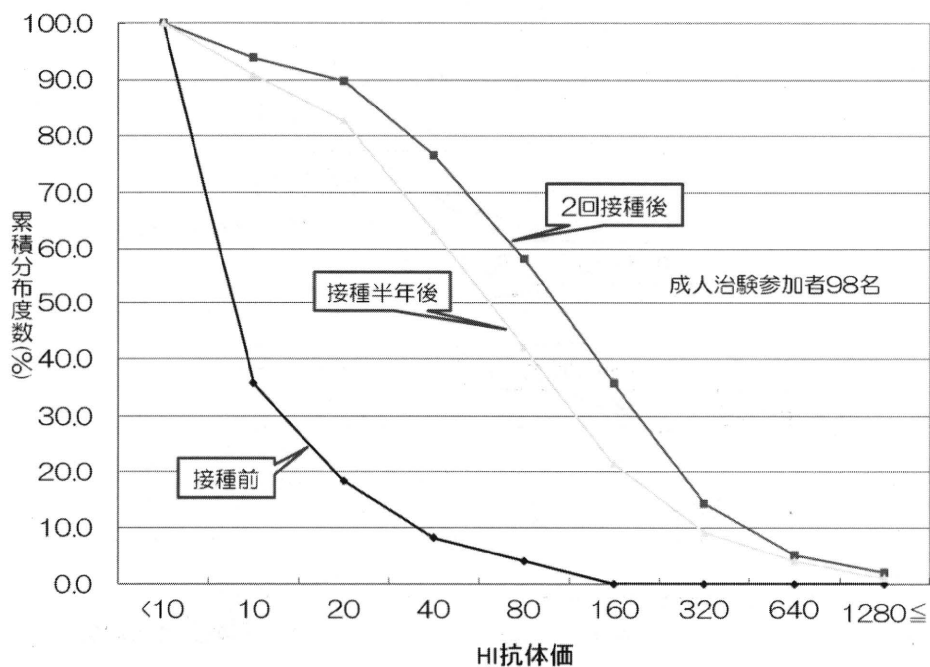


図1

成人治験（15 μ g皮下2回接種）
H1N1インフルエンザウイルスHI抗体価の経時推移

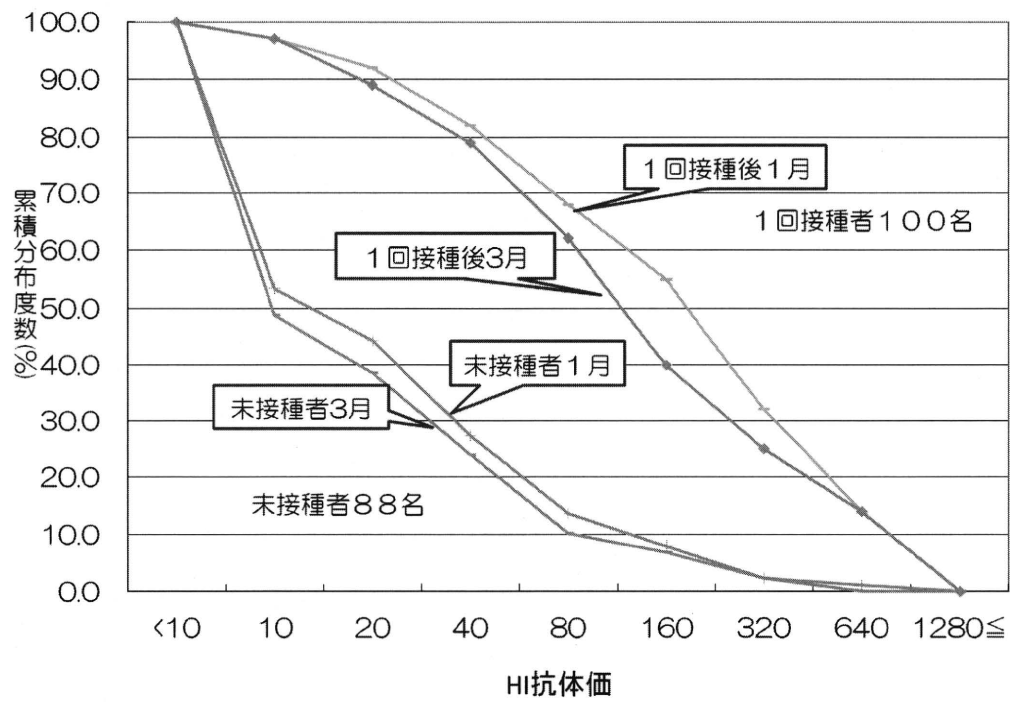


		2010年3月									
		10倍未満	10倍	20倍	40倍	80倍	160倍	320倍	640倍	合計	
2010年1月	未接種者	10倍未満	40	1	0	0	0	0	0	0	41
		10倍	5	3	0	0	0	0	0	0	8
		20倍	0	4	11	0	0	0	0	0	15
		40倍	0	1	2	9	0	0	0	0	12
		80倍	0	0	0	3	1	1	0	0	5
		160倍	0	0	0	0	2	3	0	0	5
		320倍	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		640倍	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		合計	45	9	13	12	3	4	2	0	88
	1回接種 (安全性 の研究)	10倍未満	1	1	0	1	0	0	0	0	3
		10倍	2	2	1	0	0	0	0	0	5
		20倍	0	4	5	1	0	0	0	0	10
		40倍	0	0	4	9	1	0	0	0	14
		80倍	0	0	0	4	8	1	0	0	13
		160倍	0	1	0	2	8	10	2	0	23
320倍		0	0	0	0	4	2	8	4	18	
640倍		0	0	0	0	1	2	1	10	14	
合計	3	8	10	17	22	15	11	14	100		

表3 H1N1インフルエンザワクチン1回接種者と未接種者の2010年1月と3月の比較

図2

安全性の研究（1回接種）と未接種者 H1N1インフルエンザウイルスHI抗体価の経時推移



2009/10シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザの記述疫学調査

研究協力者：山口 真也（国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長）

研究要旨

新型インフルエンザの疾患特性を調べることを目的として、茨城県土浦市の4つの小学校（土浦第二小、大岩田小、都和小、土浦小、合計児童数2594人）において、2009/10シーズン中にインフルエンザに罹患したと学校に報告した児童全員（909人）を対象として、保護者による自記式アンケート調査を行った。調査票では、年齢、性別、基礎疾患の有無、昨年度ワクチン接種の有無などの基礎情報に加え、発熱・咳など16種類の症状それぞれの有無、合併症の有無、迅速検査の結果、発症と治癒の日時、迅速検査を受けるまでに要した時間、抗インフルエンザ薬投与の有無などについて聴取した（記述統計研究）。

4校全体のインフルエンザ罹患率は35.0%で、低学年と高学年の間に有意差を認めなかった。発現率が50%以上であった症状は、38度以上の発熱（96.2%）、咳嗽（82.5%）、頭痛（56.4%）、鼻汁（53.3%）であった。合併症を認めたのは8名（肺炎1名、中耳炎4名、クループ3名）のみであった。810名（89.8%）が迅速検査を受け、そのうちの89.5%がA型陽性であった。発熱してから迅速検査を受けるまでに要した時間は、平均16.1時間（標準偏差11.2時間）であった。219名（28%）が発熱後12時間以内に検査を受けたと回答した。95.8%が、タミフルまたはリレンザを投与されていた。タミフル投与群とリレンザ投与群で発熱期間に差がないかt検定を行ったところ、タミフル投与群の平均発熱時間は55.1時間、リレンザ投与群は60.2時間で、有意な差を認めた（ $P=0.021$ ）。感染症情報センターによると、今シーズンに流行したA型インフルエンザはほとんどがAH1N1pdmウイルス感染であったと思われ、本調査によりその疾患特性を明らかにすることができた。

A. 研究目的

2009年3月にメキシコで発生した新型インフルエンザは、またたく間に世界中に拡散し、約40年ぶりのパンデミックをもたらした。本邦でも5月に最初の輸入例を認めてから2ヶ月のうちに5千例を超える国内発生例を数え、その後10月から11月にかけて全国で大規模な流行となり、推計で約2千万人が感染したと報告された。幸い新型インフルエンザによる死亡は当初危惧されていたよりもはるかに少なく、200例程度に留まったと言われるが、流行の最中に行われた過剰に危機感をあおるマスコミ報道のため、新型インフルエンザが社会に与えたインパクトは大きなものとなった。

これまで我々は、2006年から毎年、土浦市の4つの小学校で全校生徒を対象に、季節性インフルエンザの罹患歴、ワクチン歴、リスク要因などをアンケー

トにより調査し、ワクチンの有効率を推定する研究を行ってきた。しかし2009年は新型インフルエンザワクチンの供給が遅れたため、流行のピーク時にはほとんどの小学児童はワクチンを接種できていなかった。そのため本年度はワクチンの有効率に関する研究は実施できず、その前段階として、新型インフルエンザの記述統計調査を行うこととした。

B. 研究方法

土浦保健所・土浦市教育委員会・土浦市医師会・土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成21年度の全校生徒のうち、2学期と3学期にインフルエンザに罹患したと学校に報告した者を対象にアンケート調査を行った。アンケートは、児童がインフルエンザから回復して学校に復帰する時に保護者に配られ、欠席

報告書と一緒に回収された。

アンケートは学年、クラス、出席番号、年齢、発熱の出現日時、各種症状の有無、前年度ワクチン接種の有無、発症前のタミフル予防内服の有無、基礎疾患、合併症の有無、入院の有無、迅速検査結果、発熱から検査までの時間、抗インフルエンザ薬処方の有無、解熱日時、マスク、うがい、手洗いの習慣について聴取した。得られた結果は、STATA ver 9を用いて解析した。

C. 研究結果

対象校の生徒全体のうちで、シーズン中にインフルエンザに罹患し、欠席報告書を提出する際に本アンケートも一緒に提出した者は、909名(35.0%)であった。その学校、学年毎の内訳を表1に示す。発症率は第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、36.7%、33.7%、41.4%、26.1%であった。また発症者の男女比は全体で、1:0.97であった。

発症者の各症状の出現頻度を表2に示す。38度以上の発熱は96.2%、咳嗽は82.5%に認められた。下痢・嘔吐はともに18.6%に認められた。

発症者のうちで、前年度にインフルエンザのワクチンを一回以上接種した者は64.9%であった。また3.1%が発症前2週間以内にタミフルの予防内服を行っていたと回答した。なんらかの基礎疾患ありと回答した者は全体の13.4%を占め、そのほとんどが気管支喘息であった(表3)。

発症者のうち、なんらかの合併症を認めたと回答した者は8名(肺炎1名、中耳炎4名、クループ3名)であった。ARDS(急性呼吸窮迫症候群)、脳炎・脳症の合併は認めなかった(表4)。入院した者は5名(0.6%)であった。

迅速検査を受けたと回答した者は810名(89.8%)であった。その結果の内訳を表5に示す。725名(89.5%)がA型と確認されたと回答した。

各校の週毎のインフルエンザ発症者数の推移を図1に示す。各校とも第41週から52週までが流行のピークで、年が明けてからは収束した。この傾向は全国の流行と同様であった。

発熱してから迅速検査を受けるまでに要した時間の平均は16.1時間(0~140時間、標準偏差 11.2時間)であった。12時間未満と回答した者は219名(28.0%)であった。50時間以上と回答した者は7名であった(図2)。

インフルエンザと報告した者のうちで、迅速検査

を受けたが結果が陰性であった37名について、発熱から検査までの時間が有意に短かったかどうかを検討した。検査までの時間と迅速検査結果と両方のデータが得られた741名のうち、結果が陽性となった706名と、陰性であった35名の二群についてMann-Whitney検定を行ったところ、陽性群の中央値は15時間、陰性群の中央値は10時間、 $P=0.0008$ で有意な差を認めた。

投与された薬剤(複数回答可)の頻度を表6に示す。タミフルまたはリレンザを処方されたと回答した者は858名(95.8%)であった。

発熱してから完全に平熱に戻るまでの期間は、平均58.1時間(標準偏差 32.3時間)であった。投与薬剤ごとの発熱時間の差を表7に示す。タミフル投与群とリレンザ投与群で発熱期間に差がないか検定を行ったところ、タミフル投与群の平均発熱時間は55.1時間、リレンザ投与群は60.2時間で、有意な差を認めた($P=0.021$)。タミフルもリレンザも投与されなかった38名をモデルに入れて一元分散分析を行うと、群間の有意差は認めたが($P=0.018$)、Post hoc test(Scheffe)ではどの群間の比較も有意な差を認めなかった。

4校全体では、平日にうがいをする回数は平均して1日に3.4回(0~15回、標準偏差 2.0回)であった。平日に石けんで手洗いをする回数は、平均して1日に4.0回(0~13回、標準偏差 2.2回)であった。クラスの中で常時マスクをつけていると回答した児童は433名(48.5%)であった。これらを各校毎に比較したものを表8に示す。うがいの回数と石けん手洗い回数について一元分散分析とPost hoc testを行ったところ、うがいについては、第二小は土浦小と都和小に対して有意に回数が多く、石けん手洗いについては、第二小は残りの三校全てに対して有意に回数が多かった(データ未掲載)。

D. 考察

ワクチン供給の遅れのため、新型インフルエンザに対するワクチン有効率を算定できなかったことは、本研究としてはまことに不本意であった。しかし、新しいインフルエンザウイルスによる流行に際し、罹患者がどのような病状経過をたどるか、保護者がどのような受診行動をとるのか、医療機関でどのような処方なされるのか、などについて実態調査を行うことは有意義であったと思われる。

今回の調査では、対象校でのインフルエンザ罹患

率は平均して35%であった。感染症情報センターによると、21年度に全国で分離されたインフルエンザウイルスはほとんどが新型ウイルスであった¹⁾。したがって、本研究でインフルエンザと報告された症例も、ほとんどは新型インフルエンザであったと思われる(表5)。

例年の季節性インフルエンザでは、低学年の罹患率は高学年に比べて有意に高い傾向があるが、本年度の新型インフルエンザではそのような差は認められなかった(表1, χ^2 乗検定 $P=0.551$)。これは、新型ウイルスに対する免疫を誰も保有していなかったためと思われる。

知花らは沖縄で2009年30週から35週にインフルエンザAと診断された1017例について臨床症状を調査し、38℃以上の発熱が87%、咳嗽86%、頭痛73%、関節痛69%、咽頭痛65%、悪寒61%、筋肉痛50%、悪心・嘔吐・下痢が18%にみられたと報告している²⁾。本研究はこの結果と比較すると、頭痛、関節痛、筋肉痛の発現率が低いが、発熱、咳嗽、下痢・嘔吐の発現率はほぼ同様の結果であった。この違いは、知花らの対象が年齢1ヶ月～79歳(中央値 17歳)と、我々の対象と年齢構成が異なることが理由の一つと思われる。

本研究の対象者の95.8%がタミフルもしくはリレンザを投与されていたが(表6)、そのことと合併症の出現頻度が低かった(表4)ことが関連しているかどうかは、不明である。

新型インフルエンザの流行時期には、児の発熱が始まるとすぐに医療機関を受診して迅速検査を行うよう要求する患者(保護者)が散見されたが、本研究では、偽陰性者の発熱後検査までの時間(中央値10時間)は、検査陽性者(中央値15時間)よりも有意に短かった。したがって、季節性インフルエンザと同様、新型インフルエンザについても、発熱後すぐの迅速検査の陽性率は低いと推測され、ある程度は時間をおいてから医療機関を受診して検査を行うように啓蒙が必要と思われた。

新型インフルエンザに対するタミフルとリレンザの効果比較を行った研究は著者が知る限り存在しないが、本研究では両者の発熱時間に有意な差(55.1時間 vs 60.2時間)を認めた。しかし、この結果だけでどちらが優位であると結論することは出来ず、他の同様の研究の結果との比較が必要である。

本研究により、学校ごとに生徒の衛生行動習慣に差があることが明らかになった。すなわち、第二小

学校の罹患者は他の学校の罹患者よりも、うがい・手洗いの頻度、マスクの着用率が高かった(表8)。しかし、本研究では非罹患者のデータを集めていないため、これが学校全体の差があるかどうかは不明である。また、この衛生行動の差が各校の罹患率の差と関連するかどうかは、判定不能であった。本来ならば全ての児童の基礎調査を行うべきであったが、今年度の新型インフルエンザによる現場の混乱を鑑み、できるだけ学校当局の負担を減らすためにアンケート対象者を罹患者のみに限らざるを得なかったことは、本研究の改善すべき点であったと思われる。

参考文献

- 1) http://idsc.nih.gov.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/09idsc29.html
- 2) 知花なおみ. 那覇市立病院で2009年30週から35週に診断したインフルエンザA 1,017例の臨床的検討. 感染症誌 84:153-8, 2010.

E. 結論

罹患児童の保護者による自記式アンケートにより、新型インフルエンザの疾患特性を調査した。

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
平成22年6月13日. 茨城県小児科学会地方会で発表

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 学校、学年別のインフルエンザ発症率

	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第2小	30/116	45/97	48/102	49/129	33/103	32/99	237/646
%	25.9	46.4	47.1	38.0	32.0	32.3	36.7
大岩田小	27/99	26/102	46/129	31/77	40/107	35/95	205/609
%	27.3	25.5	35.7	40.3	37.4	36.8	33.7
土浦小	38/117	57/139	66/138	54/111	49/135	55/131	319/771
%	32.5	41.0	47.8	48.6	36.3	42.0	41.4
都和小	26/84	29/96	30/96	25/100	34/90	4/102	148/568
%	31.0	30.2	31.3	25.0	37.8	3.9	26.1
合計	121/416	157/434	190/465	159/417	156/435	126/427	909/2594
%	29.1	36.2	40.9	38.1	35.9	29.5	35.0

表2 各症状の発現頻度

症状	n	%
38度以上の発熱	874	96.2
咳	750	82.5
頭痛	513	56.4
鼻水	484	53.3
咽頭痛	328	36.1
吐き気	232	25.5
くしゃみ	217	23.9
関節痛	197	21.7
下痢	169	18.6
嘔吐	169	18.6
筋肉痛	103	11.3
鼻血	67	7.4
息切れ	35	3.9
異常行動	33	3.6
結膜炎	15	1.7
けいれん	3	0.3
その他	72	7.9

表3 発症者の特性

	n	%
昨年度ワクチン接種	587	64.9
発症前2週間以内のタミフル予防内服	28	3.1
基礎疾患あり	110	13.4
先天性心疾患	6	0.7
けいれん性疾患	8	1.0
気管支喘息	93	11.3
免疫抑制状態	2	0.2
腎臓疾患	1	0.1

表4 合併症の発現頻度

合併症	n	%
肺炎	1	0.1
中耳炎	4	0.4
クループ	3	0.3
ARDS	0	0.0
脳症	0	0.0

表5 迅速検査の結果

迅速検査結果	n	%
A型	725	89.5
B型	4	0.5
陰性	37	4.6
忘れた	44	5.4
合計	810	100.0

図1 各校週毎インフルエンザ発症者数

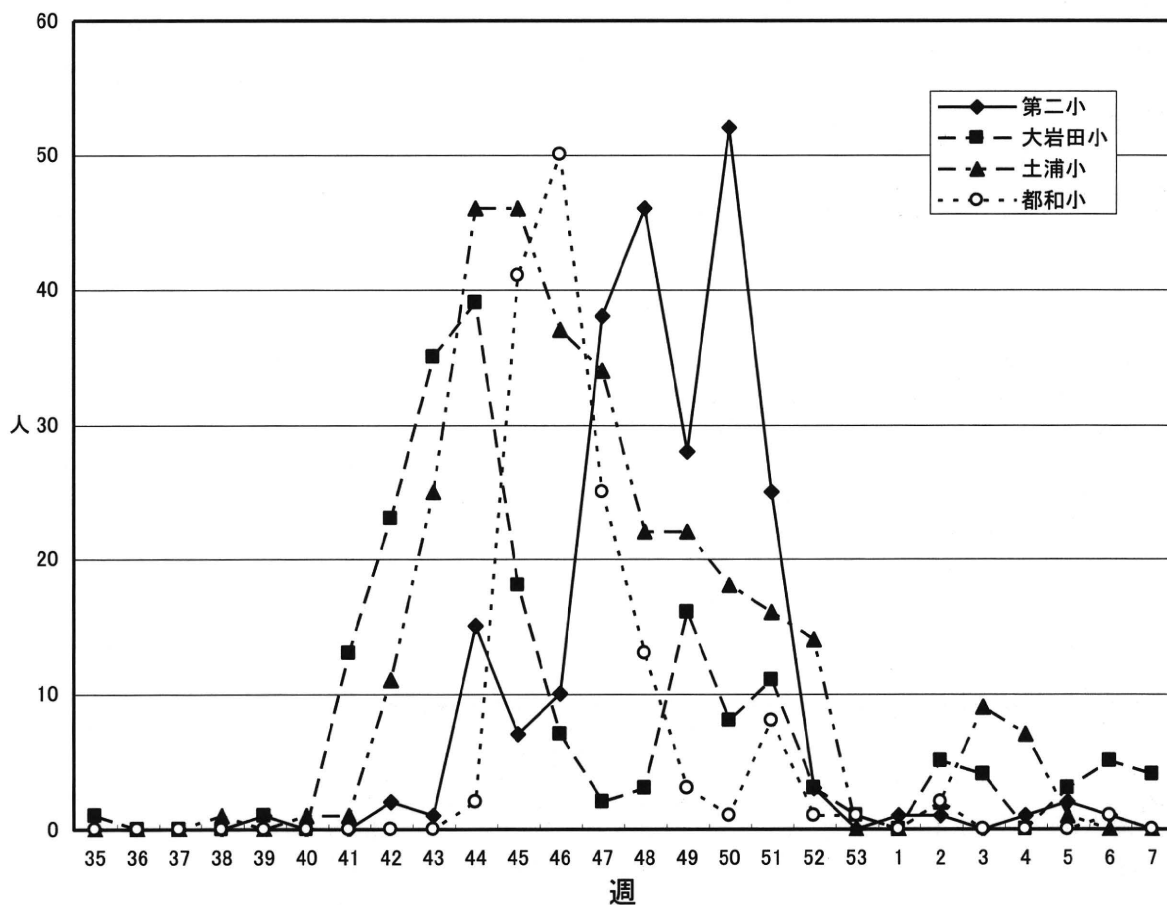


図2 発熱から検査までの時間の分布

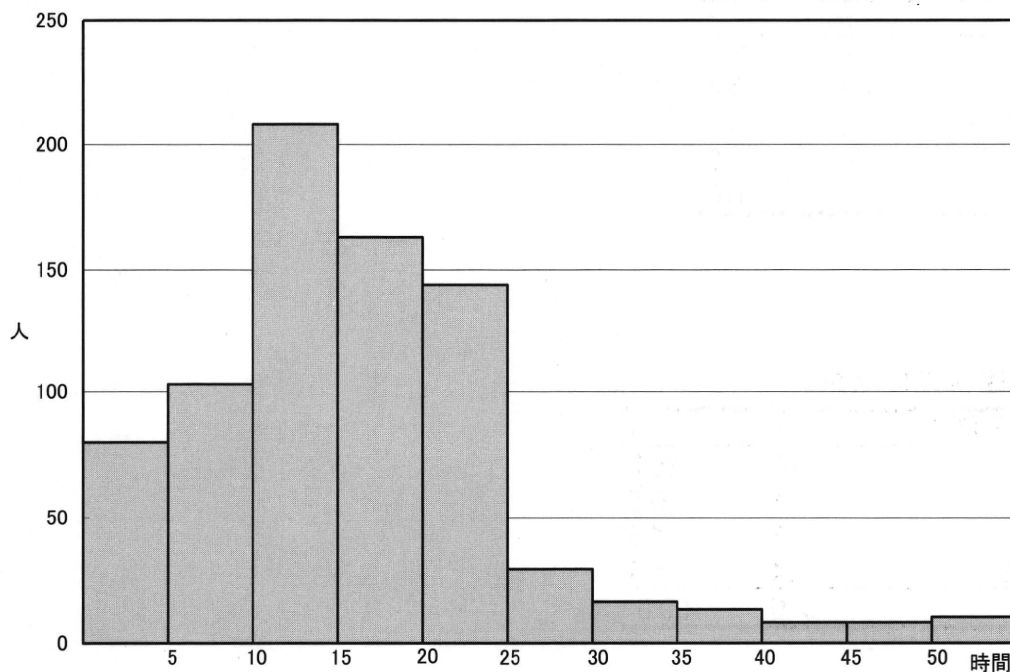


表6 投与薬剤 (N=896)

	n	%
タミフル	459	51.2
リレンザ	401	44.8
麻黄湯	53	5.9
葛根湯	29	3.2
抗生物質	43	4.8

表7 投与薬剤ごと発熱時間

	n	平均	標準偏差
タミフル	459	55.1	30.1
リレンザ	399	60.2	33.7
それ以外	38	66.7	35.7

表8 各校毎の衛生習慣

	うがい		石けん手洗い		マスク着用率 %
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
第二小	3.95	2.27	4.73	2.30	80.3
大岩田小	3.44	2.20	3.83	2.16	50.5
土浦小	3.18	1.81	3.74	2.05	33.4
都和小	3.13	1.75	3.70	1.91	27.2

筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの 安全性と免疫原性に関する研究

共同研究者：斎藤 朋子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学講師）

研究要旨

筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの安全性と免疫原性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン)。対象は、2009年10月20日から30日の間に国立病院機構刀根山病院筋ジストロフィー専門病棟(以下、病棟)に入院していた筋ジストロフィー患者66名(男性58名、女性8名、平均年齢35.0歳)とした。また、病棟に勤務する看護職、介護職、教育職、医師41名(男性18名、女性23名、平均年齢41.3歳)を比較対照とした。登録時に、身長、体重、基礎疾患、人工呼吸器使用状況、ステロイド内服の有無、過去のインフルエンザワクチン接種状況等について、診療録および自記式質問票を用いて調査した。対象者には、新型インフルエンザワクチン0.5mlの1回接種を行い、接種前・接種4週後・シーズン終了時(3月末)の血清を採取した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群症状、接種後48時間の全身反応・局所反応について、共通の自記式質問票を用いて調査した。発病調査として、37.5度以上の発熱、上気道症状、医療機関受診の有無、インフルエンザ簡易検査実施の有無につき、診療録あるいは自記式質問票を用いて情報収集を行った。

ワクチン接種前、接種4週後の幾何平均抗体価、抗体上昇倍数、抗体保有率、抗体陽転率とも患者群と健常群で差はなく、抗体誘導能は、EMEA基準とFDA基準を満たした。患者群では、接種前抗体価の高い者で、抗体上昇倍数、抗体陽転率が低く、抗体保有率が高かった。疾患の種類や疾患重症度との関連が推定される因子について検討したが、免疫原性と有意な関連を示すものはなかった。

ワクチン接種後の副反応として、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状を報告した者は、健常対照1名(両眼の充血)、患者1名(息苦しさ)であった。接種後48時間以内の副反応は、健常対照と比較して、患者群で有意に報告が少なかった(全身反応 OR=0.24, 95%CI:0.08-0.71、局所反応 OR=0.41, 95%CI 0.19-0.93)。性、年齢、body mass index(BMI)で調整後も、局所反応の出現頻度は患者群で有意に少なかった(OR=0.12, 95%CI: 0.02-0.63)。

A. 研究目的

神経筋疾患患者はインフルエンザによる重篤な合併症をおこしやすく、冬季の入院リスクが高い。特に、筋ジストロフィー患者は、呼吸筋の障害が強い上に、胸殻の変形、長年にわたる車椅子や寝たきり生活のため、喀痰排出困難、気胸、無気肺などの呼吸器合併症が頻繁に認められ、特にハイリスクな状況下にある^{1,2)}。しかし、これまでのところ、筋ジストロフィー患者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性・免疫原性・安全性を検討した報告はほとんど無い。

今回、大阪府下における神経筋難病診療の基幹病院である国立病院機構刀根山病院に入院していた筋ジストロフィー患者を対象に、新型インフルエンザワクチンの接種を行い、以下の項目について検討を行った。

- ①インフルエンザワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、48時間以内の局所反応・全身反応の発現
- ②インフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価の推移
- ③HI抗体価の推移に関わる因子の検討

B. 研究方法

研究デザイン：前向きコホート研究

対象者

2009年10月20日から30日に刀根山病院筋ジストロフィー専門病棟(以下病棟)に入院していた筋ジストロフィー患者および脊髄性筋萎縮症患者のうち文書による同意を得た者66名。20歳未満の場合は保護者の同意を得た。健常対照として、病棟に勤務する看護職、介護職、教育職、医師のうち、研究参加の同意が得られた者41名。

追跡期間：登録時～2010年3月31日

情報収集

登録時に自記式質問票と診療録を使用し、以下の項目についての情報を収集した。

- ・病名、生年月日、カルテ番号
- ・現在の身長・体重
- ・activity of daily living: ADL(ベッド上寝たきり/車いす座位可/歩行可能)
- ・人工呼吸器の使用(TIV:気管切開人工呼吸器/NPPV:非侵襲的持続陽圧呼吸器/呼吸器なし)
- ・昨シーズン(2008/09)のインフルエンザワクチン接種状況
- ・本人と同居家族の今年度(2009年4月から9月末まで)の新型インフルエンザ罹患の有無
- ・糖尿病、心疾患、悪性腫瘍、喘息、アトピー性皮膚炎等の合併症の有無
- ・ステロイド剤、他の免疫抑制剤使用の有無
- ・接種前6か月以内の、心エコー検査における左室駆出率(EF)

副反応調査

ワクチン接種時に自記式記録用紙を配布した。記入項目は以下の通りである。

- ・接種後24時間以内に発症した眼呼吸器症候群、すなわち、眼の充血、顔の腫脹、呼吸器症状(咳、喘鳴、胸部絞扼感、息苦しさ、嚥下困難感、嘔声、咽頭痛)
- ・接種後48時間以内の発熱、全身症状(倦怠感、筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、注射箇所局所症状(発赤、腫脹、硬結、搔痒感、疼痛)
- ・上記症状による医療機関受診の有無

発病調査

以下の項目につき、入院患者は診療録より、健常対照は2週間毎に配布した自記式質問票にて調査した。調査期間内に退院した患者については、退院後の外来通院(月1回)ごとに同内容の質問票を手渡した。

- ・発熱、上気道症状(鼻水、咽頭痛、咳痰)の有無、それによる医療機関受診の有無
- ・インフルエンザ罹患の有無、診断キットの使用の有無、
- ・インフルエンザによる入院の有無

抗体測定

接種前、接種4週後、3月末(接種約5カ月後)の3回、血清を採取した。2010年7月に阪大微研にてHI抗体価の測定を行った。

解析

筋ジストロフィー患者および健常対照における各副反応の発現頻度を算出した。また、logistic regression modelを用いて、健常対照と比較した筋ジストロフィー患者の各副反応に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。免疫応答の評価は、国際基準に基づき、幾何平均抗体価 geometric mean titer (GMT)、抗体上昇倍数(GMTR)、抗体保有率(抗体価 $\geq 1:40$ の者の占める割合)、抗体陽転率(接種前抗体価 $< 1:10$ かつ接種後抗体価 $\geq 1:40$ または、接種前抗体価 $\geq 1:10$ かつ接種後抗体価が4倍以上上昇した者の割合)を用いた。GMTとGMTRの群間比較にはWilcoxon rank sum testおよびKruskal-Wallis rank testを、抗体保有率と抗体陽転率の群間比較には χ^2 テストおよびMantel-extension法を用いた。(倫理的配慮)

調査への参加を依頼する文書に、研究目的および協力内容を記載し、文書による説明を行った。参加拒否を可とする配慮については、協力が得られない場合も何ら不利益を受けない旨を明記した。未成年者については、本人に加え、保護者の同意を得た。個人情報保護のため、質問票および検体等には氏名を記載せず、付与した番号を記載した。なお、本調査の実施については、国立病院機構刀根山病院倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

平成21年10月、筋ジストロフィー患者75名に調査

協力を依頼し、66名より研究参加の同意を得た(参加率90%)。疾患の内訳は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー44名、筋強直性ジストロフィー8名、脊髄性筋委縮症7名、先天性筋ジストロフィー4名(先天性筋強直性ジストロフィー3名、福山型筋ジストロフィー1名)、その他の筋ジストロフィー3名(眼・咽頭型筋ジストロフィー2名、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1名)であった(figure1)。患者は男性58名(88%)、平均年齢は35.0歳(14-75歳)であった。一方、健常対照として、病棟に勤務する看護師、介護士、教員、心理士、医師41名から研究参加の同意を得た。健常対照は、男性18名(44%)、平均年齢41.3歳(23-62歳)であった。接種前抗体価は両群で有意差がなかった(table1)。

ワクチン接種前、接種4週後の幾何平均抗体価は患者群でそれぞれ7、69、健常群でそれぞれ8、69であった。両群とも、抗体保有率は73%、抗体陽転率は68%、抗体上昇倍数は健常対照群9.0、患者群9.7であった。両群とも、新型ワクチンの免疫応答はEMEA基準とFDA基準を満たした(table2)。

免疫原性に関連する因子について、健常対照群、患者群別に検討を行った。接種前抗体価による層化解析を行ったところ、患者群、健常対照群とも、接種前抗体価の高い群では、抗体上昇倍数が低く、抗体保有率が高く、抗体陽転率は低かった。患者群ではその差がいずれも有意であった(抗体上昇倍数 $p=0.002$ 、抗体保有率 $p<0.0001$ 、抗体陽転率 $p=0.007$) (table3, 4)。

患者群で、性、年齢、BMI、接種前抗体価以外の、疾患の種類や疾患重症度に関連すると推定される因子について検討したところ、免疫原性と有意な関連を示すものは認めなかった(table4)。

ワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状は、筋ジストロフィー患者で呼吸器症状を1名(息苦しさ)に、健常群で、両眼の充血を1名に認めた(table5)。ワクチン接種後48時間以内の副反応について検討したところ、筋ジストロフィー患者では健常群と比較し、発疹を除く全ての症状の発現頻度が少なかった。また、単変量解析では、全身反応(OR=0.24, 95%CI:0.08-0.71)、局所反応(OR=0.41, 95%CI:0.19-0.93)ともに、健常対照と比較し患者群での発生頻度が低かった。性・年齢・BMIで調整した多変量解析においても、患者群の局所反応発生が統計学的に有意な低下を示した(OR=0.12, 95%CI: 0.02-0.63) (table5)。

期間中、臨床的、および簡易検査で確定診断されたインフルエンザの発症は報告されず、シーズン終了時の血清中のHI抗体価がワクチン接種4週後の抗体価から4倍以上の上昇を認めた者はなかった。

D. 考察

本研究では、患者群と健常群で、両群とも国際基準を満たす十分な免疫応答が得られ、両群における免疫応答に差はなかった。接種前抗体価が免疫応答に関連しており、接種前抗体価が高いほど、抗体保有率は高くなり、抗体上昇倍数や抗体陽転率は低くなった。患者群に限った解析で、疾病の種類やADL、心肺機能、年齢やBMIは統計学的に有意な関連を示さなかった。筋ジストロフィー患者において、ADLや心肺機能は疾患の進行とともに低下するものであり、今回得られた結果から、疾患重症度は免疫応答に関連しないことが推察される。

新型ワクチン接種による重篤な副反応を報告した者はなかった。発疹をのぞくいずれの副反応症状も健常対照に比し患者群の方が報告が少なかったが、特に、局所反応の出現頻度については、健常対照と比較した筋ジストロフィー患者のORは統計学的に有意な低下を示した。筋ジストロフィー患者に対して、新型インフルエンザワクチン接種が安全に実施できることが確認された。

E. 結論

筋ジストロフィー患者におけるインフルエンザワクチンの安全性と免疫原性を検討するため、2009/10シーズンに前向きコホート研究を実施した。筋ジストロフィー患者においても、新型インフルエンザワクチン接種により国際基準を満たす十分な免疫応答が得られた。重篤な副反応の出現はなく、筋ジストロフィー患者群では健常対照よりも副反応の出現が少なかったことから、これらのハイリスクグループに対する新型インフルエンザワクチン接種の安全性を確認した。

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

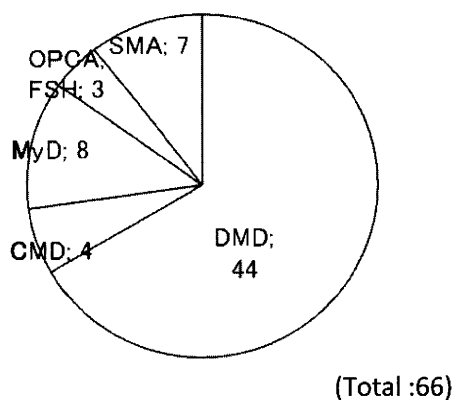
3. その他

なし

参考文献

- 1) Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, Licht DJ, Luan XQ, Coffin SE. JAMA. 2005 Nov 2;294(17):2188-94.
- 2) Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection- United States, April-August 2009. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report September 4, 2009/Vol. 58/No. 34.

Figure 1. 疾患別人数



DMD : Duchenne型筋ジストロフィー
 CMD : 先天性筋ジストロフィー (福山型筋ジストロフィー、先天性筋強直性ジストロフィー)
 MyD : 筋強直性ジストロフィー
 OPCA : 眼咽頭型筋ジストロフィー
 FSH: 顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー
 SMA ; 脊髄性筋萎縮症

Table 1. 対象者の特性比較

	健常 (N=41)	患者 (N=66)	P 値 ¹⁾
	n(%), mean (SD)	n(%), mean (SD)	
男性	18 (44)	58 (88)	<0.0001
年齢 (years)	41.3 (11.1)	35.0 (13.9)	0.006
body mass index (kg/m ²)	21.4 (2.4)	15 (4.2)	<0.0001
接種前抗体価			0.417
<1:10	26 (63)	49 (74)	
1:10-1:20	13 (32)	13 (20)	
≥1:40	2 (5)	4 (6)	
基礎疾患 ²⁾			
心疾患	0 (0.0)	52 (79)	
糖尿病	0 (0.0)	4 (6)	
アトピー性皮膚炎	1 (2)	5 (8)	0.403
疾患特性			
左室駆出率(%)	NE	45.1 (18.4)	
activity of daily living			
歩行可能	41 (100)	0 (0)	
車いす	0 (0)	28 (42)	
ベッド上寝たきり	0 (0)	38 (58)	
人工呼吸器の使用			
呼吸器なし	41 (100)	3 (5)	
非侵襲的持続陽圧呼吸器	0 (0)	27 (41)	
気管切開人工呼吸器	0 (0)	36 (55)	

NE: 検査せず

1) P値: Wilcoxon rank-sum test, Fisher's exact test, Mantel-extension method

2) 神経筋疾患を除く。

table 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、抗体保有率、抗体陽転率)

	N	幾何平均抗体価			抗体保有率		抗体陽転率	
		接種前	接種後	上昇倍数	n	% (95%CI)	n	% (95%CI)
健常	41	8	69	9.0	30	73 (59-87)	28	68 (54-82)
患者	66	7	69	9.7	48	73 (62-84)	45	68 (57-79)
P値 ¹⁾		0.274	0.786	0.682	0.960		0.642	

1) P値: Willcoxon rank sum test、 χ^2 test

table 3. 健常対照群での免疫原性関連因子の検討

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			抗体保有率		抗体陽転率	
		接種前	接種後	上昇倍数	n	(%)	n	(%)
性								
男性	18	9	90	10.5	14	(78)	14	(78)
女性	23	7	56	8.0	16	(70)	14	(61)
P値 ¹⁾		0.168	0.299	0.609	0.561		0.321	
年齢 (years)								
<35	13	7	76	11.6	10	(77)	10	(77)
35-47	13	9	58	3.3	9	(69)	7	(54)
≥ 47	15	7	73	10.1	11	(73)	11	(73)
P値 ¹⁾		0.158	0.844	0.239	0.845		0.883	
body mass index (kg/m ²)								
<20.5	13	7	94	12.9	11	(85)	10	(77)
20.5-22	15	7	47	6.3	10	(67)	10	(67)
>22	13	9	80	9.4	9	(69)	8	(62)
P値 ¹⁾		0.962	0.302	0.368	0.382		0.405	
接種前抗体価								
<1:10	26	5	52	10.4	17	(65)	17	(65)
1:10-1:20	13	12	89	7.2	11	(85)	10	(77)
$\geq 1:40$	2	80	453	5.7	2	(100)	1	(50)
P値 ¹⁾		<0.0001	0.157	0.433	0.126		0.823	

1) P値: Willcoxon rank sum test、Kruskal-Wallis rank test、 χ^2 test、Mantel-extension method

Table4. 患者内での免疫原性関連因子の検討

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			抗体保有率	抗体陽転率
		接種前	接種後	上昇倍数	n (%)	n (%)
性						
男性	58	7	80	10.8	43 (74)	40 (69)
女性	8	5	24	4.4	5 (63)	5 (63)
	P 値 ¹⁾	0.330	0.023	0.088	0.488	0.713
年齢 (years)						
<30	24	9	76	7.3	17 (71)	14 (58)
30-44	26	6	76	12.6	20 (77)	20 (77)
≥45	16	5	52	9.5	11 (69)	11 (69)
	P 値 ¹⁾	0.050	0.634	0.244	0.948	0.547
body mass index (kg/m²)						
<12.5	23	9	82	8.8	19 (83)	16 (70)
12.5-16	22	2	73	11.7	14 (64)	14 (64)
>16	21	2	54	8.8	15 (71)	15 (71)
	P 値 ¹⁾	0.864	0.715	0.833	0.392	0.405
接種前抗体価						
<1:10	49	5	49	9.8	31 (63)	31 (63)
1:10-1:20	13	12	169	14.4	13 (100)	13 (100)
>1:40	4	113	269	2.4	4 (100)	4 (25)
	P 値 ¹⁾	<0.0001	0.001	0.030	0.013	0.007
病名						
Duchenne型筋ジストロフィー	44	7	75	10.5	31 (70)	29 (66)
その他	22	7	58	8.9	17 (77)	16 (73)
	P 値 ¹⁾	0.384	0.587	0.646	0.558	0.575
activity of daily living						
車いす	28	7	80	10.8	21 (75)	20 (71)
ベッド上寝たきり	38	7	62	8.9	27 (71)	25 (66)
	P 値 ¹⁾	0.383	0.352	0.69	0.723	0.626
左室駆出率 (%)						
<33	19	7	64	8.9	14 (74)	13 (68)
33-50	24	6	60	10.4	15 (63)	15 (63)
>50	23	9	85	9.6	19 (83)	17 (74)
	P 値 ¹⁾	0.194	0.478	0.956	0.471	0.675
人工呼吸器						
気管切開人工呼吸器	36	6	127	20.2	26 (72)	24 (67)
非侵襲的持続陽圧呼吸器	27	8	69	8.4	19 (70)	18 (67)
呼吸器なし	3	7	66	10.1	3 (100)	3 (100)
	P 値 ¹⁾	0.086	0.704	0.452	0.547	0.480

1) P値: Willcoxon rank sum test, Kruskal-Wallis rank test, χ^2 test, Mantel-extension method

Table 5. 新型インフルエンザワクチン接種後の副反応の出現頻度と患者群の健常群に対するオッズ比

症状	健常 (N=41)		患者 (N=66)		p 値 ¹⁾	crude OR (95%CI)	adj.OR ²⁾ (95%CI)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)			
眼呼吸器症候群症状	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	1.000	0.62 (0.04-10.12)	NA
結膜充血	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
顔面腫脹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
呼吸器症状	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	NA	NA	NA
全身反応	12 (29)	6 (9)	6 (9)	6 (9)	0.007	0.24 (0.08-0.71)	0.33 (0.06-1.77)
発熱	4 (10)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	0.424	0.44 (0.09-2.08)	NA
全身倦怠感	8 (20)	3 (5)	3 (5)	3 (5)	0.013	0.20 (0.05-0.79)	NA
筋肉・関節痛	2 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0.557	0.30 (0.03-3.42)	NA
頭痛	2 (5)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0.557	0.30 (0.03-3.42)	NA
発疹	0 (0)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	NA	NA	NA
局所反応	21 (51)	20 (30)	20 (30)	20 (30)	0.031	0.41 (0.19-0.93)	0.12 (0.02-0.63)
発赤	17 (41)	17 (26)	17 (26)	17 (26)	0.090	0.49 (0.21-1.12)	0.20 (0.04-1.05)
腫脹	8 (20)	5 (8)	5 (8)	5 (8)	0.077	0.34 (0.10-1.12)	NA
硬結	7 (17)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0.005	0.08 (0.01-0.63)	NA
搔痒	8 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NA	NA	NA
疼痛	13 (32)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	<0.0001	0.07 (0.01-0.32)	NA

NA: 算出できず

1) P 値: χ^2 test、Fisher's exact test

2) 年齢、性、body mass indexで調整

中学生・高校生における単価新型インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性

研究協力者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：藤岡 雅司（ふじおか小児科）
研究協力者：川村 尚久（大阪労災病院小児科）
研究協力者：浜本 芳彦（浜本小児科）
研究協力者：武知 哲久（武知小児科内科）
研究協力者：藤谷 宏子（藤谷クリニック）
研究協力者：徳田 正邦（徳田こどもクリニック）
研究協力者：前田 映子（東大阪生協病院）
研究協力者：橋本 裕美（橋本こどもクリニック）
研究協力者：土田 晋也（つちだ小児科）
研究協力者：松浦 伸郎（松浦医院）
研究協力者：清水 達雄（北摂総合病院小児科）
研究協力者：坂本 浩一（清恵会病院小児科）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

中学生・高校生における単価新型インフルエンザワクチンの接種回数を検討する基礎資料を得るため、大阪府・兵庫県・福井県の12小児科医療機関において、本研究を実施した。同意が得られた中学生・高校生計111人に対して、新型インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前(S0)・1回目接種3週間後(S1)・2回目接種4週間後(S2)のHI抗体価を測定した。また、接種後48時間以内の副反応調査を行った。

1回目接種後抗体価の解析では、接種後にインフルエンザ感染が確認された5人を除外し、106人を解析対象とした。1回目接種後のseroprotection rateは91% (95%CI:85-96)、seroconversion rateは78% (70-86)、幾何平均抗体価上昇倍数は11.9であり、インフルエンザワクチンの免疫原性に関する国際基準を満たした。2回目接種による大きな抗体応答の増強は認めなかった。高校生は中学生と比べて、幾何平均抗体価上昇倍数が有意に低かったが、層化解析・多変量解析の結果から、接種前抗体価の影響が示唆された。重大な副反応の報告はなかった。

A. 研究目的

今般、世界的な流行を引き起こしている2009A (H1N1)インフルエンザに関しては、その抗原性が季節性とは大きく異なることから、2回のワクチン接種が必要となる可能性が考えられた。成人においては、ワクチンの免疫原性に関する臨床試験から、1回接種による良好な抗体誘導が報告されている^{1,2)}。我々は、中学生・高校生の年齢グループにおける新型イ

ンフルエンザワクチンの接種回数について検討する基礎資料を得ることを目的とし、本研究を実施した。

B. 研究方法

大阪府・兵庫県・福井県の小児科診療所と病院小児科12施設の協力を得て、登録時点で新型インフルエンザ感染歴が疑われない中学生63人・高校生48人(計111人)を登録した。対象者には単価不活化新型イン

フルエンザワクチン(阪大微研:HP01A)を2回接種し、接種前(S0)・1回目接種3週間後(S1)・2回目接種4週間後(S2)のHI抗体価を測定した。

インフルエンザワクチンの免疫原性に関する国際的な評価基準(EMEAおよびFDA基準)に従って、seroprotection($S1 \geq 1:40$)・seroconversion[($S0 < 1:10$ and $S1 \geq 1:40$) or ($S1/S0 \geq 4$)]・幾何平均抗体価上昇倍数(GMTR: Geometric Mean Titer Ratio)を評価した。

また、自記式調査票により、接種後48時間以内の全身反応・局所反応、および副反応による医療機関受診について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。また、個人情報の厳正な管理、不参加による不利益がないこと、参加の辞退はいつでも可能であることを説明し、保護者から書式によるインフォームドコンセントを得て実施した。

C. 研究結果

1. 免疫原性(表1~4)

1回目ワクチン接種から、1回目接種3週間後の血清採取までの間にインフルエンザA感染が確認された6人を除外し、106人(中学生60人・高校生46人)を解析対象とした(2回目接種の抗体応答については更に4人を除外し、102人)。ワクチン接種前の時点で既に対象者全体の21%がseroprotectiveを示した。1回目接種後のseroprotection rateは、対象者全体で、91%(95%CI:85-96)、中学生で92%(84-106)、高校生で89%(80-98)であった。seroconversion rateはそれぞれ78%(70-86)、86%(77-95)、78%(66-90)、GMTRはそれぞれ11.9、15.6、8.3であった(表1, 2)。これらの結果はいずれも、欧州医薬品審査庁(EMEA)および米国食品薬品庁(FDA)によるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する評価基準を満たした。また、2回目接種による大きな抗体応答の増強は認めなかった。

以下、1回目接種に対する抗体応答について検討した。seroprotection rateとseroconversion rateは中学生と高校生で有意差を認めなかったが、高校生は中学生と比べてGMTRが有意に低かった($P=0.03$)。このため、中学・高校別に接種前抗体価($<1:10$ 、 $1:10-1:20$ 、 $\geq 1:40$ の3カテゴリー)で分類し、層化解析を行った(表3)。その結果、高校生において接種前抗体価が高い者の割合が多かった。そして、中学生と高校生のい

ずれにおいても、接種前抗体価 $\geq 1:40$ の者でseroconversion rateとGMTRが低かった。

また、多重ロジスティック回帰モデルを用いて、抗体価上昇 ≥ 4 倍に対する、学年(中学生か高校生か)と接種前抗体価(先述の3カテゴリー)のオッズ比を算出した(表4)。接種前抗体価 $\geq 1:40$ は調整前・調整後ともに抗体価上昇 ≥ 4 倍と有意な負の関連を示し、量反応関係が有意であった。また、学年による有意な影響を認めなかった。

2. 副反応(表5)

副反応について、自記式調査票を回収した108人(1回接種後)と103人(2回接種後)を解析対象とした。発熱、全身倦怠感、筋痛・関節痛、頭痛、発疹の全身反応について、7~17%が1つ以上の症状を報告した。最も高頻度に報告されたのは全身倦怠感であった。発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛の局所反応について、34~36%が1つ以上の症状を報告した。最も高頻度に報告された症状は疼痛であった。これらの副反応による医療機関受診は報告されなかった。

D. 考察

米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)は、季節性インフルエンザワクチンに関して、初めてインフルエンザワクチンの接種を受ける月齢6ヶ月~8歳の小児に対して、2回のワクチン接種を勧告している³⁾。しかし、ACIPによる新型インフルエンザワクチンに関する勧告では、2回接種の必要な年齢グループについて、明確には記載されていない⁴⁾。成人においては複数の研究により、新型インフルエンザワクチンの1回接種による良好な抗体誘導が報告されている^{1,2)}。我々は中学生・高校生に相当する13~18歳の年齢グループにおいて、新型インフルエンザワクチンの接種回数に関する基礎資料を得るため、今回の研究を実施した。結果として、この年齢グループにおける新型インフルエンザワクチン1回接種による抗体誘導は、EMEAとFDAによるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する基準を満たした。

この他、今回の結果には、以下の2つの興味深い所見を認めた。1つは、解析対象のうち21%が接種前にseroprotectiveであった点である。本研究では、登録時点で新型インフルエンザ感染歴が疑われた者を除外したが、不顕性感染については除外できなかった可能性が考えられる。また、これまでの季節性イン

フルエンザ感染やワクチン接種による、交差反応性抗体の可能性も考えられる。

2つめは、高校生で中学生と比べ、GMTRが低かった点である。一般に、青年期において年齢に伴って免疫応答が低下することは考えにくい。また、特に高校生では接種前抗体価の高い者が多かったため、これによる影響が考えられた。そこで、学年と接種前抗体価を説明変数とした多変量解析により、抗体価上昇 ≥ 4 倍に対するオッズ比を算出したところ、接種前抗体価が高い者では抗体価上昇 ≥ 4 倍が得られにくいという関連を認めたが、学年の関連は認めなかった。この結果から、高校生では、接種前抗体価の影響により、見かけ上GMTRが低くなっていたことが示唆された。

本研究の限界点として、研究実施時期が新型インフルエンザの流行期と重なったことが挙げられる。研究開始前の不顕性感染に加えて、実施中にも除外できない不顕性感染が存在し、本研究結果が影響を受けた可能性は否定できない。しかし研究開始前の不顕性感染については、接種前抗体価による層化解析により、考慮することが可能である。本研究においては接種前抗体価が低かった者に限った解析でも、抗体応答は良好であった。

結論として、13～18歳の年齢グループにおいて、2009年単価新型インフルエンザワクチンの1回接種により、十分な抗体応答が得られた。しかし、抗原性が異なれば免疫応答も異なることから、この結果は将来の新型インフルエンザワクチンに必ずしも適応可能なものではない。将来の新型インフルエンザ出現に備えるためにも、2回の接種の必要性を規定する因子について検討する必要がある。

E. 結論

中学生・高校生に相当する13～18歳の年齢グループにおいて、新型インフルエンザワクチンの1回接種による抗体誘導は、インフルエンザワクチンの免疫原性関する国際基準を満たした。

参考文献

- 1) Greenburg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009;361:2405-2413
- 2) Plennevaux E, Sheldon, Blatter M, et al. Immune response after a single vaccination against 2009 influenza A H1N1

in USA: a preliminary report of two randomized controlled phase 2 trials. *Lancet* 2010;375:41-48

- 3) Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(RR-8):1-52
- 4) Use of influenza A (H1N1) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR* 2009;58(RR-10):1-8

F. 研究発表

- 1) Masayuki Kobayashi, Satoko Ohfuji, Wakaba Fukushima, Akiko Maeda, Yoshio Hirota. Immunogenicity of a monovalent inactivated 2009 influenza A (H1N1) vaccine among japanese adolescents. *Options for the Control of Influenza VII*, 3-7 September 2010, Hong Kong
- 2) 小林真之、前田章子、前田映子、松浦伸郎、浜本芳彦、川村尚久：中学生・高校生における新型インフルエンザワクチンの免疫原性。第42回小児感染症学会学術集会、仙台市、2010.11.26-27

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

表1. Seroconversion rate と Seroprotection rate

カテゴリー	Seroprotection rate			P value	Seroconversion rate			P value
	1回接種後	2回接種後			1回接種後	2回接種後		
	% (95%CI)	% (95%CI)	% (95%CI)		% (95%CI)	% (95%CI)	% (95%CI)	
全体	91 (85-96)	94 (90-99)		(P=0.180)	78 (70-86)	82 (75-90)		(P=0.103)
学校								
中学生	92 (84-106)	95 (89-101)		(P=0.564)	83 (74-93)	86 (77-95)		(P=0.564)
高校生	89 (80-98)	93 (86-101)		(P=0.157)	72 (58-85)	78 (66-90)		(P=0.083)
	(P=0.658)	(P=0.804)			(P=0.151)	(P=0.326)		

表2. 幾何平均抗体価とその上昇倍数

カテゴリー	幾何平均抗体価			GMTR	
	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0
全体	12	145	147	11.9	12.1
学校					
中学生	10	162	158	15.6	15.4
高校生	15	126	136	8.3	9.0
				(P=0.031)	(P=0.034)

表3. 中学・高校別の接種前抗体価による層化解析

接種前抗体価	N	Seroprotection rate	Seroconversion rate	GMTR
		%	%	
中学生	60			
<1:10	30	87	26	25.9
1:10-1:20	21	95	20	13.6
≥1:40	9	100	4	4.0
		(Trend P=0.151)	(Trend P=0.033)	(P=0.004)
高校生	46			
<1:10	18	78	78	13.7
1:10-1:20	15	93	93	13.9
≥1:40	13	100	38	2.4
		(Trend P=0.047)	(Trend P=0.031)	(P<0.001)

表4. 抗体価上昇 ≥ 4 倍に対するオッズ比

カテゴリー	Univariate			Multivariate		
	OR (95%CI)	P value		OR (95%CI)	P value	
学校						
中学生	1.00			1.00		
高校生	0.55 (0.20-1.54)	0.257		0.86 (0.25-3.03)	0.817	
接種前抗体価						
<1:10	1.00			1.00		
1:10-1:20	1.13 (0.18-7.16)	0.894		1.14 (0.18-7.22)	0.889	
≥1:40	0.05 (0.01-0.20)	<0.001		0.05 (0.01-0.21)	<0.001	
	(Trend P<0.001)			(Trend P<0.001)		