

## 免疫抑制剤使用中の小児における 新型インフルエンザワクチン接種による抗体価の推移

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：七種 朋子（久留米大学医学部小児科）

### 研究要旨

久留米大学医療センターの小児科外来通院中の1歳から18歳の小児38名（女性15名、男性23名、平均年齢7.3歳）を対象に新型インフルエンザワクチン接種を行った。対象者の中で免疫抑制剤を使用している小児は15名（女性8名、男性7名、平均年齢10.1歳）であり、免疫抑制剤使用中の小児における新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した（2009/2010シーズン、前向き cohort study）。免疫抑制剤使用群のGMFR（geometric mean fold rise）は接種後4週間では16.9倍、接種後5カ月では9.0倍であり、EMA（European Medicines Agency）の基準を満たした。SCR（seroconversion rate）は、接種後4週間では69.2%、接種5ヶ月後に66.7%でありEMAの基準を満たした。SPR（seroprotection rate）は接種後4週間では76.9%、接種5ヶ月後では66.7%となり、EMAの基準を満たした。全ての点でEMAの基準を満たすことから、免疫抑制剤使用中でも新型インフルエンザワクチンは有効であると判断した。多変量解析ではGMT（geometric mean titres）やSCR、SPRと年齢が関連し、免疫抑制剤使用の有無は関連しなかった。接種後の副反応調査では重篤な反応は認めなかった。

### A. 研究目的

2009/2010シーズンに当院外来通院中の免疫抑制剤使用中の小児に、新型インフルエンザワクチンを接種し、その抗体価の推移を検討した。

### B. 研究方法

2009/2010シーズンに久留米大学医療センターの小児科外来通院中小児を対象に、本邦規定量の新型インフルエンザワクチンを接種した。接種方法は1歳未満では0.1mlを2回、2歳-6歳未満では0.2mlを2回、6歳-13歳未満では0.3mlを2回、13歳以上では0.5mlを1回接種とした。対象者の保護者には事前に本研究の参加について文書による同意を得た。血清採取は接種前（pre）、接種後3週間（post1）、接種後6ヶ月（post2）の3回実施した。検体採取量は全血5ccとし、1.5ccずつ凍結保存用チューブに分注した。それぞれのチューブには班員番号、ワクチンメーカー、施設内通し番号、血清記号を示したラベルを貼付した。検体は-20℃以下で凍結保存し、HI抗

体価を測定し、抗体価推移を検討した。当院ではワクチンは全例市販のビケンを用いた。また接種時には医師記入用調査票、自記式質問表を用いて対象者の基本特性データを収集した。ワクチン接種と関連が考えられる有害事象、および基礎疾患の悪化、発熱、鼻水・鼻閉、咽頭痛、咳・痰などの症状の有無、医療機関受診、迅速診断キットの結果、入院について24週間にわたり葉書（毎週・週に1回）による追跡調査を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 対象者の特性

対象者の年齢は1歳から18歳の38名、平均値は7.3歳、中央値は6歳。男性15名、女性23名であり、基礎疾患として、免疫抑制剤使用中の小児では、ネフローゼ症候群が7名で最も多く、次にSLEが5名、膜性増殖性腎炎が2名、IgA腎症が1例であった。

免疫抑制剤を使用していない群の基礎疾患としては、気管支喘息が6名や慢性腎不全が2名、ダウン症候群1

名、シェーグレン症候群1名であった。

対象者の中で、PSLを使用している例は18例、そのうち免疫抑制剤を併用している例が15例であった。年齢は平均値10.1歳、中央値11歳。プレドニンの内服量は20mg/day未満が14例、20mg/day以上が4例であり、内服平均量は11.5mg/dayであった。免疫抑制剤の種類はシクロスポリンが9例(60-170mg/day)、タクロリムスが3例(4mg/day)、ミゾリピンが3例(300mg隔日)であった。

検体が採取できたのは、接種前は38名、接種後4週間では36名、接種後5ヶ月では23名であり、対象者の8割以上が接種前抗体価は1:10未満であった。葉書での追跡調査にてインフルエンザ迅速検査にて陽性であった症例や流行後の抗体価がワクチン接種後と比較し4倍以上に上昇している不顕性感染が疑われる症例は、今回の研究では認めなかった。検査結果はインフルエンザの感染予防や症状の軽減を期待できる40倍以上を抗体保有とした。

## 2. GMT (geometric mean titres) および GMFR (geometric mean fold rise)

対象者全体とPSL使用の有無、免疫抑制剤使用の有無にそれぞれ2群に分類し、GMTの推移およびGMFRを示した(表1, 2)。全体のGMFRは接種後4週間では6.5倍、接種5ヶ月後では4.7倍であった。PSL使用群は、接種後4週間では14.7倍、接種5ヶ月後では7.3倍となった。PSLを使用していない群は接種後4週間では3.4倍、接種5ヶ月後では3.6倍となった。免疫抑制剤使用群は、接種後4週間では16.9倍、接種5ヶ月後では9.0倍となった。免疫抑制剤を使用していない群は、接種後4週間では3.8倍、接種5ヶ月後では3.7倍となった。接種後4週間、接種5ヶ月後共に、PSL使用有無や免疫抑制剤使用の有無に関わらず、どの群でもGMFRは2.5倍以上となりEMA (European Medicines Agency)の基準を満たしていた。

年齢別、性別、接種前抗体価別にGMTの推移を示した(表3)。接種後4週間のGMTは1-5歳群では15.0、6-10歳群では47.6、11-18歳群では217.8となり、高年齢群になると、GMTが上昇する傾向を認めた。性別、接種前抗体価分類では接種後のGMTの明らかな差は認めなかった。

## 3. SCR (seroconversion rate)

全体のSCRは、接種後4週間では52.8%、接種5ヶ月

後では43.5%であった。PSL使用群は、接種後4週間では68.8%、接種5ヶ月後に62.5%となった。PSLを使用していない群は、接種後4週間では40.0%、接種5ヶ月後では33.3%となった。免疫抑制剤使用群は、接種後4週間では69.2%、接種5ヶ月後では66.7%となった。免疫抑制剤を使用していない群は、接種後4週間では43.5%、接種5ヶ月後では35.3%となった(表4)。どの群でも接種後4週間ではEMAの基準であるSCR>40%を満たすことができた。

## 4. SPR (seroprotection rate)

全体のSPRは、接種後4週間では55.6%、接種5ヶ月後では43.5%であった。PSL使用群は、接種後4週間では75.5%、接種5ヶ月後に62.5%となった。PSLを使用していない群は、接種後4週間では40.0%、接種5ヶ月後では33.3%となった。免疫抑制剤使用群は、接種後4週間では76.9%、接種5ヶ月後では66.7%となった。免疫抑制剤を使用していない群は、接種後4週間では43.5%、接種5ヶ月後では35.3%となった(表5)。全体、PSL使用群、免疫抑制剤使用群は接種後4週間ではEMA基準である50%を超えており、統計的にも有意な抗体の上昇を示した。

## 5. PSL・免疫抑制剤使用のGMTへの影響(回帰分析)

単変量解析ではPSL内服、免疫抑制剤内服、年齢が $P<0.05$ となるが、多変量解析を行うと、年齢のみが回帰係数0.01( $P<0.05$ )となり、GMTの上昇には年齢が関連因子であると判断した(表6)。PSL内服、免疫抑制剤内服群の年齢は集団中の高年齢群であることが、単変量解析で関連因子である結果となったと考えた。

## 6. PSL・免疫抑制剤のSCRの影響評価(ロジスティック回帰分析)

多変量解析の結果、年齢のオッズ比は1.78倍( $P<0.05$ )となりSCRと年齢には関連があると判断した(表7)。PSL使用の有無、免疫抑制剤使用の有無、性別、接種前抗体価はSCRとの有意な関連は認めなかった。

## 7. PSL・免疫抑制剤のSPRの影響評価(ロジスティック回帰分析)

多変量解析の結果、年齢のオッズ比は1.82倍( $P<0.05$ )となりSPRと年齢には関連があると判断した(表7)。PSL使用の有無、免疫抑制剤使用の有無、性別はSPRとの有意な関連は認めなかった。

## 8. ワクチン接種後の副反応

接種後24週間にわたり葉書による副反応調査を行ったが、重篤な副反応は認めなかった。また接種後に基礎疾患の増悪を認めた者もいなかった。

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## D. 考察

対象者全体のGMFRは接種後4週間、接種5ヶ月後ともに有意な上昇を認めた。またPSL使用群、免疫抑制剤使用群においても接種後4週間、接種5ヶ月後ともに2.5倍以上となりEMAの基準を満たした。また全体のSCRは、接種後3週間では52.8%、接種5ヶ月後では43.5%であった。PSL使用群、免疫抑制剤使用群でも、接種後3週間、接種6ヶ月後では40%以上となりEMAの基準を満たした。全体のSPRは接種後4週間では55.6%となっていた。PSL使用群、免疫抑制剤使用群でも50%以上となりEMAの基準を満たした。また多変量解析の結果、GMT、SCR、SPRには年齢が関連因子であると判断し、PSL使用や免疫抑制剤使用は関連しないと考えた。今回の検討では、PSL使用群、免疫抑制剤使用群でGMFR、SCR、SPR全ての条件においてEMAの基準を満たしており、新型インフルエンザワクチンの有効性が示された。

## E. 結論

免疫抑制剤使用中の小児を含む外来通院中の小児38名に新型インフルエンザワクチン接種を行った。PSL使用や免疫抑制剤使用中でも、ワクチン接種後に良好な抗体価の上昇が得られた。また、GMFR、SCR、SPRともにEMAの基準を満たすことができた。

接種後に重篤な副反応は認めなかった。

## 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

表 1. PSL 有無・免疫抑制剤使用有無による GMT の推移

	接種前	95%CI	接種後 4 週間	95%CI	接種後 5 か月	95%CI
	(S0)	下限～上限	(S1)	下限～上限	(S2)	下限～上限
全体	5.9 (N=38)	5.0～7.0	37.8 (N=36)	22.4～63.8	27.0 (N=23)	15.5～47.1
PSL (+)	6.3 (N=18)	4.5～8.8	91.0 (N=16)	41.4～200.5	43.6 (N=8)	12.4～153.1
PSL (-)	5.5 (N=20)	4.7～6.5	18.7 (N=20)	10.5～33.2	20.9 (N=15)	11.2～39.1
免疫抑制剤(+)	6.3 (N=15)	4.9～6.5	104.4 (N=13)	40.0～272.9	50.4 (N=6)	8.2～311.3
免疫抑制剤(-)	5.6 (N=23)	4.2～9.4	21.2 (N=23)	12.5～36.0	21.7 (N=17)	12.6～37.5

表 2. GMFR の推移

	S1/S0	95%CI	S2/S0	95%CI
		下限～上限		下限～上限
全体	6.5 (N=36)	3.9～10.8	4.7 (N=23)	2.7～7.9
PSL (+)	14.7 (N=16)	6.3～34.0	7.3 (N=8)	2.3～23.8
PSL (-)	3.4 (N=20)	2.0～5.7	3.6 (N=15)	2.0～6.6
免疫抑制剤(+)	16.9 (N=13)	6.0～47.4	9.0 (N=6)	1.7～48.4
免疫抑制剤(-)	3.8 (N=23)	2.3～6.1	3.7 (N=17)	2.2～6.2

表 3. 年齢・性別・接種前抗体価別の GMT の推移

	接種前 (S0)	95%CI	接種後 4 週間 (S1)	95%CI	接種後 5 か月 (S2)	95%CI
		下限～上限		下限～上限		下限～上限
1-5 歳	5.4 (N=19)	4.6～6.3	15.0 (N=19)	8.9～25.0	24.4 (N=14)	12.2～48.7
6-10 歳	6.0 (N=8)	4.5～7.7	47.6 (N=8)	16.5～137.5	17.8 (N=6)	7.6～41.7
11-18 歳	6.9 (N=11)	3.9～12.1	217.8 (N=9)	102.0～465.0	100.8 (N=3)	0.7～14527
男	6.2 (N=23)	4.7～8.1	29.6 (N=23)	14.2～61.6	17.1 (N=13)	8.2～35.3
女	5.5 (N=15)	4.8～6.3	58.1 (N=13)	28.3～119.1	49.2 (N=10)	21.2～114.6
preHI <10	5 (N=33)		33.6 (N=32)	18.9～59.8	22.3 (N=19)	12.2～40.8
PreHI ≥10	17 (N=5)		95.1 (N=4)	33.1～273.5	67.3 (N=4)	10.2～442.5

表 4. SCR の推移

	S1(%)	95%CI	S2(%)	95%CI
		下限～上限		下限～上限
全体	52.8 (N=36)	35.5～69.6	43.5 (N=23)	23.2～65.5
PSL(+)	68.8 (N=16)	41.3～89.0	62.5 (N=8)	24.5～91.5
PSL(-)	40.0 (N=20)	19.1～63.9	33.3 (N=15)	11.8～61.6
免疫抑制剤(+)	69.2 (N=13)	38.6～90.9	66.7 (N=6)	22.3～95.7
免疫抑制剤(-)	43.5 (N=23)	23.2～65.5	35.3 (N=17)	14.2～61.7

表 5. SPR の推移

	S1(%)	95%CI		S2(%)	95%CI	
			下限～上限			下限～上限
全体	55.6 (N=36)		38.1～72.1	43.5 (N=23)		23.2～65.5
PSL(+)	75.0 (N=16)		47.6～92.7	62.5 (N=8)		24.5～91.5
PSL(-)	40.0 (N=20)		19.1～63.9	33.3 (N=15)		11.8～61.6
免疫抑制剤(+)	76.9 (N=13)		46.2～95.0	66.7 (N=6)		22.3～95.7
免疫抑制剤(-)	43.5 (N=23)		23.2～65.5	35.3 (N=17)		14.2～61.7

表 6. PSL・免疫抑制剤使用の GMT への影響(回帰分析)

	単変量		多変量	
	回帰係数	検定	回帰係数	検定
PSL有無	0.689	P=0.001	0.054	P=0.876
免疫抑制剤有無	0.692	P=0.002	0.079	P=0.822
年齢	0.107	P<0.001	0.100	P=0.001
性	0.293	P=0.214	0.193	P=0.310
接種前抗体価	0.010	P=0.254	0.007	P=0.376

表 7. PSL・免疫抑制剤の SCR の影響評価（ロジスティック回帰分析）

	単変量		多変量	
	オッズ比	検定	オッズ比	検定
PSL有無	3.299	P=0.009	0.281	P=0.504
免疫抑制剤 有無	2.924	P=0.144	0.692	P=0.854
年齢	1.421	P=0.000	1.782	P=0.008
性	0.342	P=0.214	0.294	P=0.262
接種前抗体価	0.977	P=0.504	0.959	P=0.265

表 8. PSL・免疫抑制剤の SPR の影響評価（ロジスティック回帰分析）

	単変量		多変量	
	オッズ比	検定	オッズ比	検定
PSL有無	4.500	P=0.041	0.255	P=0.487
免疫抑制剤 有無	4.333	P=0.060	0.918	P=0.966
年齢	1.552	P=0.002	1.822	P=0.008
性	0.407	P=0.219	0.291	P=0.266

## 基礎疾患をもつ乳幼児におけるパンデミック（H1N1）2009ワクチン接種の効果

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）

### 研究要旨

新型インフルエンザワクチン（A/H1N1）接種に対する効果について、基礎疾患をもつ乳幼児と健常児の間で比較検討した。幾何平均抗体価、抗体保有率、抗体陽転率は、二回目の接種4週間後でピークを認めた。幾何平均抗体価、上昇倍数、抗体保有率、抗体陽転率すべて両群間に統計学的有意差がなかった。EMEA評価基準について、基礎疾患あり群は上昇倍数と抗体陽転率、健常児群は上昇倍数が条件を満たした。免疫学的に効果を期待できるならば、インフルエンザ罹患による合併症を起こしやすい基礎疾患を持つ患児はインフルエンザワクチン接種をより励行されるべきである。

### A. 研究目的

2009年4月メキシコから報告された新型インフルエンザは、パンデミックとなり世界各国で対策が行われた。わが国でも、検疫、医療体制の充実、ワクチンをはじめとする予防などの対策が施行された。ところで、乳幼児では、HAワクチンによって十分な免疫原性があるというデータは乏しくワクチンの効果についてさまざまな方法で議論されている。新型インフルエンザワクチン接種の効果について、基礎疾患を持つ乳幼児と健常児で比較検討した。

### B. 研究方法

- 1) 対象は久留米大学病院小児科に通院する基礎疾患を持つ患児と、院内で募集した健常児で、年齢は1歳から5歳。
- 2) 2009年11月と12月に阪大ビケンA型インフルエンザHAワクチン（H1N1株）を4週間の間隔で2回接種した。
- 3) 1回目接種前（S0）、2回目接種前（S1）、2回目接種4週間後（S2）（2010年1月頃）、シーズン終了後（S3）（2010年4月頃）の合計4回採血を行い、HI抗体価を測定した。抗体価測定については、一般財団法人阪大微生物研究会サーベイランスセンターに依頼した。
- 4) 測定されたHI抗体価をもとに、幾何平均抗体価、上昇倍数、抗体保有率、抗体陽転率を計算した。また、基礎疾患あり、健常児間の級間比較は、マン・ホイ

ットニーのU検定、それぞれの級内比較にはウィルコクソン符号付順位和検定を用いた。

- 5) シーズン中のインフルエンザ罹患状況は、あらかじめ1週間に1枚送付してもらった葉書を配布し、経過観察とした。葉書には、発熱、鼻汁、咳嗽の有無、インフルエンザ罹患についての診断根拠を、家族が記載するようにした。なお、本研究は、久留米大学病院倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

- 1) 対象者（表1, 表2）

基礎疾患ありの予防接種者が37人、健常児の接種者が46人であった。そのうち、HI抗体価測定にて既感染者（HI抗体価80倍以上）がそれぞれ2人、5人、観察期間中にインフルエンザ罹患者がそれぞれ2人、6人いた。最終的な対象者は、基礎疾患ありが33人、健常児が35人であった。2群間に性差、平均年齢の統計学的有意差を認めなかった。また、基礎疾患の内訳は表2のとおりで、喘息、てんかんなどの神経筋疾患、先天性心疾患を含む循環器疾患が多かった。

- 2) 幾何平均抗体価および上昇倍数（表3）

両群ともに2回接種4週間後で幾何平均抗体価のピークを認めた。基礎疾患あり群では、2回接種で上昇倍数が5.1（S2/S0）、健常児群では1回接種で2.6（S1/S0）、2回接種で5.0（S2/S0）であった。2群間で、S0からS3



までのそれぞれの幾何平均抗体価は有意差がなかった。それぞれの接種群内では、S1とS0、S2とS0、S3とS0の間に有意差を認めた(p<0.01)。

### 3) 抗体保有率(表4)

両群ともに2回接種4週間後で抗体保有率のピークを認めた。S1では健常児群が多く(基礎疾患あり群：健常児群/12%:24%)、S2では基礎疾患あり群が多い(基礎疾患あり群：健常児群/47%:37%)傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。シーズン終了後には、両群とも2割弱の抗体保有率であった。

### 4) 抗体陽転率(表5)

抗体保有率と同様に、両群ともに2回接種4週間後で抗体陽転率のピークを認めた。S1では健常児群が多く(基礎疾患あり群：健常児群/12%:24%)、S2では基礎疾患あり群が多い(基礎疾患あり群：健常児群/47%:37%)傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。

## D. 考察

今回の研究において、対象者は当院外来経過観察中の患児と院内で募集した健常児である。結果的に、健常児群は基礎疾患あり群の兄弟や、医療従事者の子供がほとんどとなった。基礎疾患を持つ子供の家庭も医療従事者の家庭も、感染に関しては一般家庭に比べ関心があると推察され、感染に対する環境は両群でさほど違わなかった可能性が高い。また、基礎疾患あり群で明らかな免疫異常をもつ患児は、免疫不全に分類されている無脾症一人だけで、他の患児は易感染性を疑わせる既往歴はない。また、1mg/kg以上のステロイド内服、免疫抑制剤内服もしていない。このように、今回の研究で、両群は基礎疾患を持つか持たないかの違いであり、免疫能としても周囲の環境としてもかなりの相同性を持つと考える。

幾何平均抗体価は両群とも2回目の接種4週後でピークを認めた。両群間では健常児群で高値の傾向であるが、統計学的有意差はなかった。また上昇倍数は、S2/S0が基礎疾患あり群で5.1、健常児群で5.0と、EMEAが定める評価基準2.5を満たしている。抗体保有率でも二回目の接種4週後でピークを認め、基礎疾患あり群では47%、健常児群では37%と上昇した。しかしながら、EMEAの抗体保有率70%という基準には及ばなかった。乳幼児のため、過去のインフルエンザ罹患やワクチン接種回数が少ないこと、免疫

機能の未熟性などが原因と思われる。抗体陽転率は、「HI抗体価が接種前に<10倍かつ接種後40倍以上」または「HI抗体価の変化率が4倍以上」の割合と定義されている。今研究では、対象が乳幼児のため過去のワクチン接種及び罹患歴が少ないこと、抗原性のまったく違う新型インフルエンザワクチン接種を用いたことが原因で、対象者の接種前抗体価がほとんど10倍未満であった。よって、抗体陽転率は抗体保有率と同等となった。EMEAの評価基準では、40%を超える必要がある。基礎疾患あり群では47%だったが、健常児群では37%と下回った。ただし、両群間に統計学的有意差はない。また全体では41%と評価基準を満足する結果となった。

## E. 結論

基礎疾患あり群と健常児群では、ワクチン接種後、同等のHI抗体価推移を示した。これは、免疫不全を持たない基礎疾患ありの乳幼児は、健常児と同様の免疫反応を示す可能性が高いことを示している。そして、基礎疾患あり群はEMEAの評価基準のうち、上昇倍数および抗体陽転率の条件を満たした。これが、ある程度のインフルエンザ感染防止を担保するものならば、インフルエンザ感染により合併症をおこしやすい基礎疾患がある乳幼児は、インフルエンザワクチン接種の推奨を続行すべきである。

## 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

第462回日本小児科学会福岡地方会例会

「乳幼児における新型インフルエンザワクチン(A/H1N1)接種の効果」

## 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

	基礎疾患あり	健常児
接種人数	37人	46人
既感染者	2人	5人
期間中感染者	2人	6人
対象者	33人	35人
性別(男:女)	17:16	19:16
年齢	2.3才	2.6才

(表1) 図対象者背景

喘息	10人	神経筋疾患	9人
慢性肺疾患	6人	免疫不全	1人
循環器疾患	7人	悪性腫瘍	2人
肝疾患	2人	膠原病	2人
血液疾患	2人	アトピー性皮膚炎	2人
糖尿病	1人	その他	25人

(表2) 基礎疾患(重複あり)

	幾何平均抗体価				上昇倍数		
	接種前(S0)	接種後(S1)	接種後(S2)	流行後(S3)	S1/S0	S2/S0	S3/S0
基礎疾患あり	5	9.2	25.4	12.8	1.8*	5.1*	2.6*
健常児	5.5	14.1	27.5	15.2	2.6*	5.0*	2.7*

\*: P<0.01

(表3) 幾何平均抗体価および上昇倍数

	S1		S2		S3	
	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)
全体	12/67	18 (9-27)	28/67	41 (30-54)	10/56	18 (8-28)
基礎疾患あり	4/33	12 (1-23)	15/32	47 (29-64)	5/28	18 (3-32)
健常児	8/34	24 (9-38)	13/35	37 (21-53)	5/28	18 (3-32)

(表4) 抗体保有率

	S1		S2	
	n/N	% (95%CI)	n/N	% (95%CI)
全体	12/67	18 (9-27)	28/67	41 (30-54)
基礎疾患あり	4/33	12 (1-23)	15/32	47 (29-64)
健常児	8/34	24 (9-38)	13/35	37 (21-53)

(表5) 抗体陽転率

## 医療従事者（病院看護師）の新型インフルエンザワクチン接種による抗体価の推移

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）  
研究協力者：七種 朋子（久留米大学医学部小児科）

### 研究要旨

久留米大学医療センターの医療従事者（外来・病棟看護師）100名（全員女性、平均年齢34.3歳）を対象に新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した。インフルエンザワクチン接種後の抗体価をもとに統計学的解析を行った（2009/2010シーズン、前向きcohort study）。また葉書による接種後24週間の副反応調査を行った。新型インフルエンザワクチンを接種し、接種前（pre）、接種後3週間（post1）、接種後6ヶ月（post2）の3回血清を採取した。対象者全体のGMFR（geometric mean fold rise）は接種後3週間では11.6倍、接種後6カ月では5.9倍であり、EMA（European Medicines Agency）の基準を満たした。SCR（seroconversion rate）は、接種後3週間では79.0%、接種6ヶ月後に57.0%でありEMAの基準を満たした。SPR（seroprotection rate）は接種後3週間では84%、接種6ヶ月後では64%となり、EMAの基準を満たした。全ての点でEMAの基準を満たすことから、新型インフルエンザワクチンは有効であると判断した。接種後の副反応調査では重篤な反応は認めなかった。

### A. 研究目的

2009/2010シーズンに医療従事者（病院看護師）を対象に新型インフルエンザワクチンを接種し、抗体価推移の検討およびアンケート調査による副反応調査を行った。

### B. 研究方法

2009/2010シーズンに久留米大学医療センターの医療従事者（外来・病棟看護師）を対象に、本邦規定量（0.5ml）の新型インフルエンザワクチンを接種した。対象者には事前に本研究の参加について文書による同意を得た。血清採取は接種前（pre）、接種後3週間（post1）、接種後6ヶ月（post2）の3回実施した。検体採取量は全血5ccとし、1.5ccずつ凍結保存用チューブに分注した。それぞれのチューブには班員番号、ワクチンメーカー、施設内通し番号、血清記号を示したラベルを貼付した。検体は-20℃以下で凍結保存し、HI抗体価を測定し、抗体価推移を検討した。ワクチンは研究班から供給を受けた。また接種時には医師記入用調査票、自記式質問表を用いて対象者の基本特性データを収集した。ワ

クチン接種と関連が考えられる有害事象、および基礎疾患の悪化、発熱、鼻水・鼻閉、咽頭痛、咳・痰などの症状の有無、医療機関受診、迅速診断キットの結果、入院について24週間にわたり葉書（毎週・週に1回）による追跡調査を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 対象者の特性

全員女性であり、22歳から58歳（平均値34.3歳 中央値33.0歳）の外来・病棟看護師107名を対象とした。葉書での追跡調査にてインフルエンザ迅速検査にて陽性であった2名、シーズン終了後の血清採取できなかった者5名は解析から除外し、計100名を対象とした。

基礎疾患として気管支喘息2名、アトピー性皮膚炎1名、薬物アレルギー3名、食物アレルギー（魚介類）4名を認めた。薬物アレルギー1名、食物アレルギー1名は基礎疾患を有していた。

対象者の6割以上が接種前抗体価は1:10未満であった。流行後の抗体価がワクチン接種後と比較し4倍以上に上昇している不顕性感染が疑われる症例は、今

回の研究では認めなかった。検査結果はインフルエンザの感染予防や症状の軽減を期待できる40倍以上を抗体保有とした。

## 2. GMT (geometric mean titres) および GMFR (geometric mean fold rise)

対象者全体と接種前抗体価別に、GMTの推移およびGMFRを示した(表1, 2)。全体のGMFRは接種後3週間では11.6倍、接種6ヶ月後では5.9倍であった。接種前抗体価が<1:10倍群は、接種後3週間では14.0倍、接種6ヶ月後では5.9倍となった。接種前抗体価が1:10倍群は接種後3週間では14.3倍、接種6ヶ月後では8.9倍となった。接種前抗体価が1:20倍群は、接種後3週間では9.7倍、接種6ヶ月後では6.6倍となった。接種前抗体価が>1:40倍群は、接種後3週間では3.4倍、接種6ヶ月後では2.8倍となった。接種後3週間、接種6ヶ月後共に、どの群でもGMFRは2.5倍以上となりEMA (European Medicines Agency)の基準を満たしていた。

## 3. SCR (seroconversion rate)

表3に結果を示した。全体のSCRは、接種後3週間では79.0%、接種6ヶ月後では57.0%であった。また抗体価別に見ても、接種前抗体価が<1:10群は、接種後3週間では75.8%、接種6ヶ月後に50.0%となった。接種前抗体価が1:10群は、接種後3週間では94.7%、接種6ヶ月後では73.7%となった。接種前抗体価が1:20群は、接種後3週間では100%、接種6ヶ月後では100%となった。接種前抗体価が>1:40群は、接種後3週間では58.3%、接種6ヶ月後では41.7%となった。どの群でもEMAの基準であるSCR>40%を満たすことができた。

## 4. SPR (seroprotection rate)

対象者全体のSPRは接種前の保有率は10%未満であったのが、接種後3週間では84%、接種6ヶ月後では64%となりEMA基準である50%を超えており、統計的にも有意な抗体の上昇を示した(表4)。

## 5. ワクチン接種後の副反応

局所症状として24時間以内の充血・眼瞼浮腫は2名、48時間以内の発熱(37.0-37.4度)を5名に認めた。全身症状として頭痛・倦怠感を25名、接種部位の発赤・腫脹・搔痒感を64名に認めた。基礎疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎)を持つ3名は、接種後に全身症状と局所症状を認めた。食物アレルギーを有する3名は局所症状ま

たは全身症状を認めた。薬物アレルギーを有する2名は、1名は局所症状を呈し、1名は症状を認めなかった。

## D. 考察

医療従事者全体のGMFRは接種後3週間、接種6ヶ月後ともに有意な上昇を認めた。また接種前抗体価別に検討した結果、どの群においても接種後3週間、接種6ヶ月後ともに2.5倍以上となりEMAの基準を満たした。また全体のSCRは、接種後3週間では79.0%、接種6ヶ月後では57.0%であった。接種前抗体価別に見ても、接種後3週間、接種6ヶ月後では40%以上となりEMAの基準を満たした。対象者全体のSPRは接種後3週間では84%、接種6ヶ月後では64%となり、EMA基準の基準を満たした。今回の検討では、GMFR、SCR、SPR全ての条件においてEMA (European Medicines Agency)の基準を満たしており、病院の医療従事者でしかも全員女性という集団であったが、新型インフルエンザワクチンの有効性が示された。

## E. 結論

当院で医療従事者における新型インフルエンザワクチン接種を行った。接種前抗体価に関わらず、1回のワクチン接種で良好な抗体価の上昇が得られた。また、GMFR、SCR、SPRともにEMAの基準を満たすことができた。

接種後に局所反応が約半数に認められたが、重篤な副反応は認めなかった。

## 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. 接種前抗体価別の GMT の推移

	pre	post1	post2
全体	8.3	95.8	48.9
<1:10	5	70	29.6
1:10	10	143.4	89.2
1:20	20	195	131.3
>1:40	50.4	169.5	142.5

表2. 接種前抗体価別の GMFR の推移

GMFR	post1-pre	95%信頼区間		post2-pre	95%信頼区間	
		下限	上限		下限	上限
全体	11.552	9.255716	14.41651	5.897	4.797997	7.247863
1<10	13.991	10.58084	18.5012	5.916	4.587647	7.627988
1:10	14.341	8.479886	24.25437	8.925	4.788506	16.63566
1:20	9.752	6.006756	15.83252	6.563	4.042314	10.65467
>1:40	3.364	2.19872	5.145529	2.828	1.899066	4.212598

表3. 接種前抗体価別の SCR の推移

		分子	分母	割合	95%信頼区間	
					下限	上限
				(%)	(%)	(%)
全体	Post1	79	100	79.0	69.7	86.5
	Post2	57	100	57.0	46.7	66.9
1<10	Post1	47	62	75.8	63.3	85.8
	Post2	31	62	50.0	37.0	63.0
1:10	Post1	18	19	94.7	74.0	99.9
	Post2	14	19	73.7	48.8	90.9
1:20	Post1	7	7	100.0	59.0	100.0
	Post2	7	7	100.0	59.0	100.0
>1:40	Post1	7	12	58.3	27.7	84.8
	Post2	5	12	41.7	15.2	72.3

表 4. 接種前抗体価別の SPR の推移

		分子	分母	割合	95%信頼区間	
					下限	上限
				(%)	(%)	(%)
全体	Post1	84	100	84	75.3	90.6
	Post2	64	100	64	53.8	73.4
1<10	Post1	47	62	75.8	63.3	85.8
	Post2	31	62	50	37	63
1:10	Post1	18	19	94.7	74	99.9
	Post2	14	19	73.7	48.8	90.9
1:20	Post1	7	7	100	59	100
	Post2	7	7	100	59	100
>1:40	Post1	12	12	100	73.5	100
	Post2	12	12	100	73.5	100

## 重症心身障害児・者における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性（2009/10シーズン）

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

共同研究者：前田 一洋（財団法人 阪大微生物研究会 サーベイランスセンター）

### 研究要旨

重症心身障害児・者（以下、障害者と略）は、健常者に比べて季節性インフルエンザワクチンによる免疫原性が低下していることが示唆されているが、新型インフルエンザワクチンについての報告はなく、2回接種によって追加免疫が得られるかについても明らかでない。我々は北海道の入所施設において、障害者とその施設に勤務する保健医療従事者（以下、職員と略）における新型インフルエンザワクチンによる免疫原性について調査した（2009/10シーズン、前向き cohort study）。代諾の得られた成人104人（男性57人、女性47人、平均年齢40.2歳）、職員179人（男性58人、女性121人、平均年齢40.6歳）について新型インフルエンザワクチン0.5mlを障害者は3週間あけて2回、職員は1回、それぞれ皮下接種し、接種前（S0）、接種後（1回接種3週間後（S1）、2回接種後4週間後（S2））、シーズン終了後（S3）の血清を採取し凍結保存後、一括してHI抗体価を測定した。幾何平均抗体価（GMT）、上昇倍率、seroprotection rate（S0、S1、S2 $\geq$ 1：40の割合SPR）、seroconversion rate（S1/S0、S2/S0 $\geq$ 4、またはS0<1:10かつS1、S2 $\geq$ 1：40の割合SCR）、接種後の副反応の出現割合について検討した。S1のGMTは障害者は職員に比べて低く、2回接種でも改善はみられなかった。障害者では年齢が若いほどS1のGMTおよび、S1、S2の上昇倍率が有意に高かったが、職員にはそのような傾向はみられなかった。両群とも接種前の抗体価が高いほど接種後のGMTは有意に高く、上昇倍率は有意に低かった。SPRはいずれの時期においても障害者のほうが低かった。両群ともにS1のSPRは年齢が若いほど、接種前の抗体価が高いほど高かった。障害者のSCRはS1、S2ともに職員のS1よりも低かった。障害者ではSCRも年齢が若いほど高い傾向が見られた。副反応は職員の方が多かったが、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。

### A. 研究目的

重症心身障害児・者はインフルエンザによる重篤な合併症を起こしやすく、インフルエンザに対してハイリスクと考えられるが、障害自体や長期の投薬などの影響でワクチンによる免疫原性が十分でない可能性がある。重症心身障害児・者は健常成人と比較すると免疫原性が低下していること、2回接種しても追加免疫は得られないことが報告されている<sup>1,2)</sup>。一方、重症心身障害児・者における免疫原性は、性、年齢、重症度などの影響は明らかになっていない。我々は、これまでに重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンによる免疫原性とそれを修飾する因子を検討するために、2006/07、2007/08、2008/09

インフルエンザシーズンに重症心身障害児・者の入所施設において前向きコーホート研究を実施し、重症心身障害児・者においてもインフルエンザワクチン接種によりHI抗体価の上昇が見られたが、職員に比べるとその割合は有意に低く、免疫原性が低下していることを報告してきた。

2009/10シーズンは新型インフルエンザワクチンの接種が開始されたが、重症心身障害児・者における免疫原性や、2回接種により追加免疫が得られるかについての検討は十分なされていない。そこで、新型インフルエンザワクチンによる免疫原性について、重症心身障害児・者および保健医療施設従事者について調査し、比較することで免疫原性の修飾因子を

検討することを目的に前向き調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2009/2010シーズンに、保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の代諾を得たM病院に入所中の重症心身障害児・者、および説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意の得られた職員について、新型インフルエンザワクチン(障害者は阪大微研HPO1A、職員は化血研SL02B) 0.5mlを障害者は3週間あけて2回、職員は1回、それぞれ主治医が皮下接種した。接種前(S0)、接種後(1回接種3週間後(S1)、2回接種後4週間後(S2))、およびシーズン終了後(S3)に採血し、採血後はできるだけ速やかに血清を分離し、-40℃以下にて調査施設で保存し、シーズン終了後にすべての検体をまとめてHI抗体価測定を行った。調査期間中は、発熱他、インフルエンザ関連疾患の追跡調査を実施した。

### 2. 解析

HI抗体価が10未満の検査結果は5と置き換えて幾何平均抗体価(GMT)を算出し、S0に対するS1、S2の上昇倍率を求めWilcoxon Signed Rank Testにより比較した。さらに、S0、S1、S2、S3において対象者の性、年齢階級、接種前抗体価、基礎疾患の有無ごとにもGMTを算出し、Wilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank testにより比較した。HI抗体価 $\geq 1:40$ の割合(seroprotection rate: SPR)、接種後のHI抗体価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇を示した者、または接種前のHI抗体価 $< 1:10$ で接種後にHI抗体価 $\geq 1:40$ となった者の割合seroconversion rate (SCR)、接種後の副反応の出現割合について求め、同様に対象者の特性に関して $\chi^2$ test、Fisher's exact test、Mantel-extension methodにて検討した。

(倫理的配慮)

本研究では、保健医療施設従事者については本人の同意を得るが、重症心身障害児・者本人からは有効な同意を得るのは難しいため、保護者(身元引受人)からの代諾が得られる場合のみを対象とした。本人の人権が損なわれることが無いよう特に注意を払い、採血時に協力を拒否する者は、対象から除くこととした。代諾が得られない場合や本人が拒否する場合も、本人が不利益になるようなことはないよう配慮した。

個人名は一切公表せず、また抗体ほかの検査結果と調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。血液試料は施錠されたフリーザーに、同意書・調査票は施錠されたキャビネットに保管した。個人識別情報(氏名、住所)は同意文書のみに記載し、血液保管容器、調査票および検査結果はすべてコード化した識別番号で取り扱うようにした。研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

## C. 結果

重症心身障害児者104人、保健医療施設従事者179人のうち、調査期間中にインフルエンザ様症状を呈したものはいなかったが、障害者のうち1人はS3がS2に比べて4倍以上上昇していたため不顕性感染が疑われた。そのため、S3の測定結果を使った解析からは除外した。

GMTはS0、S1、S3いずれも障害者は職員に比べて低く、2回接種でも改善はみられなかった。GMTの上昇倍率も障害者は職員に比べて低かった。障害者では年齢が若いほどS1のGMTおよび、S1、S2の上昇倍率が有意に高かったが、職員にはそのような傾向はみられなかった。両群とも接種前の抗体価が高いほど接種後のGMTおよび上昇倍率が有意に高かった。

ワクチン接種前の抗体保有率は障害者5%、職員9%と障害者の方が低かった。障害者のSPRは、S1で56%(95%CI:46-65)、S2で58%(95%CI:48-67)と、職員のS1のSPRの80%(95%CI:74-86)よりも低かった。両群ともにS1のSPRは年齢が若いほど、接種前の抗体価が高いほど高かった。

ワクチン接種後のSCRは、障害者ではS1で48%(95%CI:38-58)、S2で49%(95%CI:39-59)と職員のS1のSCRの74%(95%CI:67-80)より低かった。障害者ではSCRも年齢が若いほど高い傾向が見られた。

副反応は職員の方が多かったが、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。

## D. 考察

何らかの神経・筋症状を呈する基礎疾患を有するものでは呼吸障害をきたしたり、気道分泌物を喀出できなくなる恐れや、嚥下性肺炎を起こす可能性があることから、合併症のリスクが高いということで、予防接種諮問委員会によるインフルエンザワクチン



接種の勧告が出されており<sup>3,4)</sup>、重症心身障害児・者もこれにあてはまると考えられる。一般に健常成人に比べて高齢者やハイリスク者では季節性ワクチン接種後に防御レベルを達成できるものの割合が低いことが報告されている<sup>5)</sup>。今回の調査において、障害者は新型インフルエンザワクチン接種後にHI価は有意に上昇するが、職員に比べワクチン接種後に防御レベルを有する者の割合は有意に低かった。職員のSPRは80% (95%信頼区間(CI):74-86%)でEMEA基準、FDA基準ともに満たしており、十分な免疫原性が得られていた。一方、障害者のSPRは1回接種後56% (95%CI:46-65)、2回接種でも58% (95%CI:48-67)と、いずれもEMEA基準(SCR>40%、GMT上昇倍率>2.5、SPR>70%のいずれか1つ以上を満たす)は満たすが、FDA基準(SCRの95%CI<sub>low</sub>≥40%、SPRの95%CI<sub>low</sub>≥70%)は満たしておらず、免疫原性が低下している事が示唆された。

障害者のワクチン接種後の免疫応答および、シーズン終了後の抗体保有に影響を及ぼす要因は、職員と同様、接種前の抗体価であった。接種前抗体価が高いほどGMTおよびSPRが高かった。接種前抗体価の存在は、新型インフルエンザと抗原が類似したウイルスへの過去の感染を反映すると考えられ、接種前抗体価の存在する対象者では、ワクチン接種後の免疫応答はブースター効果を示したためGMTが高かったものと推測された。また、接種前抗体価を有する割合は、障害者で5%、職員で9%と、先行研究で報告されている値であるオーストリアの22.3-26.8%<sup>6)</sup>、アメリカの20-31%<sup>7)</sup>、ドイツの12.5-13.1%<sup>8)</sup>よりも低く、イギリスの2-14%<sup>9)</sup>と同程度であった。これは、今回の調査地区では接種前に流行が見られなかったためと推測された。接種前抗体価の存在しなかった対象者の免疫応答は純粋にワクチンによるものと考えられ、障害者は職員に比べて低下していた。

一方、SCRは両群ともに接種前抗体価との関連はみられなかった。これは季節性インフルエンザワクチンでは、接種前抗体価が高いほどSCRは低いという報告に反した結果であった。

対象者の特性と免疫誘導について検討したが、障害者では障害の程度や喘息治療の有無は明らかな関連はみられなかった。

副反応は職員の方が多かったが、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。

## E. 結論

重症心身障害者施設において新型インフルエンザワクチンによる免疫原性について調査した。障害者、職員ともにワクチン接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。接種後の幾何平均抗体価、抗体保有率、抗体陽転率は、障害者は職員に比べていずれも低く、2回接種でも改善はみられなかった。障害者は免疫応答が低下していることが示唆されたが、影響を及ぼしている要因については明らかにできなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hara M, Tanaka K, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized elderly in Japan. *Vaccine* 28, 5564-68, 2010.

### 2. 学会発表

- 1) Hara M, Tanaka K, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized elderly in Japan. *Options for the control of Influenza 7*. Abstract Book, 208, 2010.

## 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

## 参考文献

- 1) Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24(19): 4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25(23): 4521-4.
- 3) Fiore a E, Uyeki T M, Broder K, et al. Prevention and

control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*; 59(RR-8): 1-62.

- 4) Fiore a E, Shay D K, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR-6): 1-54.
- 5) Hara M, Tanaka K, Hirota Y. Immune response to influenza vaccine in healthy adults and the elderly: association with nutritional status. *Vaccine* 2005; 23(12): 1457-63.
- 6) Greenberg M E, Lai M H, Hartel G F, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2405-13.
- 7) Plennevaux E, Sheldon E, Blatter M, Reeves-Hoche M K, Denis M. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1 in USA: a preliminary report of two randomised controlled phase 2 trials. *Lancet*; 375(9708): 41-8.
- 8) Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster J M. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine*; 28(7): 1740-5.
- 9) Clark T W, Pareek M, Hoschler K, et al. Trial of 2009 influenza A (H1N1) monovalent MF59-adjuvanted vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2424-35.

表. 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)<sup>1</sup> 重症心身障害者

カテゴリー	N	幾何平均抗体価				上昇倍数		
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) <sup>2</sup>	2回接種後 (S2) <sup>2</sup>	シーズン後(S3) <sup>2,3</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>	S2/S0 <sup>2</sup>	S3/S2 <sup>2,3</sup>
【全サンプル】	104	7	38	41	22	5.3 (P<0.0001)	5.6 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
【性別】								
男性	57	7	37	38	21	5.2 (P<0.0001)	5.4 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
女性	47	7	41	44	24	5.5 (P<0.0001)	6.0 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
		(P=0.8957)	(P=0.6661)	(P=0.4678)	(P=0.6620)	(P=0.7644)	(P=0.9018)	(P=0.6834)
【年齢(歳)】								
<30	25	6	61	56	30	9.4 (P<0.0001)	8.7 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
30-39	26	7	48	45	19	6.6 (P<0.0001)	6.1 (P<0.0001)	0.4 (P<0.0001)
40-49	25	9	26	36	21	2.9 (P<0.0001)	3.9 (P<0.0001)	0.6 (P<0.0001)
50+	28	6	29	31	19	4.5 (P<0.0001)	4.9 (P<0.0001)	0.6 (P<0.0001)
		(P=0.1195)	(P=0.0407)	(P=0.2243)	(P=0.5535)	(P=0.0020)	(P=0.0207)	(P=0.3323)
【接種前抗体価】								
<1:10	74	5	31	33	17	6.2 (P<0.0001)	6.5 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
1:10-1:20	25	13	56	59	32	4.2 (P<0.0001)	4.5 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
≥1:40	5	80	139	160	106	1.7 (P=0.0625)	2.0 (P=0.0625)	0.7 (P=0.0625)
		(P<0.0001)	(P=0.0059)	(P=0.0007)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.0580)
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】								
喘息 あり	10	7	28	28	17	4.3 (P=0.0020)	4.3 (P=0.0020)	0.6 (P=0.0039)
なし	94	7	40	42	22	5.5 (P<0.0001)	5.8 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
		(P=0.9614)	(P=0.4133)	(P=0.2513)	(P=0.4623)	(P=0.5154)	(P=0.3736)	(P=0.5324)
狭義の重症児・者	51	7	30	35	19	4.4 (P<0.0001)	5.1 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
その他	53	7	48	46	25	6.4 (P<0.0001)	6.2 (P<0.0001)	0.5 (P<0.0001)
		(P=0.9480)	(P=0.0805)	(P=0.2499)	(P=0.2651)	(P=0.1323)	(P=0.2378)	(P=0.6588)

- 1 カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test, カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test
- 2 インフルエンザ罹患者はいなかった
- 3 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1人を除外

表. 新型インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価≥1:40) 重症心身障害者

変数	N	接種前				1回目接種後 <sup>1</sup>				2回目接種後 <sup>1</sup>				シーズン後 <sup>1,2</sup>			
		n	( % )	95%CI	n	( % )	95%CI	n	( % )	95%CI	n	( % )	95%CI	n	( % )	95%CI	
【全サンプル】	104	5	( 5 : 1-9 )		58	( 56 : 46-65 )		60	( 58 : 48-67 )		34	( 33 : 24-42 )					
【性別】																	
男性	57	2	( 4 : 0-8 )		31	( 54 : 41-67 )		31	( 54 : 41-67 )		19	( 34 : 67-83 )					
女性	47	3	( 6 : 0-13 )		27	( 57 : 43-72 )		29	( 62 : 48-76 )		15	( 32 : 19-45 )					
		(P=0.4953)		(P=0.7544)		(P=0.4523)		(P=0.8286)									
【年齢(歳)】																	
<30	25	1	( 4 : 0-12 )		16	( 64 : 45-83 )		16	( 64 : 47-84 )		11	( 44 : 25-63 )					
30-39	26	1	( 4 : 0-11 )		19	( 73 : 56-90 )		17	( 65 : 79-97 )		7	( 27 : 10-44 )					
40-49	25	2	( 8 : 0-19 )		11	( 44 : 25-63 )		14	( 56 : 37-75 )		9	( 36 : 17-55 )					
50+	28	1	( 4 : 0-10 )		12	( 43 : 25-61 )		13	( 46 : 28-65 )		7	( 26 : 10-42 )					
		(Trend P=0.9008)		(Trend P=0.0328)		(Trend P=0.1450)		(Trend P=0.2790)									
【接種前抗体価】																	
<1:10	74	0	( 0 : 0 )		36	( 49 : 33-60 )		35	( 47 : 36-59 )		18	( 25 : 15-35 )					
1:10-1:20	25	0	( 0 : 0 )		17	( 68 : 50-87 )		20	( 80 : 63-96 )		11	( 44 : 25-63 )					
≥1:40	5	5	( 100 : 100 )		5	( 100 : 100 )		5	( 100 : 100 )		5	( 100 : 100 )					
		(Trend P<0.0001)		(Trend P=0.0093)		(Trend P=0.0006)		(Trend P=0.0005)									
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】																	
喘息 あり	10	0	( 0 : 0 )		5	( 50 : 20-81 )		4	( 40 : 10-70 )		2	( 22 : 0-49 )					
なし	94	5	( 5 : 1-10 )		53	( 56 : 46-66 )		56	( 60 : 50-70 )		32	( 34 : 24-44 )					
		NA		(P=0.6992)		(P=0.2336)		(P=0.4713)									
狭義の重症児・者	51	1	( 2 : 0-6 )		27	( 53 : 39-67 )		27	( 53 : 39-67 )		15	( 30 : 17-43 )					
その他	53	4	( 8 : 0-15 )		31	( 58 : 45-72 )		33	( 62 : 49-75 )		19	( 36 : 23-49 )					
		(P=0.1831)		(n=0.5689)		(P=0.3360)		(P=0.5281)									

- 1 インフルエンザ罹患者を除外。
- 2 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1人を除外。

表. 新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準) 重症心身障害者

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】	104	50 ( 48 )	38-58	104	51 ( 49 )	39-59
【性別】						
男性	57	27 ( 47 )	34-60	57	27 ( 47 )	34-60
女性	47	23 ( 49 )	35-63	47	24 ( 51 )	37-65
		(P=0.8735)			(P=0.7075)	
【年齢(歳)】						
<30	25	15 ( 60 )	41-79	25	16 ( 64 )	45-83
30-39	26	15 ( 58 )	39-77	26	13 ( 50 )	31-69
40-49	25	9 ( 36 )	17-55	25	11 ( 44 )	25-63
50+	28	11 ( 39 )	21-57	28	11 ( 39 )	21-57
		(Trend P=0.0581)			(Trend P=0.0697)	
【接種前抗体価】						
<1:10	74	36 ( 49 )	37-60	74	35 ( 47 )	36-59
1:10-1:20	25	13 ( 52 )	34-72	25	15 ( 60 )	41-79
≥1:40	5	1 ( 20 )	0-55	5	1 ( 20 )	0-55
		(Trend P=0.5278)			(Trend P=0.9550)	
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】						
喘息あり	10	4 ( 40 )	10-70	10	3 ( 30 )	2-58
なし	94	46 ( 49 )	39-59	94	48 ( 51 )	40-61
		(P=0.5908)			(P=0.2052)	
義の重症児・者	51	23 ( 45 )	31-59	51	22 ( 43 )	30-57
その他	53	27 ( 51 )	38-74	53	29 ( 55 )	43-68
		(P=0.5509)			(P=0.2376)	

表. 新型インフルエンザワクチンの副反応 重症心身障害者

	1回目(N=104)	2回目(N=104)	いずれもあり(N=104)	P value
	n (%)	n (%)	n (%)	
【眼呼吸器症候群症状】 <sup>1</sup>	2 ( 2 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
結膜充血	2 ( 2 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
顔面腫脹	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
呼吸器症状*	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
咳嗽	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
喘鳴	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
胸部拘扼感	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
呼吸困難	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
嚥下困難	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
嘔声	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
咽頭痛	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
【全身反応】 <sup>2</sup>	10 ( 10 )	11 ( 11 )	( 0 )	NA
発熱**	10 ( 10 )	11 ( 11 )	( 0 )	NA
全身倦怠感	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
筋肉・関節痛	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
頭痛	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
発疹	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
【局所反応】 <sup>2</sup>	3 ( 3 )	9 ( 9 )	( 0 )	NA
発赤	3 ( 3 )	9 ( 9 )	( 0 )	NA
腫脹	0 ( 0 )	1 ( 1 )	( 0 )	NA
硬結	0 ( 0 )	1 ( 1 )	( 0 )	NA
掻痒	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
疼痛	0 ( 0 )	0 ( 0 )	( 0 )	NA
【医療機関受診】 <sup>2</sup>				
上記症状による医療機関受診	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	NA

NA: not applicable

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

3 McNemar test