

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)¹
重症心身障害施設の職員

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) ²	シーズン後(S3) ^{2,3}	S1/S0 ²	
【全サンプル】	179	9	68	27	7.3	(P<0.0001)
【性別】						
男性	58	10	74	33	7.2	(P<0.0001)
女性	121	9	65	24	7.4	(P<0.0001)
		(P=0.2574)	(P=0.4786)	(P=0.1464)	(P=0.4084)	
【年齢(歳)】						
<30	27	11	93	30	8.9	(P<0.0001)
30-39	65	9	69	27	7.3	(P<0.0001)
40-49	44	9	67	27	7.5	(P<0.0001)
50+	43	9	54	23	6.4	(P<0.0001)
		(P=0.7668)	(P=0.1125)	(P=0.3177)	(P=0.8948)	
【接種前抗体価】						
<1:10	87	5	44	15	8.9	(P<0.0001)
1:10-1:20	76	13	88	40	6.7	(P<0.0001)
≥1:40	16	46	190	99	4.2	(P<0.0001)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	

- 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はいなかった

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

変数	N	接種前			1回目接種後 ¹		シーズン後 ^{1,2}	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	
【全サンプル】	179	16 (9 : 5-13)	143 (80 : 74-86)	86 (48 : 41-55)				
【性別】								
男性	58	9 (16 : 6-25)	48 (83 : 73-92)	32 (55 : 42-68)				
女性	121	7 (6 : 2-10)	95 (79 : 71-86)	54 (45 : 36-53)				
		(P=0.0327)	(P=0.5071)	(P=0.1863)				
【年齢(歳)】								
<30	27	4 (15 : 1-28)	25 (93 : 83-100)	18 (67 : 49-84)				
30-39	65	7 (11 : 3-18)	56 (86 : 78-95)	33 (51 : 39-63)				
40-49	44	3 (7 : 0-14)	33 (75 : 62-88)	22 (50 : 35-65)				
50+	43	2 (5 : 0-10)	29 (67 : 63-81)	13 (30 : 17-44)				
		(Trend P=0.1095)	(Trend P=0.0028)	(Trend P=0.0041)				
【接種前抗体価】								
<1:10	87	0 (0 : 0)	59 (68 : 58-78)	20 (23 : 14-32)				
1:10-1:20	76	0 (0 : 0)	68 (89 : 83-96)	50 (66 : 55-76)				
≥1:40	16	16 (100 : 100)	16 (100 : 100)	16 (100 : 100)				
		(Trend P<0.0001)	(Trend P<0.0001)	(Trend P<0.0001)				

- 1 インフルエンザ罹患者はいなかった
 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者はいなかった
 χ^2 test, Matel-extension method

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

変数	N	1回目接種後	
		n (%)	95%CI
【全サンプル】	179	132 (74)	67-80
【性別】			
男性	58	44 (76)	65-87
女性	121	88 (73)	65-79
		(P=0.6555)	
【年齢(歳)】			
<30	27	22 (81)	67-94
30-39	65	50 (77)	67-83
40-49	44	32 (73)	60-86
50+	43	28 (65)	51-79
		(Trend P=0.0960)	
【接種前抗体価】			
<1:10	87	59 (68)	58-78
1:10-1:20	76	65 (86)	78-93
≥1:40	16	8 (50)	25-74
		(Trend P=0.7221)	

インフルエンザ罹患者を除外

表. 新型インフルエンザワクチンの副反応
重症心身障害施設の職員

	1回目(N=179)
	n (%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	11 (6)
結膜充血	4 (2)
顔面腫脹	2 (1)
呼吸器症状	8 (4)
咳嗽	3 (2)
喘鳴	1 (1)
胸部拘扼感	1 (1)
呼吸困難	2 (1)
嚔下困難	2 (1)
嘔声	1 (1)
咽頭痛	9 (5)
【全身反応】 ²	46 (26)
発熱**	3 (2)
全身倦怠感	25 (14)
筋肉・関節痛	15 (8)
頭痛	18 (10)
発疹	8 (4)
【局所反応】 ²	120 (67)
発赤	82 (46)
腫脹	73 (41)
硬結	53 (30)
掻痒	30 (17)
疼痛	41 (23)
【医療機関受診】 ²	
上記症状による医療機関受診	2 (1)

NA: not applicable

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

老人保健施設入所高齢者および保健医療従事者における 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

高齢者は、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が、新型インフルエンザワクチンについての検討は十分ではない。我々は佐賀市内の老人保健施設において、高齢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）。同意の得られた高齢者100人（男性14人、女性86人、平均年齢85.4歳）、職員60人（男性37人、女性23人、平均年齢36.2歳）について新型インフルエンザワクチン0.5mlを1回皮下接種し、接種前（S0）、接種3週間後（S1）、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（SPR）、seroconversion rate（SCR）について検討した。GMTはいずれの時期においても高齢者の方が職員よりも高かった。また、高齢者では年齢階級が高いほどいずれの時期のGMTも有意に高かったが、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。ワクチン接種後のSPRは職員は82%（95%信頼区間（CI）：72-91%）、高齢者は94%（95%CI:72-91）でEMEA基準、FDA基準ともに満たしており、両群とも十分な免疫原性が得られていた。また、SPRはいずれの時期においても高齢者の方が高く、高齢者では年齢が高いほどSPRが高かった。両群とも接種前抗体価が高いほどSPRは高かった。SCRは職員と高齢者では同程度であった。高齢者は接種前抗体保有率が高かったため、新型インフルエンザワクチン接種後の免疫応答が職員より高かったと考えられた。

A. 研究目的

高齢者は季節性インフルエンザワクチン接種による免疫応答は健康成人比べて低下しており¹⁾、接種後抗体価の減少も早いと報告されている。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、高齢者は新型インフルエンザワクチンに対する交差反応性中和抗体を持つことが報告されている^{2,3)}、新型インフルエンザワクチン接種後の抗体応答が季節性インフルエンザワクチンと異なる可能性があるが、高齢者における免疫原性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、高齢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、説明文書用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意を得た介護老人保健施設に入所中の高齢者、および職員について、新型インフルエンザワクチン（阪大微研HP01A）0.5mlを1回、それぞれ主治医が皮下接種した。接種前（S0）、接種3週間後（S1）、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、-20℃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の上昇倍率を求めWilcoxon Signed Rank Testにより比較した。さらに、S0、S1、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 χ^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、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。同意が得られない場合も、本人が不利益になるようなことがないように配慮した。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

高齢者100人のうち、接種後に退所または入院した者がいたため、S1は96人、S3は89人から採血した。なお、採血できなかったものの中にワクチン接種が原因とみられる疾患や障害はなかった。保健医療施設従事者60人のうち、2人が退職や休職などの理由によりS3の採血できなかった。両群ともに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、職員のうち1人はS3がS1に比べて4倍以上上昇しており不顕性感染が疑われたため、S3の測定結果を使った解析からは除外した。

GMTはいずれの時期においても高齢者の方が職員よりも高かった。また、高齢者では年齢階級が高いほどいずれの時期のGMTも有意に高かったが、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高齢者の方が高かった。また、高齢者では年齢が高いほどいずれの時期もSPRが高かった。両群とも接種前抗体価が高いほどSPRは高かった。

SCRは高齢者、職員ともに50%で同程度であった。SCRは年齢や接種前の抗体価による影響はなかった。

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。

D. 考察

高齢者はインフルエンザによる合併症、入院、死亡のリスクが高いことから、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いる⁴⁾。一般に健康成人に比べて高齢者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^{1,4)}。一方、高齢者は新型インフルエンザワクチンに対する交差反応性中和抗体を持つことが報告されている^{2,3)}。今回の調査において、高齢者は新型インフルエンザワクチン接種前に交差反応性抗体を有していたため、ブースター効果によってワクチン接種後のHI価上昇や防御レベルを有する者の割合が、職員より高かったと考えられた。1回接種後のSPRは職員は82%(95%信頼区間(CI):72-91%)、高齢者は94%(95%CI:72-91%)で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)、FDA基準(SCRの95%CI_{low} $\geq 40\%$ 、SPRの95%CI_{low} $\geq 70\%$)ともに満たしており、両群とも十分な免疫原性が得られていた。さらに、高齢者ではシーズン終了後(接種から5か月後)もなおSPR89%(95%CI:82-95%)と基準を満たす値を保っていた。

職員と高齢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、職員において接種前抗体保有率は32%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%⁵⁾、アメリカの20-31%⁶⁾、

ドイツの12.5-13.1%⁷⁾よりも高かった。これは、今回の調査地区では調査開始時にすでに接種期を迎えていたために不顕性感染していたものがいたことが推測された。また、高齢者の接種前抗体保有率は62%であり、これは、先行研究の60歳以上の高齢者の33%より高かった。先行研究によると1918年前後に生まれた人で交差反応性抗体を有する割合が高いことが報告されているが、本研究の高齢者では、交差反応性抗体の存在に加えて高齢者においても不顕性感染があったことも推測された。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、高齢者は40% (0-83%)で、職員の55% (25-84%)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ところ、高齢者では慢性心不全がある者でGMTが高かったが、年齢による交絡が考えられた。

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。

E. 結論

介護老人保健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。高齢者、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ず安全に接種できた。接種後の幾何平均抗体価、抗体保有率、抗体陽転率は、高齢者は職員に比べていずれも高く、接種前抗体保有率が高かったことが影響していると考えられた。

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 VII. 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) 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.
- 2) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460(7258): 1021-5.
- 3) Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1945-52.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

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)¹ 老人保健施設入所高齢者

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) ²	シーズン後(S3) ³	S1/S0 ²	
【全サンプル】	100	36	121	68	3.3	(P<0.0001)
【性別】						
男性	14	28	60	46	2.1	(P=0.0005)
女性	86	38	133	72	3.5	(P<0.0001)
		(P=0.5055)	(P=0.0878)	(P=0.0677)	(P=0.0878)	
【年齢(歳)】						
<80	16	20	55	38	2.8	(P<0.0001)
80-84	24	27	90	52	3.3	(P<0.0001)
85-89	28	41	148	87	3.6	(P=0.0039)
90+	32	54	182	93	3.4	(P=0.0039)
		(P=0.0028)	(P<0.0001)	(P=0.0008)	(P=0.9067)	
【接種前抗体価】						
<1:10	5	5	23	24	4.6	(P=0.0625)
1:10-1:20	33	16	75	45	4.6	(P<0.0001)
≥1:40	62	65	175	89	2.7	(P<0.0001)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.0001)	(P<0.0001)	
【基礎疾患】						
慢性心不全						
あり	33	55	178	101	3.2	(P<0.0001)
なし	67	30	99	56	3.3	(P<0.0001)
		(P=0.0017)	(P=0.0010)	(P=0.0012)	(P=0.4738)	
心臓病						
あり	47	39	138	75	3.5	(P<0.0001)
なし	53	34	107	63	3.2	(P<0.0001)
		(P=0.2034)	(P=0.1577)	(P=0.3067)	(P=0.6375)	
脳梗塞後遺症						
あり	36	37	128	78	3.4	(P<0.0001)
なし	64	35	117	64	3.3	(P<0.0001)
		(P=0.4295)	(P=0.5024)	(P=0.3154)	(P=0.6583)	
糖尿病						
あり	12	30	143	71	4.8	(P=0.0005)
なし	88	37	118	68	3.2	(P<0.0001)
		(P=0.2044)	(P=0.5957)	(P=0.8656)	(P=0.1248)	

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 接種後の採血4人出来なかったため、接種後の値は96人

3 シーズン後採血できなかったのが11人ため、シーズン後の値は89人

表. 新型インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価 \geq 1:40) 老人保健施設入所高齢者

変数	N	接種前		1回目接種後 ¹		シーズン後 ^{1,2}	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	100	62 (62 : 52-72)	90 (94 : 72-91)	79 (89 : 82-95)			
【性別】							
男性	14	8 (57 : 31-83)	10 (83 : 62-100)	9 (90 : 71-100)			
女性	86	54 (63 : 53-73) (P=0.6864)	80 (95 : 91-100) (P=0.1619)	70 (89 : 82-96) (P=0.7167)			
【年齢(歳)】							
<80	16	6 (38 : 14-61)	13 (87 : 69-100)	9 (64 : 39-89)			
80-84	24	11 (46 : 26-66)	21 (91 : 80-100)	21 (91 : 80-100)			
85-89	28	19 (68 : 51-85)	24 (92 : 82-100)	21 (88 : 74-100)			
90+	32	26 (81 : 68-95) (Trend P=0.0006)	32 (100 : 100) (Trend P=0.0668)	28 (100 : 100) (Trend P=0.0032)			
【接種前抗体価】							
<1:10	5	0 (0 : 0)	2 (40 : 0-83)	2 (50 : 1-99)			
1:10-1:20	33	0 (0 : 0)	27 (90 : 79-100)	20 (74 : 58-91)			
\geq 1:40	62	62 (100 : 100) (Trend P<0.0001)	61 (100 : 100) (Trend P<0.0001)	57 (98 : 95-100) (Trend P<0.0001)			
【基礎疾患】							
慢性心不全							
あり	33	26 (79 : 65-93)	31 (94 : 25-84)	29 (97 : 90-100)			
なし	67	36 (54 : 42-66) (P=0.0152)	59 (94 : 66-94) (P=0.6765)	50 (85 : 76-94) (P=0.0865)			
心臓病							
あり	47	31 (66 : 52-79)	37 (88 : 81-92)	37 (79 : 78-98)			
なし	53	31 (58 : 45-72) (P=0.4426)	42 (89 : 66-94) (P=0.7005)	42 (100 : 81-92) (P=0.8502)			
脳梗塞後遺症							
あり	36	21 (58 : 42-74)	27 (90 : 79-100)	27 (90 : 79-100)			
なし	64	41 (64 : 52-76) (P=0.5710)	52 (88 : 80-96) (P=0.5486)	52 (88 : 80-96) (P=0.5486)			
糖尿病							
あり	12	7 (58 : 30-86)	12 (100 : 100)	12 (100 : 100)			
なし	88	55 (63 : 52-73) (P=0.5071)	78 (93 : 79-95) (P=0.4385)	67 (87 : 79-95) (P=0.2157)			

2 接種後の採血4人出来なかったため、接種後の値は96人

3 シーズン後採血できなかったのが11人ため、シーズン後の値は89人

χ^2 test, Fisher's exact test, Matel-extension method

表. 新型インフルエンザワクチンの
抗体陽転率(EMEA基準) 老人保健施設入所高齢者

変数	N	1回目接種後	
		n (%)	95%CI
【全サンプル】	96	48 (50)	40-60
【性別】			
男性	12	2 (17)	0-37
女性	84	46 (55)	44-64
		(P=0.0136)	
【年齢(歳)】			
<80	15	5 (33)	9-57
80-84	23	12 (52)	32-73
85-89	26	12 (46)	27-65
90+	32	19 (59)	42-76
		(Trend P=0.1556)	
【接種前抗体価】			
<1:10	5	2 (40)	0-83
1:10-1:20	30	21 (70)	54-86
≥1:40	61	25 (41)	29-53
		(Trend P=0.0849)	
【基礎疾患】			
慢性心不全			
あり	33	19 (58)	41-74
なし	63	29 (46)	34-58
		(P=0.2826)	
心臓病			
あり	46	25 (54)	40-69
なし	50	23 (46)	32-60
		(P=0.4138)	
脳梗塞後遺症			
あり	34	17 (50)	33-67
なし	62	31 (50)	38-62
		(P=1.0000)	
糖尿病			
あり	12	9 (75)	50-99
なし	84	39 (46)	46-57
		(P=0.0641)	

2 接種後の採血4人出来なかったため、接種後の値は96人

表. 新型インフルエンザワクチンの
副反応老人保健施設入所高齢者

	1回目 (N=100)
	n (%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	(0)
結膜充血	0 (0)
顔面腫脹	0 (0)
呼吸器症状	0 (0)
咳嗽	0 (0)
喘鳴	0 (0)
胸部拘扼感	0 (0)
呼吸困難	0 (0)
嚥下困難	0 (0)
嘔声	0 (0)
咽頭痛	0 (0)
【全身反応】 ²	1 (1)
発熱**	1 (1)
全身倦怠感	0 (0)
筋肉・関節痛	0 (0)
頭痛	0 (0)
発疹	0 (0)
【局所反応】 ²	0 (0)
発赤	0 (0)
腫脹	0 (0)
硬結	0 (0)
搔痒	0 (0)
疼痛	0 (0)
【医療機関受診】 ²	
上記症状による医療機関受診	0 (0)

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

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)¹ 老人保健施設の職員

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) ²	シーズン後(S3) ³	S1/S0 ²	
【全サンプル】	60	20	67	44	3.4	(P<0.0001)
【性別】						
男性	23	22	71	47	3.2	(P<0.0001)
女性	37	18	65	42	3.6	(P<0.0001)
		(P=0.4298)	(P=0.5643)	(P=0.4553)	(P=0.3133)	
【年齢(歳)】						
<30	15	21	73	57	3.5	(P<0.0001)
30-39	27	16	50	32	3.2	(P<0.0001)
40-49	9	27	118	63	4.3	(P=0.0039)
50+	9	23	80	47	3.4	(P=0.0039)
		(P=0.3160)	(P=0.1921)	(P=0.2676)	(P=0.9547)	
【接種前抗体価】						
<1:10	11	5	29	17	5.8	(P=0.0010)
1:10-1:20	30	16	59	36	3.7	(P<0.0001)
≥1:40	19	60	133	102	2.2	(P<0.0001)
		(P<0.0001)	(P=0.0003)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	

- 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が1人、シーズン後採血できなかったのが2人ため、シーズン後の値は57人

表. 新型インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価≥1:40) 老人保健施設の職員

変数	N	接種前		1回目接種後 ¹		シーズン後 ^{1,2}	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	60	19 (32 : 20-43)	49 (82 : 72-91)	35 (61 : 49-74)			
【性別】							
男性	23	7 (30 : 12-49)	19 (83 : 67-98)	15 (68 : 49-88)			
女性	37	12 (32 : 2-10)	30 (81 : 71-86)	20 (57 : 40-74)			
		(P=0.8715)	(P=0.8818)	(P=0.4046)			
【年齢(歳)】							
<30	15	6 (40 : 15-65)	13 (87 : 69-100)	9 (64 : 39-89)			
30-39	27	6 (22 : 7-38)	20 (74 : 58-91)	14 (56 : 37-75)			
40-49	9	4 (44 : 12-77)	9 (100 : 100)	7 (78 : 51-100)			
50+	9	3 (33 : 3-64)	7 (78 : 51-100)	5 (56 : 23-88)			
		(Trend P=0.9552)	(Trend P=0.9462)	(Trend P=0.9962)			
【接種前抗体価】							
<1:10	11	0 (0 : 0)	6 (55 : 25-84)	3 (30 : 2-58)			
1:10-1:20	30	0 (0 : 0)	24 (80 : 66-94)	16 (53 : 35-71)			
≥1:40	19	19 (100 : 100)	19 (100 : 100)	16 (94 : 83-100)			
		(Trend P<0.0001)	(Trend P=0.0021)	(Trend P=0.0005)			

- 1 インフルエンザ罹患者はいなかった
- 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者が1人、シーズン後採血できなかったのが2人
χ² test、Matel-extension method

表. 新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率(EMEA基準)
老人保健施設の職員

変数	N	1回目接種後	
		n (%)	95%CI
【全サンプル】	60	30 (50)	37-63
【性別】			
男性	23	12 (52)	32-73
女性	37	18 (49)	35-65
		(Trend P=0.7906)	
【年齢(歳)】			
<30	15	8 (53)	28-79
30-39	27	12 (44)	26-63
40-49	9	6 (67)	36-97
50+	9	4 (44)	12-77
		(Trend P=0.6672)	
【接種前抗体価】			
<1:10	11	6 (55)	25-84
1:10-1:20	30	17 (57)	39-74
≥1:40	19	7 (37)	15-59
		(Trend P=0.4952)	

インフルエンザ罹患者はいなかった

表. 新型インフルエンザワクチンの副反応
重症心身障害者施設の職員

	1回目(N=60)
	n (%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	(0)
結膜充血	1 (1)
顔面腫脹	1 (1)
呼吸器症状	1 (1)
咳嗽	0 (0)
喘鳴	0 (0)
胸部拘扼感	0 (0)
呼吸困難	0 (0)
嚥下困難	0 (0)
嘔声	0 (0)
咽頭痛	1 (1)
【全身反応】 ²	10 (6)
発熱**	1 (1)
全身倦怠感	7 (4)
筋肉・関節痛	3 (2)
頭痛	6 (3)
発疹	1 (1)
【局所反応】 ²	21 (12)
発赤	11 (6)
腫脹	13 (7)
硬結	7 (4)
掻痒	4 (2)
疼痛	4 (2)
【医療機関受診】 ²	
上記症状による医療機関受診	0 (0)

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

新型インフルエンザ（H1N1）に対する抗体保有状況に関する検討 （2002/2003シーズンおよび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

新型インフルエンザ(H1N1)に対する交差反応性抗体の保有率は地域や年齢によって異なることが報告されているが、出生年別の検討は十分でない。そこで、佐賀市内の老人保健施設で2002年10月および2009年11月に採取し-80℃で凍結保存しておいた血清を用いて新型インフルエンザに対するHI抗体価を測定した。2002年採取血清(312検体)では、H1N1に対するHI抗体の保有割合は、1918年前後の出生者で最も高く、出生年が遅くなるにつれ低くなる傾向が見られた。しかし、2002年の検体でも1970年以降の出生者の中にも高いHI抗体価を示す例も散見された。高齢者ではスペインかぜの既往、若年者ではスペインかぜの亜系ウイルスへの感染の既往のある者で新型インフルエンザに対する交差反応性抗体を有していたと考えられた。一方、2009年のパンデミック以降に採取した血清(160検体)では、高いHI抗体価を示す例は1918年前後の出生者で最も多かったが、遅い出生年にも多くみられた。H1N1に対するHI抗体の保有割合は、いずれの出生年においても2002年の検体よりも高くなっており、不顕性感染の可能性が示唆された。

A. 研究目的

新型インフルエンザ(H1N1)に対する交差反応性抗体の保有率は地域や年齢によって異なり、高齢者は新型インフルエンザワクチンに対する抗体保有割合が高いことが報告されている^{1,2)}。出生年別の抗体保有割合に関して、同一施設でパンデミック前後の異なる時期に採取した検体を用いて検討した報告はない。

B. 研究方法

1. 対象

2002/2003シーズンおよび2009/2010に、インフルエンザワクチンの免疫原性および有効性のための研究を実施した。説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意を得た介護老人保健施設に入所中の高齢者、および職員について接種前、接種3週間後、およびシーズン終了後に採血し、採血後はできるだけ速やかに血清を分離し、-80℃にて保存した。今回は、2002年10月および2009年11月のワクチン接種前に採取した検体をまとめてHI抗体価測定を行った。

(倫理的配慮)

本研究では、インフルエンザワクチンの免疫原性および有効性を検討するための研究に参加した対象者から採取した血清を用いた。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

2002年採取血清(312検体)では、1918年前後の出生者で新型インフルエンザに対するHI抗体価が高い者が多く1:40以上を示すものも多かった(図1)。しかし、1950年代以降の出生者の中にも1:40以上を示すものが散見された。新型インフルエンザに対する抗体検出状況を出生年代別に検討したところ、1:10以上を示すものの割合は出生年が遅くなるにつれ低くなる傾向が見られた(図2)。また、1:40以上の割合は1910年代で最も高かった。

2009年のパンデミック以降に採取した血清(160検体)でも、1918年前後の出生者で新型インフルエンザに対するHI抗体価が高い者が多く1:40以上を示すものも多く、1950年代以降の出生者の中にも1:40以上を

示すものが散見された(図3)。しかし、新型インフルエンザに対する抗体検出状況を出生年代別に検討したところ、1:10以上を示すものの割合は出生年との明らかな傾向はみられず、また、1:40以上の割合は1910年代生まれで最も高いが出生年代による傾向はみられなかった(図4)。また、いずれの出生年代においても1:40以上の割合、出生年代別の幾何平均値は2009年の検体で高かった(図5)。

D. 考察

高齢者は新型インフルエンザワクチンに対する交差反応性中和抗体を持つことが報告されている^{1,2)}。我々の研究でも1918年前後の出生者で特に高いHI価が多く、1:40以上の抗体保有割合が高かった。スペインかぜ感染の影響が考えられた。また1950年代以降の出生者の中にも高いHI価が散見され、スペインかぜの亜系ウイルスによる感染の既往が考えられた。我が国の先行研究では、パンデミック前の血清提供者の出生年代にばらつきがあったため、1920-1930年や1960年以降の状況については不明であった¹⁾。今回、各年代でのパンデミック前の検体を測定することで、交差反応性抗体の保有状況について出生年代別の詳細な検討ができた。

今回、パンデミック後の検体では若い年代にも抗体が検出され、1:40以上の抗体保有割合はいずれの年代でも2002年の血清より2009年の血清で高かった。これは、2009年11月はすでに調査地域でも流行期に入っており、不顕性感染が疑われた。

E. 結論

新型インフルエンザ(H1N1)に対する交差反応性抗体の保有率を出生年代ごとに検討した。パンデミック前の検体ではH1N1に対するHI抗体の保有割合は1918年前後の出生者で最も高く、出生年が遅くなるにつれ低くなる傾向が見られたが、若い年代の中にも高いHI抗体価を示す例も散見され高齢者ではスペインかぜの既往、若年者ではスペインかぜの亜系ウイルスへの感染の既往のある者で新型インフルエンザに対する交差反応性抗体を有していたと考えられた。一方、2009年のパンデミック以降に採取した血清はいずれの年代もHI抗体の保有割合が2002年より高く不顕性感染が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460(7258): 1021-5.
- 2) Hancock K, Veguilla V, Lu X, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; 361(20): 1945-52.

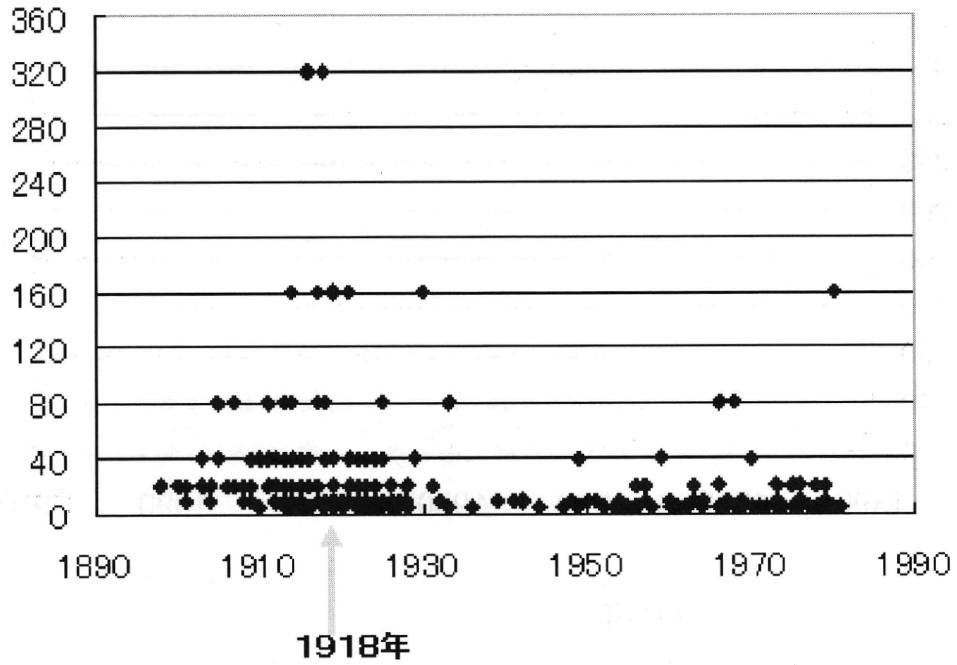


図1. 2002年10月採取血清 (n=312)

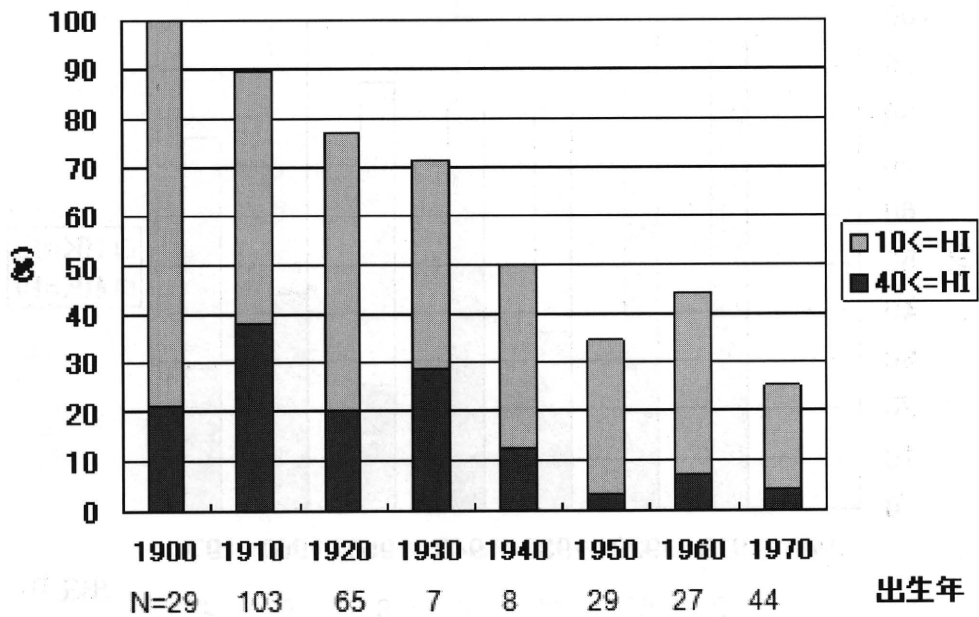


図2. 出生年代別 抗体を有する割合(2002年10月採取血清)

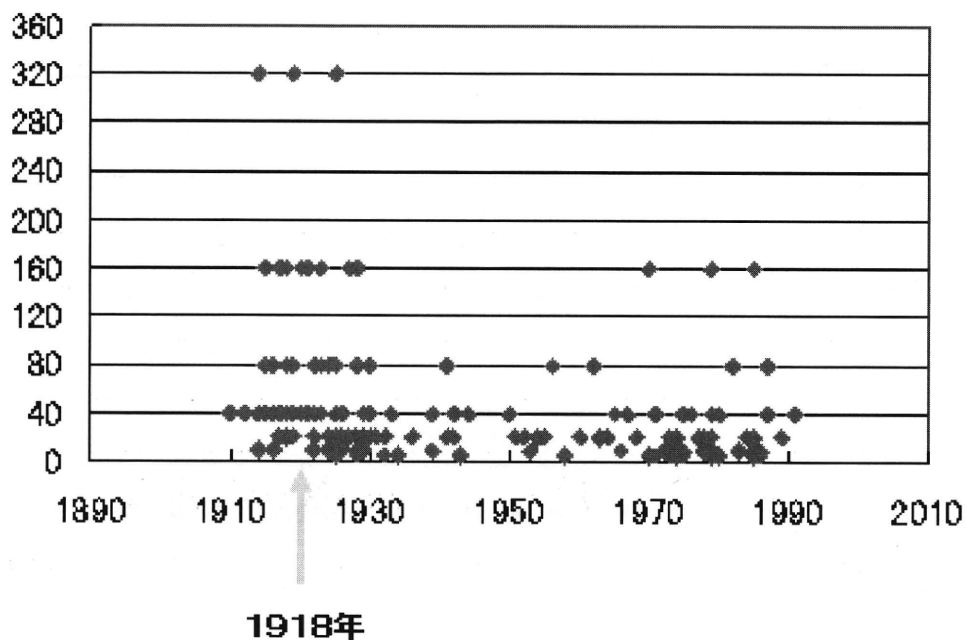


図3. 2009年11月採取血清 (n=160)

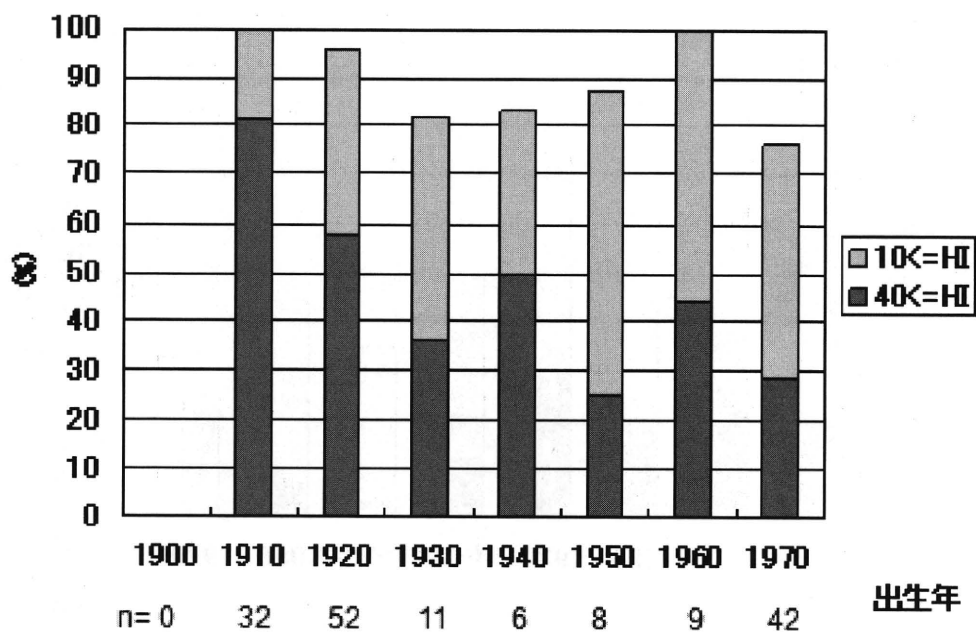


図4. 出生年代別 抗体を有する割合 (2009年11月採取血清)

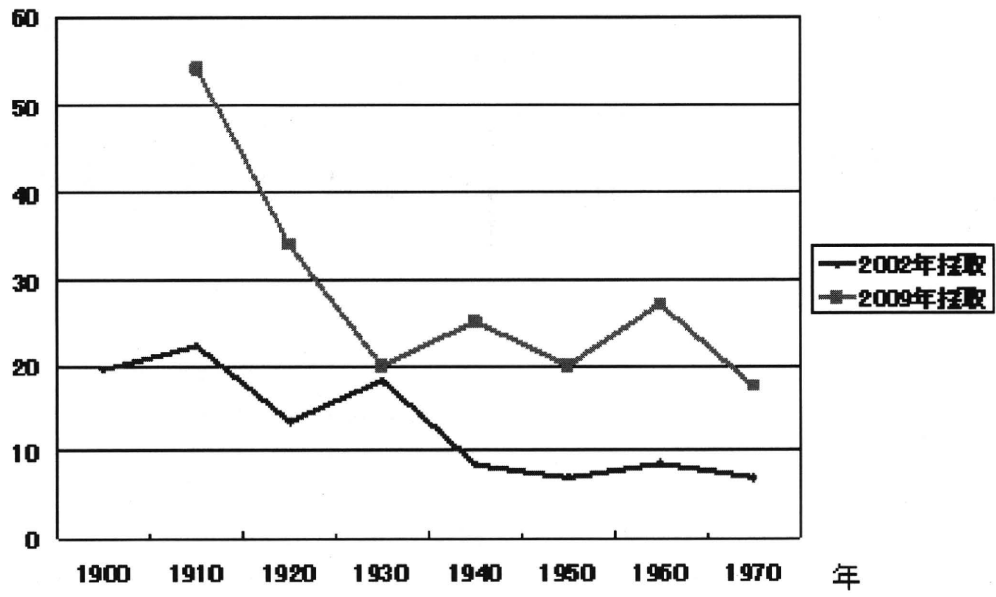


図5. 出生年代別HI抗体の幾何平均値

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザ HAワクチンの免疫原性の持続ならびに発症予防に関する検討

研究分担者：伊藤 澄信（国立病院機構本部総合研究センター臨床研究統括部長）
研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学教授）
共同研究者：井戸 正流（国立病院機構三重中央医療センター小児科医長）
共同研究者：堀部 敬三（国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター長）
共同研究者：島津 章（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長）
共同研究者：中村由紀夫（国立病院機構金沢医療センター臨床研究部長）
共同研究者：長谷川 彰（国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室室長）
共同研究者：井出 泰男（国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職）
共同研究者：志賀 朋恵（国立病院機構本部総合研究センター治験研究部治験推進室治験専門職）

研究要旨

「新型インフルエンザ国産ワクチンの免疫原性についての臨床試験（以下、成人治験）」、従来用量（15 μ g）皮下接種群と倍量（30 μ g）筋注群の2群（成人200名）を対象とした免疫原性（有効性）と安全性の医師主導治験（2回接種）、2009年10月19日からNHO病院医療従事者22,112名を対象とした安全性の研究（1回接種）でH1N1インフルエンザワクチンを接種した医療従事者は70%以上の者が接種後40倍以上の抗体価を獲得し、3月においても60%以上が抗体価を保有していた。

2009年9月ではH1N1インフルエンザの抗体保有者は8%であったが、2010年1月は27%であった。抗体価の推移でインフルエンザ様疾患を呈した23名（成人治験30 μ g接種者97名を含む395名）のうち2名がHI抗体価4倍以上の上昇を示した。逆に4倍以上の抗体価の上昇を示したのは6名に留まり、2009-2010シーズン後半のH1N1感染率が低かったと考えられた。ILI診断基準の感度は33.3%、特異度94.6%、陽性的中度は8.7%であり、ILIの発現率では今回はワクチンの有効性を評価するのは困難であった。

A. 研究目的

成人治験において15 μ g（承認用量）1回、2回の皮下接種における抗体陽転率（HI抗体価が40倍以上でかつ変化率が4倍以上）は73%、71%、40倍以上抗体保有率は78%、77%であったため、健康成人に対しては1回接種が行われている。ワクチンの持続性については季節性インフルエンザワクチンに関する過去のデータを引用し厚生労働省のホームページでは（問4）ワクチンの効果はどのくらい持続しますか？これまでの季節性インフルエンザワクチンでは、2回接種した成績によりますと、2回目の接種1～2週後に抗体が上昇し始め、1カ月後までにはピークに達し、3～4カ月後には徐々に低下傾向を示します。したがって、ワクチンの予防効果が期待できるのは接種後2

週から5カ月程度と考えられており、新型インフルエンザワクチンでも同程度と考えられます。

と記載されているが、新型インフルエンザワクチンの免疫原性の持続性については明らかではない。そのため、ワクチン接種前後で詳細な抗体価が測定されているH1N1成人治験の被験者（200名）に加え、H1N1安全性の調査に参加した被験者（対象22,112名の一部）、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を対象に、2010年3月の時点でのワクチン抗体価の持続性ならびにインフルエンザ様症状の有無を調査することによって、ワクチンの有効性を推察することを目的とする。

B. 研究方法

1. 調査対象者

1) 既存コホート

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験(以下、H1N1成人治験)参加者(2009年9月にKIB-H1N1接種した200名)。

2) 新規コホート I

新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの安全性の研究(以下H1N1安全性の研究)参加者(2009年10月に新型インフルエンザA(H1N1)ワクチン接種した国立病院機構職員22,112名)。

3) 新規コホート II

国立病院機構の職員で研究参加時点でA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)を接種していない職員(以下参考に示すH1N1成人治験、H1N1安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員)。

参考：

H1N1成人治験参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康成人志願者を対象とする。

H1N1安全性の研究参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない、実施医療機関等に勤務する職員(医療従事者)を対象とする。

【選択基準】(H1N1成人治験、安全性の研究共通)

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守事項を守り、本研究治験計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

参考：

H1N1成人治験参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない日本人健康成人志願者を対象とする。

H1N1安全性の研究参加基準

以下の選択基準をすべて満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない、実施医療機関等に勤務する職員(医療従事者)を対象とする。

【選択基準】(H1N1成人治験、安全性の研究共通)

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上日本人健康成人
- 2) 文書による同意が得られ、臨床研究参加中の遵守

事項を守り、本研究治験計画書に定められた診察を受け、症状などの申告ができる者

【除外基準】

- 1) 明らかに新型インフルエンザA(H1N1)の既往のある者(被験者からの聴取による)
- 2) 新型インフルエンザA(H1N1)に対応したワクチンの接種歴のある者(被験者からの聴取による)
- 3) 食物や医薬品等によって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 4) 重篤な心臓・血管系、血液系、呼吸器系、肝臓、腎臓、消化器系、神経精神疾患の現病歴のある者
- 5) 過去にギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎の既往のある者
- 6) 本研究治験開始前4ヶ月以内(接種日より起算)に、他の治験に参加し投与を受けた者
- 7) 本研究治験開始前27日以内に生ワクチン、または6日以内(以上、接種日より起算)に不活化ワクチン・トキシイドの投与を受けた者
- 8) 本研究治験開始前3ヶ月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、または6ヶ月以内(以上、接種日より起算)にガンマグロブリン製剤の大量療法(200 mg/kg以上)を受けた者
- 9) その他、研究治験責任医師が本研究治験の被験者として不適当と判断した者

【接種要注意者】(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)

- 1) 本試験治験薬の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- 3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 4) 過去にけいれんの既往のある者
- 5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 6) 気管支喘息のある者
- 7) 上記に掲げる者のほか、本試験治験薬接種を行うに際し、注意を要する状態にある者

本研究は、1回接種のワクチン抗体価の持続を検討するために、研究参加時点での抗体価ならびに2010年3月時点での抗体価を測定し、1回接種における有効性を検証し、抗体価の持続性を検討する。また新

型インフルエンザ流行に伴うウイルス被曝の影響を検討するために、研究参加時点でH1N1ワクチン接種を受けていない被験者を募集し、抗体価、インフルエンザ様疾患*の罹患の有無を調査する。

*インフルエンザ様疾患とはインフルエンザ以外の明らかな原因がなく、発熱(37.8℃以上)と、咳または咽頭痛があること(米国疾病管理予防センター(CDC)、2009年6月1日)

対象症例および調査項目

2. 対象症例

既存コホート (H1N1成人治験参加者)

200例すべてが対象

新規コホート I (H1N1安全性の研究参加者)

22,112例の中から、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択

新規コホート II

H1N1成人治験、およびH1N1安全性の研究の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない職員でありA型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)未接種で、研究参加時点までにインフルエンザ様疾患に罹患していない100名を選択。

3. 調査項目

既存コホート (H1N1成人治験参加者)

1) 抗体価持続性の検討

2010年3月にH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

新規コホート I、II (H1N1安全性の研究参加者)

1) 研究参加時点での抗体価と抗体価持続性の検討

研究参加時点と2010年3月におけるH1N1抗体価(HI抗体のみ)

2) 2010年3月の時点でのインフルエンザ様疾患の罹患歴を調査

4. 対象施設および研究責任医師

既存コホート (H1N1成人治験参加者)

川崎医科大学(元:国立病院機構三重病院) 中野貴司

国立病院機構三重中央医療センター 井戸正流

国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三

国立病院機構京都医療センター 島津章

新規コホート I (H1N1安全性の研究参加者)

川崎医科大学(元:国立病院機構三重病院) 中野貴司

国立病院機構名古屋医療センター 堀部敬三
新規コホート II (H1N1ワクチン未接種者)

国立病院機構金沢医療センター 中村由紀夫

5. 実施期間

2009年12月～2010年3月

6. 倫理的配慮

H1N1抗体価測定用の採血ならびにインフルエンザ様疾患罹患調査は疫学研究に関する倫理指針ならびに臨床研究に関する倫理指針に準拠し、倫理審査委員会ならびに施設長の許可を得て、説明文書を用いて被験者本人に説明し、文章同意を得るものとする。

C. 結果

本研究は国立病院機構臨床研究中央倫理審査委員会で承認され、国立病院機構5病院で実施された。

既存コホート I (表1, 表2, 図1): ワクチン成人治験で15 μ g(通常量)を2回接種した被験者100名のうち同意が得られた98名の2009年9月から2010年3月までのインフルエンザ様疾患(ILI)発現率は8.16(95%信頼区間3.59-15.43)%で、ILIのうち25%はHI抗体価が4倍以上に増加し、H1N1インフルエンザ感染が示唆された。ワクチン成人治験15 μ g2回接種者の2回接種後の抗体保有率(40倍以上)は77%であったが、3月には63%になっていた(9月接種前の抗体保有率は8%)。

新規コホート I (表1, 表3, 図2): 2009年10月に通常量を1回接種した安全性の研究に参加した中から同意の得られた被験者100名のILI発現率は2.0(0.24-7.04)%であった。安全性研究の被験者100名の1月の抗体保有率は82%であったが、3月でも79%であった。

新規コホート II (表1, 表3, 図2): 2010年1月に同意の得られた100名の未接種者のうち3月までワクチン接種をしていなかった88名のILI発現率は7.96(3.26-15.71)%であったがH1N1抗体価が4倍以上上昇した被験者はみられなかった。ワクチン未接種者の抗体保有率は1月では27%、3月24%であった。本研究参加の時点(参加基準)ならびに終了時のいずれもILI罹患の報告がなかったことから参加者88名のH1N1不顕性感染率が同程度あったことが示唆された。

インフルエンザ様疾患と抗体価の推移:

インフルエンザ様疾患を呈した23名(成人治験30 μ g接種者97名を含む395名)のうち2名がHI抗体価4倍以

の上昇を示した。逆に4倍以上の抗体価の上昇を示したのは6名に留まり、2009-2010シーズン後半のH1N1感染率が低かったと考えられた。ILI診断基準の感度は33.3%、特異度94.6%、陽性的中度は8.7%であった。ワクチン接種者では感染によって抗体価の上昇がみられない可能性も考慮する必要があり、上記の推計値が正しくない可能性があるがILIの発現率でワクチンの有効性を評価するのは困難であった。

D. 結語

成人治験(2回接種)、安全性の研究(1回接種)でH1N1インフルエンザワクチンを接種した医療従事者は70%以上の者が接種後40倍以上の抗体価を獲得し、3月においても60%以上が抗体価を保有していた。

ワクチン未接種者のH1N1インフルエンザに対する抗体保有率は2009年9月の抗体保有者は8%(対象者数200名)であったが、2010年1月は27%、2010年3月24%(対象者数88名)であり、いずれの抗体陽性者も無症状であったことから、不顕性感染率は27%程度であったことが示唆された。

インフルエンザ様疾患を呈した23名のうち2名のみがHI抗体価4倍以上を示し、陽性的中度は8.7%であった。本研究期間中に抗体価が4倍以上上昇した被験者は6名にとどまり、2009-2010シーズン後半のH1N1感染率が低かったと考えられた。ILI診断基準の感度は33.3%、特異度94.6%、であり、ILIの発現率でワクチンの有効性を評価するのは困難であった。

F. 健康危険情報

新型インフルエンザワクチンの成人を対象とした医師主導治験については薬事法に基づき、医薬品医療機器審査センターに報告を行った(重篤な有害事象は発現していなかったため、報告件数は0件)。安全性の研究は新型インフルエンザ(H1N1)予防接種後副反応報告書をすでに厚生労働省に提出済み。

本研究ではワクチン接種をせず、抗体価用の採血をするだけであるので、健康被害は発生する危険はない。

G. 研究発表

第1回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会シンポジウム「新型インフルエンザ」2009年H1N1型および季節性インフルエンザワクチンの安全性・有効性、持続性と抗体価からみた流行状況(発表者:伊藤澄信)で口演発表

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 インフルエンザ様症状発現者 一覧(通常量接種者のみ)

	年齢	性別	発熱日	最高体温	前後	接種前HI	接種後HI	3月HI
成人治験 15 μ g 接 種者 98名	33	女	2009/9/5	38.0	接種前	10未満	80	40
	24	女	2009/10/8	37.8		80	320	320
	56	男	2009/10/8	38.0		10未満	20	20
	31	女	2009/11/3	37.9		10未満	20	160
	22	女	2009/12/30	39.4		10未満	80	320
	28	男	2009/12/31	38.5		20	80	40
	24	男	2010/1/6	38.5		10	320	160
	28	男	2010/1/28	37.8		10未満	80	40
	41	女	2010/3/2	40.5		10未満	20	40
安全性 100名	34	男	2009/11/16	38.6			160	160
	59	女	2010/1/25	38.1			20	10
未接種 88 名	25	女	2009/12/23	37.8	接種前		10未満	10未満
	28	女	2009/12/30	38.3	接種前		10未満	10未満
	22	女	2010/1/5	38.0	接種前		160	80
	27	男	2010/1/31	38.6	接種前		10未満	10未満
	24	女	2010/1/31	38.5	接種前		10未満	10未満
	25	女	2010/2/11	38.0	接種前		10未満	10未満
	32	女	2010/2/28	38.1	接種前		20	20

表2 H1N1 インフルエンザワクチン成人治験 接種後と2010年3月の比較

		2010年3月										
		10倍未満	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	1280倍	合計	
2回接種後 (2009年11月)	15 μ g (通常量)	10倍未満	6	0	0	0	0	0	0	0	0	6
		10倍	2	1	1	0	0	0	0	0	0	4
		20倍	0	3	6	3	0	1	0	0	0	13
		40倍	1	3	8	5	0	1	0	0	0	18
		80倍	0	0	4	10	7	0	1	0	0	22
		160倍	0	1	0	2	12	6	0	0	0	21
		320倍	0	0	0	1	1	4	3	0	0	9
		640倍	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3
		1280倍	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	合計	9	8	19	21	20	12	5	3	1	98	
	30 μ g (倍量) 参考	10倍	2	1	0	0	0	0	1	0	0	4
		20倍	4	2	1	0	0	0	0	0	0	7
		40倍	0	3	8	0	0	1	0	0	0	12
		80倍	0	1	5	11	5	1	0	0	0	23
		160倍	0	0	3	4	11	2	0	0	0	20
		320倍	0	0	1	2	4	11	3	0	0	21
		640倍	0	0	0	0	1	4	3	0	0	8
1280倍		0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	
合計	6	7	18	17	21	19	8	1	0	97		