変調を起こすので感染症は血液透析患者の死亡の主なる要因となり、加えて同患者には感染症に対するワクチン接種はほとんどの場合効果がないと報告されている³⁾。インフルエンザ流行時にも集団で定期的に長時間の透析治療が必要な維持透析患者においては、一旦腎透析室でインフルエンザが発生した場合、施設内で蔓延し、定期的な血液透析を中止せざるを得ない状況に陥り、尿毒症等で生命の危機となる状況を引き起こす可能性も否定できない。一方、インフルエンザワクチン接種は腎疾患患者においてインフルエンザ様疾患の罹患を減じるとの報告⁴⁾があり、また透析患者において同ワクチン接種はインフルエンザの罹患率を減じ、インフルエンザウイルス感染症の罹患後の重篤度を軽減すると報告⁵⁾されている。また米国のMedicareの支払いデータによる研究では、インフルエンザワクチン接種は全員に無料でカバーされているにも拘わらず、腎臓病末期の集団におけるワクチン接種率は毎シーズン50%を下回るが、腹膜透析患者においてはワクチンの接種率は低いものの、インフルエンザワクチン接種は入院や死亡のリスクを減じたと報告されている⁶⁾。

今回、維持透析患者において、新型及び季節性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、今後の維持透析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21年10月時点の維持透析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224人を研究対象とした。この研究対象集団において新型ワクチンの接種を受けた患者178人中、シーズン後抗体価が接種後4倍以上上昇したもの(5名)及び接種前抗体価が未測定のもの(3人)を除外し、最終的に維持透析患者170人を新型インフルエンザの免疫原性の解析対象とした。年齢の上限は特に規定しなかった。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とした。

2. 方法

研究対象者224人の内、178人に新型及び164人に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/プリズベン/59/2007、H3N2:A/ウルグアイ/716/2007、B:B/プリズベン/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6・7日に新型1回目、同11月13・14日に季節性ワクチン、同12月11・12日に新型2回目の接種を完了した。被接種者について、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)または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。尚、3人の接種前の採血が実施できなかった。

また、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(ほっ閃、腫脹、硬結、掻痒、疼痛)の情報を収集した。尚、副反応の調査においては、新型ワクチン接種対象者178人中、172人から副反応調査票の提出があった。

3. 解析

新型ワクチンの接種を受けた患者178人中、シーズン後抗体価が接種後4倍以上上昇したもの(5名)及び接種前抗体価が未測定のもの(3人)を除外し、最終的に維持透析患者170人を免疫原性の解析対象とした。尚、季節性ワクチンに関しては、接種者164人中、欠測24人及び感染疑いの3人を除く、137人を免疫原性の解析対象とした。

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⁷⁾ HI価 $\geq 1:40$ の対象者の割合と定義した。また、性別、年齢、透析期間、II型糖尿病の有無による層化解析を行い、抗体応答との関連を検討した。解析はカテゴリ内の比較にはWilcoxon Signed Rank Test、カテゴリ間の比較には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、新型ワクチンを接種し副反応調査票を提出した172人を解析対象とし、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

1. 対象者の特性

福岡県久留米市のM病院の維持透析の患者178人が新型インフルエンザワクチンの任意接種を受けた。シーズン後抗体価が接種後4倍以上上昇したもの(5名)及び接種前抗体価が未測定のもの(3人)を除外した170人(男108人、女62人、平均年齢： 62.6 ± 13.2 歳(range: 19-88)、平均透析期間： 148 ± 102 ヶ月(range: 1-422))が新型インフルエンザワクチンの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、慢性糸球体腎炎91人(54%)、急速進行性腎炎3人(2%)、糖尿病性腎症43人(25%)、高血圧性腎硬化症4人(2%)、その他24人(14%)、欠測5人(3%)であった。また副疾患の内訳(重複)は、虚血性心疾患32人(19%)、慢性呼吸不全1人(1%)、I型糖尿病4人(2%)、II型糖尿病51人(31%)、高血圧症132人(83%)、脳梗塞30人(18%)、その他の主要疾患87人(52%)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2~4に示した。維持透析患者170人のS0の幾何平均抗体価は7であり、S1では32.5に上昇し(上昇倍数=4.7)、更にS2の幾何平均抗体価は37.8に更に上昇した(上昇倍数=5.4)。シーズン終了後であるS3の幾何平均抗体価は29.7に下降した(上昇倍数=0.8)。1回接種後の抗体陽転率(EMEA基準)は48%、抗体保有率(HI価 $1:40$ 以上の割合)は54%であった。2回接種後の抗体陽転率は更に上昇し53%、抗体保有率も57%に上昇した。

男性は女性より幾何平均抗体価が低く(男性はS1:27.9、S2:34.6、女性はS1:42.3、S2:43.7)、上昇倍率も低かった(男性はS1/S0:4.1、S2/S0:5.1、女性はS1/S0:5.9、S2/S0:6.1)(図3、表2)。抗体陽転率も男性が低く(1回接種後で男性：42%、女性：60%、2回接種後で男性：47%、女性：63%)、抗体保有率も男性が低かった(1回接種後で男性：49%、女性：61%、2回接種後で男性：53%、女性：63%)。また、年齢が低い群に比べそれ以上の群の幾何平均抗体価は低下し(S1では $<59:45.9$ 、 $59-68:25.0$ 、 $68+:30.5$ 、S2では

<59:52.1、59-68:30.4、68+:26.5) (図4、表2)、上昇倍率は年齢が上昇すると低下した(S1/S0では<59:6.0、59-68:4.4、68+:3.9、S2/S0では<59:6.8、59-68:5.4、68+:4.4)。抗体陽転率は年齢の上昇と共に低下し(1回接種後で<59:58%、59-68:46%、68+:41%、2回接種後で<59:64%、59-68:50%、68+:45%)、抗体保有率も年齢が低い群に比べそれ以上の群は低下した(1回接種後で<59:67%、59-68:46%、68+:48%、2回接種後で<59:69%、59-68:50%、68+:51%)。接種前抗体価による層別解析(凡その3分位にて3区分)では、接種前抗体価が高い者程S1/S0、S2/S0の上昇倍数が低く、1回接種後および2回接種後の抗体陽転率が低く、抗体応答率が高い傾向であった。透析期間やⅡ型糖尿病の有無による層別解析では、何れの層においてもほぼ同様の結果が得られた(表2~4、図5・6)。

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)の解析対象者137人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5に示した。維持透析患者170人のA(H1N1)のS0の幾何平均抗体価は23.8であり、S1では35.8に上昇し(上昇倍数=1.5)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価は29.1に下降した(上昇倍数=0.8)。接種後の抗体陽転率(EMEA基準)は74%であった。A(H3N2)の場合のS0の幾何平均抗体価は11.3であり、S1では27.1に上昇し(上昇倍数=2.4)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価は20.8に下降した(上昇倍数=0.8)。接種後の抗体陽転率は57%であった。また、Bにおいては、S0の幾何平均抗体価は13.5であり、S1では22.6に上昇し(上昇倍数=1.7)、シーズン終了後であるS2の幾何平均抗体価は19.4に下降した(上昇倍数=0.9)。接種後の抗体陽転率は52%であった。

3. 副反応の発現頻度(新型ワクチン)

維持透析患者における新型ワクチン接種後に副反応調査票を提出した172人の副反応の発現頻度は、一回目接種後に眼呼吸器症候群症状を呈した者は4人(2%)、全身反応を呈した者は21人(12%)、局所反応を示したものは28人(16%)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7人(4%)、全身反応を呈した者は19人(11%)、局所反応を示したものは25人(15%)であった。ワクチン一回目接

種後の維持透析患者の全身反応において加齢による、発現頻度の低下傾向が確認された。また一回目、二回目接種後の全身反応、局所反応ともに男性に対して女性では発現頻度が高かった。維持透析患者と健康成人の副反応を比較すると全身反応の“発疹”で極めて有意に高く、局所反応ではほぼ有意に低かった(表6~13)。

D. 考察

維持透析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7から、一回目接種後には32.5に上昇し(上昇倍数=4.7)、更に二回目接種後には37.8に更に上昇した(上昇倍数=5.4)。EMEA基準による抗体陽転率は、一回接種後には48%、二回目接種後は更に53%に上昇した。抗体保有率も一回接種後には54%、二回目接種後は更に57%に上昇した。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)の場合：幾何平均抗体価はワクチン接種前の23.8から、接種後には35.8に上昇し(上昇倍数=1.5)、抗体陽転率は74%で、A(H3N2)の場合：幾何平均抗体価はワクチン接種前の11.3から、接種後には27.1に上昇し(上昇倍数=2.4)、抗体陽転率は57%で、Bの場合：幾何平均抗体価はワクチン接種前の13.5から、接種後には22.6に上昇し(上昇倍数=1.7)、抗体陽転率は52%であった。維持透析患者はワクチンに対する免疫応答は芳しくないと考えられているが、維持透析患者に対する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は、共にインフルエンザワクチンの有効性の国際的基準であるEMEA及びFDA基準を満たした。また、新型インフルエンザワクチンにおいてはブースター効果が確認された(季節性ワクチンは1回接種)。新型インフルエンザワクチンに対する抗体応答が良好であった理由としては、本研究における対象者は平均年齢62.6歳であり、新型ワクチンの抗原に対する過去の暴露の影響も考えられると思われる。

本研究における維持透析における季節性ワクチンの免疫応答に関する成績は、腎透析の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を研究したKunisaki²⁾らやScharpeらによる先行研究⁸⁾の総説において示される、他の多数の研究における抗体陽転率や抗体保有率の成績とはほぼ同程度であった。またScharpeらの報告においてはワクチン接種による

免疫応答の成績は研究集団間で変動が大きく、研究において使用したワクチンの量やアジュバント等のワクチンの組成の相違によって異なるものの他、過去のインフルエンザシーズンにおける自然感染やワクチン接種に関連する抗原特性の経験、及びワクチン被接種者の免疫能が反映されているであろうと報告されている。また、Antonienらの研究⁹⁾では血液透析患者は頻回にワクチン接種を受けている為、接種前でも高いH₁抗体価を示し、為に低い応答率を呈すが、ある程度満足できる割合でHI抗体価が40以上の防御レベル達した（血液透析患者において接種後5週の抗体保有率がA(H1N1)では80%、A(H3N2)では36%、Bでは76%）と報告されている。本研究の対象集団が調査対象施設のM病院の維持透析患者に対するインフルエンザ等感染症対策（病院負担により希望者に経年的にインフルエンザワクチン接種を行う）により本研究対象者の多くに既存抗体がある為その影響もあると考えられる。同研究では血液透析患者の平均透析治療期間は29ヶ月（2.4年）であり、本研究の対象患者の場合（12.3年）と比べると短い。免疫応答に関して、本研究においてはⅡ型糖尿病の有無と共に透析期間の影響は確認されなかったが、本研究対象集団の血液透析期間が同研究に比べて極めて長い事を考慮すればほぼ同等の抗体陽転率や抗体保有率が得られたと考えられる。本研究の対象集団は極めて透析期間が長い集団も含んでいる為、免疫応答が不良であった維持透析患者は既に淘汰されている可能性も考えられるのではなかろうか。透析期間と同様にワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼすものとして糖尿病がある。糖尿病患者は免疫システムに影響を及ぼす白血球の増殖能力が落ちることにより感染症に対して抵抗力が弱く、維持透析患者中でも重症化し易い。我々の解析結果ではⅡ型糖尿病群は年齢が比較的高く、透析期間は短い事が交絡しており（図表なし）、その影響があると考えられる。ワクチンの免疫応答に悪影響を及ぼす可能性が考えられるⅡ型糖尿病の維持透析患者は比較的年齢が高く、糖尿病性腎症により透析の導入があった者は当然透析期間が比較的短いものになったと考えられる。また、性別による単解析で男性の方が女性に比べて成績不良であったが、性と年齢の交互作用（図表なし）が確認されており、男女間の年齢構成の影響もあるのではないかと考えられる。今回の表示結果は単変量解析によるものであるため、抗体応答に影響を及ぼす

諸因子の解析に際しては、年齢、糖尿病等の副疾患の有無、及び腎機能等の臨床検査値等を考慮した総合的に判断する多変量解析の必要性があると考えられる。

新型インフルエンザワクチン接種後の副反応において、重篤な副反応は確認されなかったが、健常成人の副反応を比較して全身反応の“発疹”が極めて有意に高く発生していた。恐らくは維持透析患者においては解毒作用の低下が伴い、その影響を反映したものと考えられる。

我が国は諸外国に比して早期より皆保険医療制度や医療体制が整い、早期に公費医療制度が血液透析治療に導入された。また慢性腎臓病の重症度ステージ5の診療計画には透析又は移植を準備するとされているが、我が国の場合その腎不全の患者に対しては腎移植より透析の導入治療を行う場合が大多数であり、多くの腎不全の患者が維持透析患者となっている。また、糖尿病を含む代謝疾患を有する者も新型インフルエンザワクチンの優先接種対象であり¹⁾、本研究集団では糖尿病に起因する糖尿病性腎症の現疾患を持つ維持透析患者は25%を占めており、我が国の人口の高齢化に伴いこれ等の患者は今後更に増加する懸念がある。新型インフルエンザ発生後の現在、維持透析患者に対する更なるインフルエンザ対策が必要と考えられる。

E. 結論

維持透析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4.7倍、2回目接種で5.4倍の抗体変化率を達成した。2回接種後の抗体陽転率は53%、抗体保有率は57%を達成した。2回接種が推奨される。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。健常成人の副反応を比較して全身反応の“発疹”が極めて有意に高く発生した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Ide S, Ide Y, Tsutsumi C, ishichi R, Higashi H, Kanaya A, Koga M, Washio M, Hirota Y, Immunogenicity and efficacy of seasonal influenzavaccine in patients on long-

term hemodialysis、ISIRV, abstract Book, Options for the Vontrol of Influenza VII, P374、2010.9、Hong Kong.

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 immunosupressed populations; a reviw of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses, Lancet infect Dis, 2009, 9(8):493-504.
- 3) Girndt M, Sester M, Sester U, et al: Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia, Kidney Int 2001; 59 Suppl. 78:S206-211.
- 4) Bhandari S, Farr MJ, Sellars L: Influenza Vaccination in Renal Patients, Nephrol Dial Transplant, 1995; 10(6): 912-3.
- 5) Dogliani M, Fidelio T, Scalzo B, et al: Effectiveness of influenza vaccination in patients undergoing regular dialysis treatments. Minerva Urol Nefrol. 1997 Sep; 49(3): 121-4.
- 6) Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, et al: Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease, Kidney Int 2003; 63: 738-743.
- 7) 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 Dec23; 4(5842)701-3.
- 8) Scharpe J, Peetermaus WE, Vanwalleghem J, et al: Immunogenicity of a Standard Trivalent Influenza Vaccination in Patients on Long-term Hemodialysis: An Open-Label Trial, Am J Kidney Diseases. 2009 July 54(1); 77-85.
- 9) Antonen JA, Hannula PM, Pyhala R, et al. Adequate Seroreponse to Influenza Vaccination in Dialysis Patients, Nephron, 2000; 86: 56-61

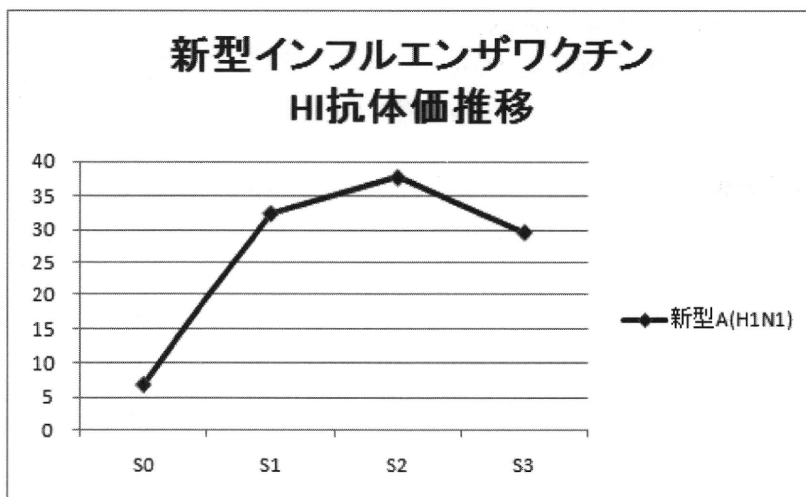


図1 幾何平均抗体価：S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

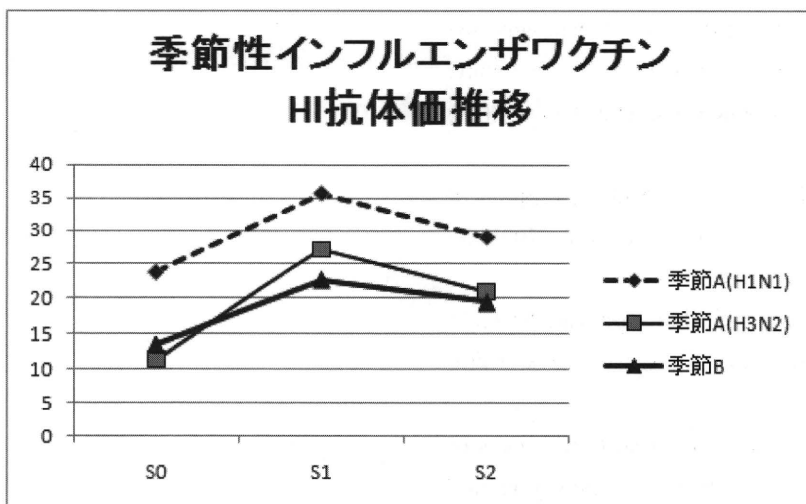


図2 幾何平均抗体価：S0:接種前、S1:接種後、S2:シーズン終了後

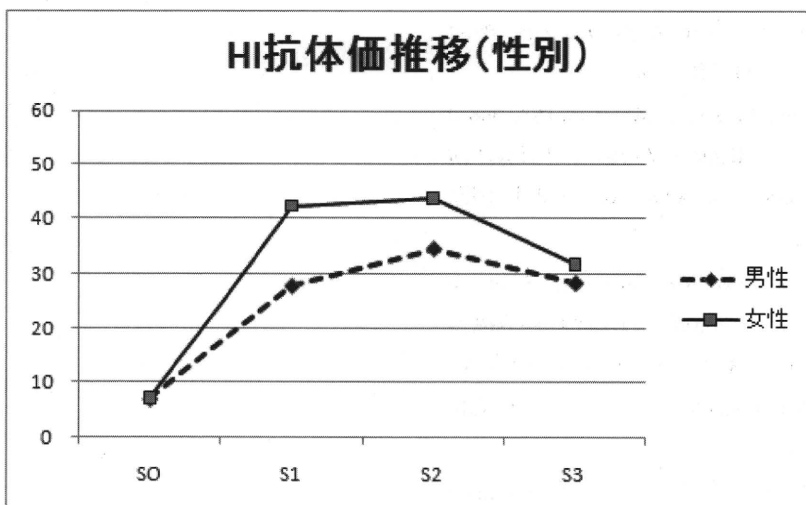


図3 新型ワクチン幾何平均抗体価
：S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

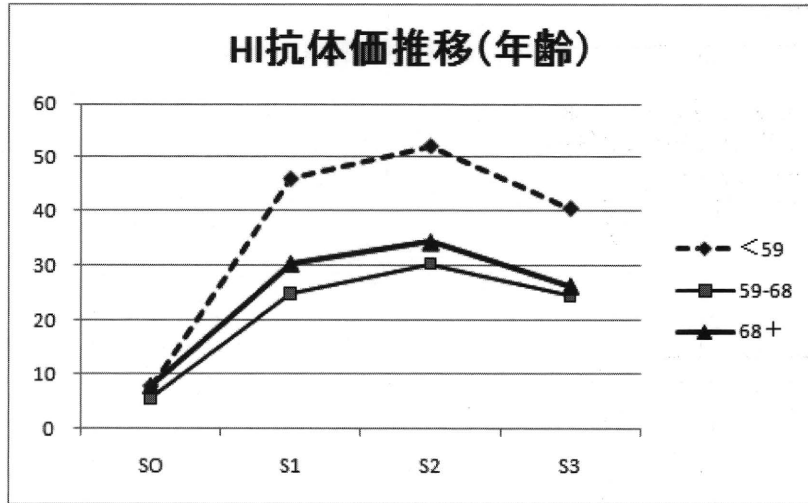


図4 新型ワクチン幾何平均抗体価
 : S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

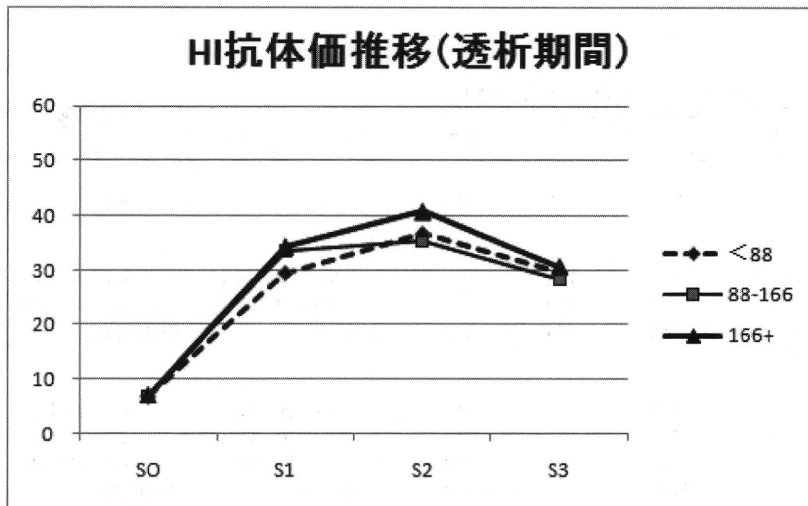


図5 新型ワクチン幾何平均抗体価
 : S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

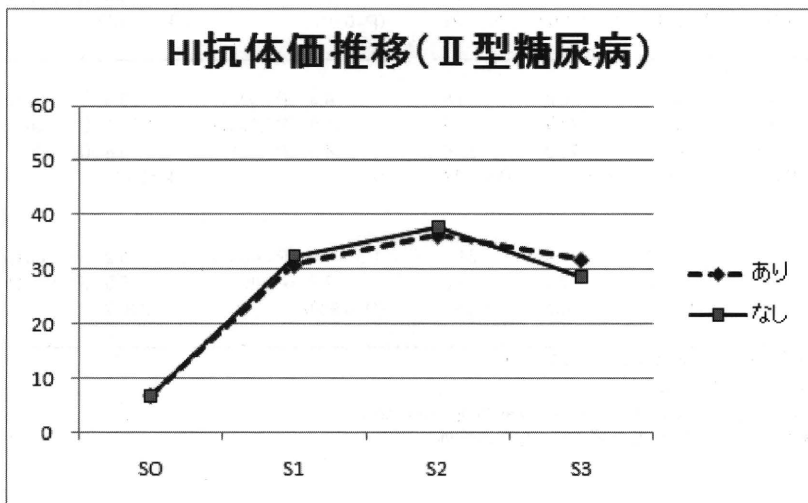


図6 新型ワクチン幾何平均抗体価
 : S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後、S3:シーズン終了後

表1.対象の特性

総数(人)	170
性別(男性)人(%)	108(64%)
年齢(歳)	62.2±13.2(range:19-88)
透析期間(月)	148±102(range:1-422)

原疾患	人数	(%)
慢性糸球体腎炎	91	(54)
急速進行性腎炎	3	(2)
糖尿病性腎症	43	(25)
高血圧性腎硬化症	4	(2)
その他	24	(14)
欠測	5	(3)

副疾患	人数	(%)
虚血性心疾患	32	(19)
慢性呼吸不全	1	(1)
I型糖尿病	4	(2)
II型糖尿病	51	(31)
高血圧症	132	(83)
脳梗塞	30	(18)
その他	87	(52)

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】	170	7.0	32.5	37.8	29.7	4.7	5.4	0.8
【性別】								
男性	108	6.8	27.9	34.6	28.5	4.1 (P<.0001)	5.1 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
女性	62	7.2	42.3	43.7	31.9	5.9 (P<.0001)	6.1 (P<.0001)	0.7 (P<.0001)
		(P=0.114)	(P=0.050)	(P=0.214)	(P=0.416)	(P=0.094)	(P=0.313)	(P=0.495)
【年齢(歳)】								
<59	55	7.7	45.9	52.1	40.5	6.0 (P<.0001)	6.8 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
59-68	59	5.6	25.0	30.4	24.5	4.4 (P<.0001)	5.4 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
68+	56	7.9	30.5	34.4	26.5	3.9 (P<.0001)	4.4 (P<.0001)	0.8 (P<.0007)
		(P=0.003)	(P=0.027)	(P=0.037)	(P=0.056)	(P=0.051)	(P=0.032)	(P=0.825)
【接種前抗体価】								
<1:10	121	5.0	23.1	27.4	21.2	4.6 (P<.0001)	5.5 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
1:10-1:20	41	12.0	63.1	66.4	52.8	5.2 (P<.0001)	5.5 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
≥1:40	8	61.7	190.3	246.8	226.3	3.1 (P=0.016)	4.0 (P=0.008)	0.9 (P=1.000)
		(P<.0001)	(P<.0001)	(P<.0001)	(P<.0001)	(P=0.018)	(P=0.001)	(P=0.471)
【透析期間】								
<88	60	6.9	29.6	36.8	29.8	4.3 (P<.0001)	5.3 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
88-166	56	6.9	33.7	35.5	28.3	4.9 (P<.0001)	5.1 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
166+	58	7.0	34.6	41.0	30.8	4.9 (P=0.018)	5.8 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
		(P=0.516)	(P=0.979)	(P=0.855)	(P=0.742)	(P=0.923)	(P=0.771)	(P=0.655)
【2型糖尿病】								
あり	51	6.9	30.9	36.3	31.9	4.5 (P<.0001)	5.2 (P<.0001)	0.9 (P=0.238)
なし	115	6.9	32.6	37.9	28.6	4.7 (P<.0001)	5.5 (P<.0001)	0.8 (P<.0001)
		(P=0.386)	(P=0.840)	(P=0.896)	(P=0.289)	(P=0.989)	(P=0.897)	(P=0.496)

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		N	2回目接種後	
		n	(% : 95%CI)		n	(% : 95%CI)
【全サンプル】	170	82	(48 : 41-56)	168	89	(53 : 45-60)
【性別】						
男性	108	45	(42 : 32-52)	106	50	(47 : 37-57)
女性	62	37	(60 : 46-72)	62	39	(63 : 50-75)
		(P=0.024)		(P=0.049)		
【年齢(歳)】						
<59	55	32	(58 : 44-71)	55	35	(64 : 50-76)
59-68	59	27	(46 : 33-59)	58	29	(50 : 37-63)
68+	56	23	(41 : 28-55)	55	25	(45 : 32-59)
		(P=0.176)		(P=0.138)		
【接種前抗体価】						
<1:10	121	48	(40 : 31-49)	119	53	(45 : 35-54)
1:10-1:20	41	32	(78 : 62-89)	41	33	(80 : 65-91)
≥1:40	8	2	(25 : 3-65)	8	3	(38 : 9-76)
		(P<.0001)		(P=0.001)		
【透析期間】						
<88	60	32	(53 : 40-66)	59	35	(59 : 46-72)
88-166	53	25	(47 : 33-61)	52	25	(48 : 34-62)
166+	57	25	(44 : 31-58)	57	29	(51 : 37-64)
		(P=0.581)		(P=0.459)		
【2型糖尿病】						
あり	115	52	(45 : 36-55)	114	57	(50 : 40-60)
なし	36	31	(86 : 75-97)	31	28	(90 : 79-101)
		(P=0.493)		(P=0.479)		

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≥1:40)

カテゴリ	接種前			1回目接種後			2回目接種後			シーズン後		
	N	n	% : 95%CI	N	n	% : 95%CI	N	n	% : 95%CI	N	n	% : 95%CI
【全サンプル】	170	8	(5 : 2-8)	170	91	(54 : 46-61)	168	95	(57 : 49-64)	165	76	(46 : 38-54)
【性別】												
男性	108	7	(6 : 2-11)	108	53	(49 : 39-58)	106	56	(53 : 43-63)	104	46	(44 : 35-54)
女性	62	1	(2 : 0-1)	62	38	(61 : 48-73)	62	39	(63 : 50-75)	61	30	(49 : 36-62)
		(P=0.149)		(P=0.124)		(P=0.204)		(P=0.538)				
【年齢(歳)】												
<59	55	4	(7 : 2-17)	55	37	(67 : 53-79)	55	38	(69 : 55-81)	55	30	(55 : 41-68)
59-68	59	1	(2 : 0-9)	59	27	(46 : 33-59)	58	29	(50 : 37-63)	58	25	(43 : 30-57)
68+	56	3	(5 : 1-14)	56	27	(48 : 35-62)	55	28	(51 : 37-65)	52	21	(40 : 27-55)
		(P=0.358)		(P=0.044)		(P=0.073)		(P=0.291)				
【接種前抗体価】												
<1:10	121	0	(0 : 0)	121	48	(40 : 31-49)	119	53	(45 : 35-54)	117	38	(32 : 24-42)
1:10-1:20	41	0	(0 : 0)	41	35	(85 : 71-94)	41	34	(83 : 68-93)	40	30	(75 : 59-87)
≥1:40	8	8	(## : 8)	8	8	(100 : 8)	8	8	(100 : 8)	8	8	(100 : 8)
		(P<.0001)		(P<.0001)		(P<.0001)		(P<.0001)				(P<.0001)
【透析期間】												
<88	60	2	(3 : 0-12)	60	34	(57 : 43-69)	59	36	(61 : 47-73)	59	28	(47 : 34-61)
88-166	53	2	(4 : 0-12)	53	28	(53 : 39-67)	52	27	(52 : 38-66)	50	22	(44 : 30-59)
166+	57	4	(7 : 0-17)	57	29	(51 : 37-64)	57	32	(56 : 42-69)	56	26	(46 : 33-60)
		(P=0.597)		(P=0.815)		(P=0.626)		(P=0.935)				
【2型糖尿病】												
あり	51	2	(4 : 0-13)	60	34	(57 : 42-70)	50	29	(58 : 43-72)	49	23	(47 : 33-62)
なし	115	6	(5 : 0-11)	53	28	(53 : 41-60)	114	62	(54 : 45-64)	112	51	(46 : 36-55)
		(P=0.719)		(P=0.444)		(P=0.668)		(P=0.869)				
【BMI】												
<18.5	27	1	(4 : 0-18)	27	10	(37 : 19-58)	27	13	(48 : 29-68)	24	10	(42 : 22-63)
18.5-25	112	5	(4 : 0-10)	59	28	(47 : 43-62)	110	60	(55 : 48-64)	110	50	(45 : 36-55)
25+	25	2	(8 : 0-26)	25	19	(76 : 55-90)	25	18	(72 : 51-88)	25	14	(56 : 35-76)
		(P=0.744)		(P=0.019)		(P=0.186)		(P=0.554)				

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

表5 季節性インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)

	幾何平均抗体価			上昇倍数		抗体陽転率	
	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S1		
A(H1N1)	23.8	35.8	29.1	1.5	0.8	102	(74)
A(H3N2)	11.3	27.1	20.8	2.4	0.8	78	(57)
B	13.5	22.6	19.4	1.7	0.9	71	(52)

S0:接種前、S1:接種後、S2:シーズン終了後

表6. 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=172)		2回目接種者 (N=167)	
	mean (SD)			
年齢	61.9 (13.3)		62.3 (13.4)	
	median (range)	62 (18-69)	63 (19-88)	
	< 56	44 (26)	41 (25)	
	56-62	43 (25)	42 (25)	
	63-72	43 (25)	40 (24)	
	73+	42 (24)	44 (26)	
性別	男	110 (64)	104 (62)	
	女	62 (36)	63 (38)	
季節性ワクチンの同時接種	あり	1 (1)	0 (0)	

表7. 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=171)		2回目接種者 (N=167)	
	n	(%)	n	(%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	4	(2)	7	(4)
結膜充血	0	(0)	2	(1)
顔面腫脹	1	(1)	0	(0)
呼吸器症状	3	(2)	5	(3)
咳嗽	2	(1)	2	(1)
喘鳴	0	(0)	0	(0)
胸部拘扼感	0	(0)	0	(0)
呼吸困難	2	(1)	1	(1)
嚥下困難	0	(0)	0	(0)
嘔声	0	(0)	1	(1)
咽頭痛	0	(0)	1	(1)
【全身症状】 ²	21	(12)	19	(11)
37.0度以上の発熱	6	(3)	5	(3)
全身倦怠感	13	(8)	14	(8)
筋肉・関節痛	5	(3)	3	(2)
頭痛	3	(2)	8	(5)
発疹	4	(2)	0	(0)
【局所反応】 ²	28	(16)	25	(15)
発赤	18	(10)	8	(5)
腫脹	7	(4)	3	(2)
硬結	8	(5)	2	(1)
痒痛	15	(9)	18	(11)
疼痛	10	(6)	6	(4)
【医療機関受診】 ²				
上記症状による医療機関受診	0	(0)	0	(0)

¹ 接種後24時間以内² 接種後48時間以内

表8. 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	8 / 43	(19)	1.00			1.00		
	56-62	5 / 43	(12)	0.58	0.17-1.93	0.370	0.62	0.18-2.11	0.445
	63-72	4 / 39	(10)	0.50	0.14-1.81	0.292	0.57	0.16-2.13	0.406
	73+	4 / 44	(10)	0.46	0.13-1.67	0.237	0.54	0.15-2.00	0.356
				(Trend P=0.213)			(Trend P=0.334)		
性別	男	9 / 107	(8)	1.00			1.00		
	女	12 / 60	(20)	2.72	1.07-6.90	0.04	2.54	0.99-6.52	0.052

* 表内の変数で調整

表9. 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	12 / 44	(27)	1.00			1.00		
	56-62	4 / 42	(10)	0.28	0.08-0.96	0.042	0.30	0.09-1.04	0.057
	63-72	4 / 39	(10)	0.31	0.09-1.04	0.058	0.36	0.10-1.25	0.107
	73+	8 / 45	(18)	0.58	0.21-1.59	0.286	0.71	0.25-2.03	0.520
				(Trend P=0.278)			(Trend P=0.501)		
性別	男	11 / 108	(10)	1.00			1.00		
	女	17 / 62	(27)	3.33	1.44-7.69	0.005	3.21	1.36-7.59	0.008

* 表内の変数で調整

表10. 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	7 / 40	(18)	1.00			1.00		
	56-62	5 / 42	(12)	0.64	0.18-2.20	0.476	0.68	0.20-2.39	0.550
	63-72	2 / 37	(5)	0.27	0.05-1.39	0.117	0.30	0.06-1.56	0.151
	73+	5 / 43	(12)	0.62	0.18-2.14	0.450	0.70	0.20-2.47	0.579
				(Trend P=0.309)			(Trend P=0.413)		
性別	男	9 / 101	(9)	1.00			1.00		
	女	10 / 61	(16)	2.00	0.77-5.25	0.157	1.85	0.69-4.95	0.218

* 表内の変数で調整

表11. 2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	11 / 41	(27)	1.00			1.00		
	56-62	4 / 42	(10)	0.29	0.08-0.99	0.049	0.31	0.09-1.09	0.067
	63-72	2 / 37	(5)	0.16	0.03-0.76	0.021	0.18	0.04-0.87	0.033
	73+	8 / 46	(17)	0.57	0.21-1.61	0.291	0.67	0.23-1.93	0.458
				(Trend P=0.236)			(Trend P=0.374)		
性別	男	11 / 103	(11)	1.00			1.00		
	女	14 / 63	(22)	2.39	1.01-5.66	0.048	2.19	0.89-5.35	0.087

* 表内の変数で調整

表12. 健常成人と比較した腎透析患者のワクチン1回目接種後副反応

	透析患者 (N=171)		健常成人 (N=206)		腎透析患者 vs. 健常成人 ³	
	n	(%)	n	(%)	OR (95%CI)	P value
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	4	(2)	4	(2)	0.98	0.14-6.62 0.982
結膜充血	0	(0)	2	(1)	NA	
顔面腫脹	1	(1)	1	(1)	1.91	0.06-62.22 0.715
呼吸器症状	3	(2)	1	(1)	2.73	0.15-51.66 0.503
咳嗽	2	(1)	0	(0)	NA	
喘鳴	0	(0)	0	(0)	NA	
胸部拘扼感	0	(0)	0	(0)	NA	
呼吸困難	2	(1)	0	(0)	NA	
嚥下困難	0	(0)	0	(0)	NA	
嘔声	0	(0)	0	(0)	NA	
咽頭痛	0	(0)	1	(1)	NA	
【全身症状】 ²	21	(12)	41	(20)	1.63	0.74-3.57 0.225
37.0度以上の発熱	6	(3)	10	(5)	2.81	0.75-10.62 0.127
全身倦怠感	13	(8)	23	(11)	1.10	0.42-2.83 0.851
筋肉・関節痛	5	(3)	10	(5)	1.11	0.27-4.60 0.888
頭痛	3	(2)	10	(5)	0.86	0.17-4.32 0.853
発疹	4	(2)	1	(1)	44.17	3.92-498.31 0.002
【局所反応】 ²	28	(16)	86	(42)	0.52	0.27-1.00 0.051
発赤	18	(10)	62	(30)	0.48	0.23-1.00 0.052
腫脹	7	(4)	41	(20)	0.32	0.12-0.87 0.025
硬結	8	(5)	28	(14)	0.40	0.14-1.16 0.091
痒痛	15	(9)	28	(14)	1.07	0.44-2.60 0.889
疼痛	10	(6)	30	(15)	0.70	0.27-1.83 0.470
【医療機関受診】 ²						
上記症状による医療機関受診	0	(0)	0	(0)	NA	

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

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

表 13. 健常成人と比較した腎透析患者のワクチン2回目接種後副反応

	透析患者 (N=167)		健常成人 (N=60)		腎透析患者 vs. 健常成人 ³	
	n	(%)	n	(%)	OR (95%CI)	P value
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	7	(4)	0	(0)	NA	
結膜充血	2	(1)	0	(0)	NA	
顔面腫脹	0	(0)	0	(0)	NA	
呼吸器症状	5	(3)	0	(0)	NA	
咳嗽	2	(1)	0	(0)	NA	
喘鳴	0	(0)	0	(0)	NA	
胸部拘扼感	0	(0)	0	(0)	NA	
呼吸困難	1	(1)	0	(0)	NA	
嚥下困難	0	(0)	0	(0)	NA	
嘔声	1	(1)	0	(0)	NA	
咽頭痛	1	(1)	0	(0)	NA	
【全身症状】 ²	19	(12)	9	(15)	1.28	0.43-3.80 0.662
37.0度以上の発熱	5	(3)	3	(5)	0.90	0.14-5.75 0.910
全身倦怠感	14	(8)	5	(9)	1.04	0.27-4.04 0.956
筋肉・関節痛	3	(2)	1	(2)	1.51	0.10-23.07 0.768
頭痛	2	(1)	0	(0)	NA	
発疹	0	(0)	0	(0)	NA	
【局所反応】 ²	25	(15)	25	(42)	0.35	0.15-0.86 0.022
発赤	8	(5)	17	(29)	0.15	0.05-0.52 0.003
腫脹	3	(2)	9	(15)	0.07	0.01-0.45 0.006
硬結	2	(1)	5	(9)	0.12	0.01-1.14 0.065
痒痛	18	(11)	5	(9)	2.11	0.59-7.51 0.249
疼痛	6	(4)	14	(24)	0.29	0.08-1.01 0.052
【医療機関受診】 ²						
上記症状による医療機関受診	0	(0)	1	(2)	NA	

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

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

施設入所高齢者に対する新型インフルエンザワクチン接種の経験 免疫反応性と副反応

研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学）
研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学）
研究協力者：今村 桃子（国際医療福祉大学福岡看護学部）
研究協力者：藤澤 伸光（聖マリア病院呼吸器科）
共同研究者：山崎 律美（永寿園）
共同研究者：洪江 暁春（聖マリア学院大学大学院）
共同研究者：前田 一洋（阪大微生物病研究会）
共同研究者：武富 正彦（道海クリニック）

研究要旨

入所高齢者に新型インフルエンザワクチン(AH1N1)2009の免疫応答、有害事象を評価する目的で、高齢者施設の入所者を対象に調査を行った。対象は福岡県内の一高齢者施設入所者64名(平均年齢88.2±7.1歳)。新型ワクチン接種を行い、接種前と接種4週後のワクチン抗体価、接種後48時間以内の有害事象を検討した。なお、入所時既に季節性インフルエンザワクチン接種を受けていた4名を除く60名(93.8%)は季節性ワクチンの同時接種を行った。新型インフルエンザワクチンに対する免疫応答は良好で、40倍以上の防御レベルの抗体価を有する者の割合は、前64名中16名(25.0%)、4週後50名(78.1%)と統計学的に有意に増加した。80歳以上と80歳未満に、血清アルブミン3.5g/dl以上と3.5g/dl未満に、ヘモグロビン12g/dl以上と12g/dl未満に分けた解析においても、防御レベルの抗体価を有する者の割合は前後で有意に増加し、年齢、低アルブミン血症の有無、貧血の有無に係らず、免疫応答は良好であった。全身性の副反応としては息苦しさ1名(1.6%)、発熱5名(7.8%)、局所の副反応としては発赤2名(3.1%)、腫脹2名(3.1%)、硬結3名(4.7%)、疼痛2名(3.1%)であった。医療機関を受診した者は1名で、発熱を認めた95歳女性の嘱託医のクリニック受診であった。その後、入院することなく、高齢者入所施設で経過観察し、経過は良好であった。施設入所高齢者に対する新型ワクチン接種は従来の季節性ワクチンと同様に、安全で有効と考えられた。

A. 研究目的

インフルエンザには国民の10-20%が罹患するが、施設では入所者の40-50%の者が罹患することも稀ではない¹⁾。地域においては学童・生徒が最初にインフルエンザに罹患し、罹患率も高い¹⁾。これに対して、高齢者の罹患率は低い¹⁾。しかし、インフルエンザ罹患後に重篤になるのは高齢者、極めて年少の乳幼児と慢性の基礎疾患を有する者であり¹⁾、米国ではこれらの者に対してインフルエンザワクチン接種が勧告されている²⁾。わが国でも、2001年に予防接種法が改正され、65歳以上の高齢者に対するイン

フルエンザワクチンの接種が勧奨されるようになってきている³⁾。米国で使用されているインフルエンザワクチンには3価(A/H1N1型, A/H3N2型, B型)不活化インフルエンザワクチンと弱毒生インフルエンザワクチンがある²⁾が、わが国では3価不活化インフルエンザワクチンが使用されてきた。

2009年3月、4月にかけての新型インフルエンザ(AH1N1型)の発生は、メキシコと米国で相次いで感染者が報告され⁴⁾、6月にはWHO(世界保健機構)が世界的流行の警戒水準をフェーズ6に引き上げたことを宣言した⁴⁾。我が国では5月に初めての感染者が

報告され、その後感染者は全国規模で拡大した⁴⁾。新型インフルエンザ(AH1N1)2009の流行に備え、我が国でも新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチンが開発された。

新型インフルエンザ(AH1N1型)の徴候と症状は季節性インフルエンザに類似しているが、5~24歳の年齢層で発症率が高く、65歳以上の高齢者で発生率が低いのが特徴である²⁾。このため、米国では新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチンの供給が不十分な場合、高齢者は優先接種の対象とはなっていない²⁾。しかし、施設入所高齢者は基礎疾患を有している者や栄養状態が不良である者が少なくないため、一旦インフルエンザに罹患すると重症化する恐れがあり、季節性インフルエンザだけではなく、新型インフルエンザについてもその予防は大切である。

今回、我々は、施設入所高齢者に新型インフルエンザワクチンの免疫応答、有害事象を評価する目的で、高齢者施設の入所者を対象に調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は福岡県内の一高齢者施設入所者64名(男性2名、女性62名、平均年齢 88.2 ± 7.1 歳)を対象に2009/10シーズンのインフルエンザを予防する目的で、新型インフルエンザワクチン(AH1N1/カリフォルニア/7/2009)接種(0.5mlを皮下接種)を行い、接種前と接種4週後のワクチン抗体価、接種後48時間以内の有害事象を検討した。なお、入所時既に季節性インフルエンザワクチン(3価不活化インフルエンザワクチン:AH1N1/ブリスベン/59/2007, AH3N2/ウルグアイ/716/2007, B/ブリスベン/60/2008)接種を受けていた4名を除く60名(93.8%)は季節性インフルエンザワクチンの同時接種(0.5mlを反対側に皮下接種)を行った。

抗体価測定のためにワクチン接種前、接種4週後に採血し、-80度で冷凍保存した。HI価測定は、ヒトO型赤血球を用いて測定した。測定は、全採血終了後、一括して財団法人阪大微生物病研究会で行った。

統計解析には統計ソフトSASを使用し、接種前後の防御レベルの抗体価を有する者の割合の比較はカイ二乗検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理的配慮)

入所者またはその家族から書面で研究参加の同意を得た。聖マリア学院大学の研究倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 免疫応答

新型インフルエンザワクチンに対する免疫応答は良好で、40倍以上の防御レベルの抗体価を有する者の割合は、前64名中16名(25.0%)、4週後50名(78.1%)と統計学的に有意に増加した。80歳以上の56名と80歳未満の8名に分けて解析してみても、いずれも、防御レベルの抗体価を有する者の割合は前後で有意に増加した(80歳以上:25.0% vs. 78.6%, $p < 0.01$ 、80歳未満:25.0% vs. 75.0%, $p < 0.05$)。血清アルブミンレベルで3.5g/dl以上の35名と3.5g/dl未満の29名に分けた解析(3.5g/dl以上:34.5% vs. 89.7%, $p < 0.01$ 、3.5g/dl未満:17.1% vs. 68.6%, $p < 0.01$)やヘモグロビンレベルで12g/dl以上の35名、12g/dl未満の29名に分けた解析(12g/dl以上:25.7% vs. 77.1%, $p < 0.01$ 、12g/dl未満:24.1% vs. 79.3%, $p < 0.05$)においても、防御レベルの抗体価を有する者の割合は前後で有意に増加した。このように、年齢、低アルブミン血症の有無、貧血の有無に係らず、免疫応答は良好であった。

2. 副反応

全身性の副反応としては息苦しさが1名(1.6%)、発熱5名(7.8%)、局所の副反応としては発赤2名(3.1%)、腫脹2名(3.1%)、硬結3名(4.7%)、疼痛2名(3.1%)であった。医療機関(嘱託医のクリニック)を受診した者は1名(1.6%)で、発熱を認めた95歳女性(Alb2.5g/dl、Hb10.4/dl、認知症、糖尿病あり)の嘱託医のクリニック受診であった。その後、入院することなく、高齢者入所施設で経過観察し、良好な結果を得ており、発熱とワクチン接種との因果関係は不明のままである。全身性の副反応を認めた症例はいずれも季節性インフルエンザワクチンとの同時接種を行っていた。

D. 考察

健康な若年成人では不活化ワクチン接種により、良好な免疫反応を示し、90%が防御レベルの抗体価(40倍以上)を示す¹⁾が、高齢者では反応性が低下する¹⁾。施設入所高齢者はインフルエンザワクチン接種を勧告されている^{2,3)}が、施設入所高齢者では高齢化、低栄養状態などにより、地域在住の高齢者よりも免疫応答が低下していることが危惧されている。しかし、今回の調査では年齢や、栄養状態に関わらず、接種後には70-80%の者が防御レベル以上の抗体価を獲得した。柏木ら⁵⁾が3価不活化インフルエンザワ

クチンに対する免疫応答を検討した報告ではA/H1N1型、A/H3N2型、B型のワクチン株に対しても各年齢で免疫応答が見られ、どの年齢層でも防御レベルの抗体価(40倍以上)を有する割合は増加したが、B型では防御レベルの抗体価を有する割合が少なかった。B型株ではなくA/H1N1型株のインフルエンザワクチンであったことが、今回、ワクチン接種後良好な免疫応答が見られた一因と考えられた。

不活化ワクチン接種後の局所の副反応としての疼痛は最高で65%に見られたとの報告もある¹⁾が、今回の調査で認められた局所反応は発赤2例(3.1%)、腫脹2例(3.1%)、硬結3例(4.7%)、痛み2例(3.1%)で、痒みが認められた者は1例もなかった。

不活化インフルエンザワクチン接種後の全身的な副反応としては発熱、筋肉痛、頭痛であるが、その頻度は多くの場合は15%以下である¹⁾。今回の調査では発熱を認めた者は5例(7.8%)で、筋肉痛や頭痛を認めた者は1例もなく、正書¹⁾に記載してある範囲であった。

わが国のワクチンメーカー5社のワクチンを用いて1,204人を対象に高齢者に対するHAワクチンの安全性を調査した結果では、2306回のワクチン接種後3日間に認められた副反応は、発熱などの全身反応11.3%、発赤などの局所反応11.6%であり⁶⁾、今回の調査結果は従来のHAワクチンと同様か、それ以上に安全と考えられた。

不活化インフルエンザワクチンの副反応として、ワクチン接種後2~24時間に①両方の眼球結膜の充血、②顔面浮腫、③呼吸器症状(咳、喘鳴、胸部締扼感、呼吸困難、咽頭痛、嘔声、嚥下困難、または顔面腫脹)の3症状のうちの1つ以上がみられる目呼吸器症候群といわれている²⁾。各副反応の頻度は、眼球結膜の充血1~6%、咳1~7%、喘鳴1%、胸部締扼感1~3%である²⁾が、今回は1例(1.6%)に息苦しさを認めただけであった。この症例はその後経過観察のみで、自然に症状が回復した。

医療機関を受診した者は1例あり、認知症と糖尿病があり、貧血と低アルブミン血症を呈する95歳女性が発熱のため、嘱託医のクリニックを受診したが、その後の経過は良好であった。本症例も含めて、大部分(93.8%)の者が季節性インフルエンザワクチン(3価不活化インフルエンザワクチン)との同時接種(新型インフルエンザワクチンの反対側に季節性インフルエンザワクチンを接種)を行っていたが、アナフィラキシーやギランバレー症候群等の重篤な副反応^{1,2)}は認められなかった。

過去にスペイン風邪(A/H1N1型)、アジア風邪(A/H2N2)、香港風邪(A/H3N2)というA型インフルエンザのパンデミックがあったが、これらは全て人のインフルエンザである。今回の新型インフルエンザ(A/H1N1型)も人で流行するインフルエンザで、同じA型でも鳥インフルエンザウイルスではない。

A型鳥インフルエンザウイルスの人への感染はH4、H5、H6、H7、H10、H11の亜型の鳥から人への感染が、香港でのH5N1の流行以前に記録されている⁷⁾。鳥インフルエンザに基づく新型インフルエンザワクチンの場合は、今まで人が罹患してきたA型インフルエンザウイルスとは全く異なったインフルエンザのウイルス株であるので、今回の新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチンの結果をそのまま当てはめることはできないので、注意が必要である。

E. 結論

施設入所高齢者に対する新型インフルエンザ(AH1N1)2009単価ワクチン接種は従来の季節性インフルエンザと同様に、安全で有効と考えられた。

文献

- 1) Fukuda K, et al. Inactivated influenza vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines, 4th edn, Saunders :Philadelphia, 2004; 339-370.
- 2) 廣田良夫、葛西健、監訳。2009年版米国予防接種諮問委員会(ACIP)勧告、インフルエンザの予防と対策、季節性インフルエンザワクチンに関する勧告・新型インフルエンザワクチンに関する勧告、米国疾病管理センター(CDC)。東京：公衆衛生協会, 2009.
- 3) 出口安裕。インフルエンザワクチン接種の実践、臨牀と研究 2002; 79: 2112-2112.
- 4) 吉田眞紀子、大津聡子、葛西健。新型インフルエンザの感染拡大と今後の予測。INFECTION CONTROL 2009;18:22-27.
- 5) 柏木征三郎ほか。インフルエンザワクチン2回接種によるHI抗体価の年齢別上昇。インフルエンザ3: 65-70, 2002.
- 6) 堀内清ほか。高齢者におけるインフルエンザワクチンの安全性に関する検討、予防接種制度に関する文献集(30)、(財)予防接種リサーチセンター編、113, 2000.
- 7) Yen HL, Webster RG. Pandemic influenza as a current threat. In: Compans RW, Orenstein WA, eds. Vaccines

for Pandemic Influenza. Springer: Berlin, 2009; 3-24.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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。臨牀と研究 87：702-706, 2010.
- 2) 鷺尾昌一、斎藤重幸、大西浩文、他：老年内科・循環器内科医のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの使用状況。臨牀と研究 87(10)：1473-1481, 2010.
- 3) 今村桃子、橋口ちどり、鷺尾昌一：保健師過程卒業生のワクチンに関する知識と意識—インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンならびにヒトパピローマウイルスワクチンについて—。臨牀と研究, 87：1731-1736, (2010) .

2. 学会発表

国内

- 1) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、荒井由美子：高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況。第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 2) 高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、橋本智江：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設のインフルエンザワクチン接種状況。第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 3) 井手三郎、井手悠一郎、堤千代、鷺尾昌一、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反応。第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 4) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、福島若葉、大藤さとこ：インフルエンザの予防と対策に関する啓発。第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 5) 小泉由美、高山直子、橋本智江、泉キヨ子、鷺尾昌一：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設職員のインフルエンザワクチン接種状況。第30回日本看護科学学会、札幌、平成22年12月3日-4日。
- 6) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：小学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討。第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。

- 7) 豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：中学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討。第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。
- 8) 井手悠一郎、井手三郎、堤千代、井福ゆか、滝麻衣、鷺尾昌一、今村豊、古賀正久、大藤さとこ、原めぐみ、入江伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン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副反応調査。第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。
- 9) 井手悠一郎、井手三郎、堤千代、滝麻衣、西地令子、鷺尾昌一、東治道、金谷晶子、菅原宏治、古賀正久、大藤さとこ、原めぐみ、入江伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン維持透析患者における新型インフルエンザワクチンの副反応調査。第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。

国際学会

- 1) Masakazu Washio, Yasuko Toyoshima, Hiroaki Takahashi, Kazuyuki Ohkuma, Yumiko Arai. How novel influenza influences the attitudes on influenza vaccination among elementary and junior high school students. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, Feb11-12, 2011.
- 2) Naoko Takayama, Masakazu Washio, Yumi Koizumi, Tomoe Hashimoto. Vaccination status of novel and seasonal influenza among residents and workers in the long-term care facilities for the elderly during the 2009-2010 influenza season in Japan. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, Feb11-12, 2011.
- 3) Toko Imamura, Yasuko Toyoshima, Kazumi Iyonaga, Masakazu Washio. Education about infection control in home nursing for nursing college students in Japan. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, Feb11-12, 2011.

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. 施設入所高齢者の免疫反応性 (防御レベル : 抗体価 40 倍以上の割合)

	接種前	接種後	P値
全体 (n=64)	16 (25.0%)	50 (78.1%)	<0.01
80 歳以上 (n=56)	14 (25.0%)	44 (78.6%)	<0.01
80 歳未満 (n=8)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	<0.05
Alb 3.5g/dl 以上 (n=35)	6 (17.1%)	24 (68.6%)	<0.01
Alb 3.5g/dl 未満 (n=29)	10 (34.5%)	26 (89.7%)	<0.01
Hb 12g/dl 以上 (n=35)	9 (25.7%)	27 (77.1%)	<0.01
Hb 12g/dl 未満 (n=29)	7 (24.1%)	23 (79.3%)	<0.01

表 2. 新型インフルエンザワクチンの副反応

季節性ワクチンとの同時接種	60 (93.8%)
目呼吸器症候群 (息苦しさ)	1 (1.6%)
発熱 (38.0 度以上)	5 (7.8%)
倦怠感・筋肉痛・頭痛	0 (0%)
発赤	2 (3.1%)
腫脹	2 (3.1%)
硬結	3 (4.7%)
痒み	0 (0%)
痛み	2 (3.1%)
医療機関受診	1 (1.6%)