

2) インフルエンザ分科会

高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究 ーインフルエンザ罹患と関連する要因ー

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：伏木 康弘（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：大浦 麻絵（国立循環器病研究センター研究所病態ゲノム医学部）

研究要旨

2010年5月に実施した第2回追跡調査に2010年8月までに回答があった1,660人(90.5%)を対象として、2009年10月～2010年4月までのワクチン接種及び非接種の理由を男女別、前期・後期高齢者別に検討した。

ワクチンの接種行動は女性と後期高齢者に多くみられ、接種行動は、ワクチンの効果に対する期待である可能性が示された。反面、家族や医師の助言により接種する割合が低く、自己で接種、非接種を決定しているのか、助言を得る機会が少ないためか今回の調査では明らかにできなかった。

非接種の理由は、ワクチンへの不安が上位にあり、ワクチンの効果、副反応の正しい知識の普及が接種者を増加させる可能性も考えられる。

男性では家族の助言の割合が、女性では副作用が不安の割合が有意に高く、接種の拡大に向けた対応を検討するうえで参考となる可能性が考えられる。

A. 研究目的

私たちはこれまで、北海道札幌市近郊の7市町の在宅高齢者において、インフルエンザワクチン接種、生活習慣がインフルエンザ罹患リスクやインフルエンザ様疾患罹患リスクに与える影響を、追跡調査研究や断面研究の方法によって検討してきた。

2010追跡調査に於いては、予防法の1つである、インフルエンザワクチン接種(以下ワクチン接種)は、高齢者においても、インフルエンザ発症、罹患後の重症化のリスクを低減していることが示されてきている。そこで、高齢者のワクチン接種と非接種の理由を明らかにして、ワクチン接種の普及による、今後のインフルエンザ感染対策の一助とした。

B. 研究方法

1. 在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関する追跡調査研究

2007年9月に65歳～84歳までの札幌市近郊の4市3町に在住する3,583人を無作為抽出し、生活習慣と生命

予後に関する追跡調査に同意した1,955人(54.6%)から基礎調査票の回答を得た。1,955人のコホートについて、2008年9月に、2007/2008シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種に関する調査を行い、その後、2009年9月と2010年5月に2回の追跡調査を行った。

2008年9月のインフルエンザワクチン接種に関する調査が完了した1,783人に対する2回の追跡調査を行ったところ、観察終了日(2010年6月)までに、そのうちの27人が死亡しており、27人が要介護状態となっていた。今回は、2010年5月に実施した第2回追跡調査に2010年8月までに回答があった1,660人(90.5%)を対象として、2009年10月～2010年4月までのワクチン接種及び非接種の理由を男女別、前期・後期高齢者別に検討した。

なお、調査票は原則本人のみが記入する自記式とし、配布、回収は郵送で行った。また、2010年5月のワクチン接種及び非接種行動の理由を調査するための項目は以下のとおりである。

接種の理由：①過去に感染したから。②感染しにくくなるから。③重症化を防ぐから。④医師の勧めにより。⑤家族の勧めにより。

非接種の理由：①ワクチンの効果に疑問。②接種に行くのが大変だから。③副作用が不安だから。④費用が高いから。⑤注射が嫌いだから。

ロジスティック回帰分析によって、年齢、性別、主観的健康度を調整して、インフルエンザワクチン接種が要介護状態になるリスクや死亡するリスクに与える影響のオッズ比とその95%信頼区間を計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究協力者の基礎調査は郵送法で行った。研究の内容に関する説明書を同封し、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報は厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した上で、同意書にサインし返送した者のみを協力者とした。基礎調査票のみの返送では参加同意とは見なさず、参加意志があるのであれば必ず同意書を返送するよう再度依頼した。住所氏名が記載された調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵の掛かるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピュータには保存しないこととした。

C. 結果

1. 在宅高齢者に対するワクチン接種及び非接種の理由を性別、前期・後期高齢者別に検討した結果

表1のとおり、ワクチンの接種者の割合は、全対象者では54.6%であった。男女別では、男性49.7%、女性、59.5% ($P<0.001$)で有意に女性が高い接種割合を示した。高齢者区分別では、前期高齢者、50.9%、後期高齢者58.0% ($P=0.004$)で有意に後期高齢者が接種割合を示した。

表2のとおり、ワクチン接種の理由は、重症化を防ぐから非接種の理由の割合による順位では、重症化を防ぐから86.5%、感染しにくくなるから83.0%、家族の勧めにより26.7%、医師の勧めにより20.1%、過去に感染したから14.4%。ワクチン非接種の理由は、ワクチンの効果に疑問25.4%、副作用が不安だから20.7%、接種に行くのが大変だから17.4%、注射が嫌いだから14.5%、費用が高いから12.6%であった。

表3のとおり、ワクチン接種及び非接種の理由を男女別に検討したところ、接種理由では家族の勧めは男性に多い傾向が有意であった ($P<0.001$)。また、非接種の理由では、副作用が不安は女性に多い傾向が有意であった ($P=0.001$)。

表4のとおり、ワクチン接種摂取及び非接種の理由を高齢者区分別に検討したところ有意な傾向は示されなかった。

D. 考察

ワクチンの接種行動は女性と後期高齢者に多くみられた。接種の理由では重症化を防ぐ、インフルエンザに感染しにくくなるが80%を超えており、ワクチンの効果に対する期待が動機になっている可能性が示された。その反面、家族や医師の助言により接種する割合が低かったが、助言を受けても自らの考えで接種、非接種を決定しているのか、助言を得る機会が少ないためか今回の調査では明らかにできなかった。

非接種の理由では、ワクチンの効果に疑問を持っている、あるいは副作用の不安が上位にあり、ワクチンの効果、副反応を検証し正しく伝え、ワクチンの信頼性を高めることが接種を拡大させる可能性も考えられる。

また、男女別の検討では、接種の理由が男性で「家族の助言」の割合が、非接種の理由が女性で「副作用が不安」の割合が有意に高かったので、接種の拡大に向けたアプローチ方法の一つとなりうる可能性も考えられる。

今回の接種と非接種の理由は、調査対象者に違いはあるが、先行調査¹⁾結果と理由の順位や割合が比較的類似していると考えられ、対象者による差は大きくない可能性が考えられる。

E. 結論

ワクチンの効果と副作用の正しい知識の啓蒙普及をすることと共に、男性では家族への教育及び女性では副作用への正しい教育が接種の拡大となりうる可能性も考えられる。

文献

- 1) 斉藤朋子、大藤さとし：神経筋疾患患者におけるインフルエンザワクチンの安全性と有効性に関する研究。インフルエンザ及び近年流行が問題となっ

ている呼吸器感染症の分析疫学研究 平成21年度
総括・分担研究報告書 2010；110-117

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

伏木康弘、大西浩文、大浦麻絵、坂内文男、森 満.
高齢者におけるインフルエンザ罹患と関連する要因.
第61回北海道公衆衛生学会、一般演題. 旭川、2010.
9. 18. 抄録集：108－109

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 インフルエンザワクチン特性別接種状況

項目	性別	はい	割合	いいえ	割合	P値
	回答数	1660人				
インフルエンザワクチン接種		907人	55	753人	45.4%	
男女別ワクチン接種状況						
	男性	411人	49.7%	416人	50.3%	<0.001
	女性	496人	59.5%	337人	40.5%	
高齢者区分別ワクチン接種状況						
	前期†	401人	50.9%	387人	49.1%	0.004
	後期§	506人	58.0%	366人	42.0%	

† 前期は67～74歳 § 後期は75～87歳

表2 インフルエンザワクチン接種, 非接種の理由の割合による順位

項目	内容	総人数	割合
接種の理由	接種者	907人(未回答者あり)	
1. 重症化を防ぐから	はい	784人	86.5%
	いいえ	122人	13.5%
2. 感染しにくくなるから	はい	752人	83.0%
	いいえ	154人	17.0%
3. 家族の勧めにより	はい	242人	26.7%
	いいえ	664人	73.3%
4. 医師の勧めにより	はい	182人	20.1%
	いいえ	723人	79.9%
5. 過去に罹患したから	はい	130人	14.4%
	いいえ	775人	85.6%
非接種の理由	非接種者	753人	
1. ワクチンの効果が疑問だから	はい	191人	25.4%
	いいえ	562人	74.6%
2. 副作用が不安だから	はい	156人	20.7%
	いいえ	597人	79.3%
3. 接種に行くのが大変だから	はい	131人	17.4%
	いいえ	622人	82.6%
4. 注射が嫌いだから	はい	109人	14.5%
	いいえ	644人	85.5%
5. 費用が高いから	はい	95人	12.6%
	いいえ	658人	87.4%

表3 接種・非接種の男女別理由

項目	内容	はい	割合	いいえ	割合	P値
接種の理由(複数回答)	接種者	907人(未回答者あり)				
過去に罹患したから	男性	56人	13.7%	354人	86.3%	0.581
	女性	74人	14.9%	421人	85.1%	
感染しにくくなるから	男性	339人	82.5%	72人	17.5%	0.704
	女性	413人	83.4%	82人	16.6%	
重症化を防ぐから	男性	351人	85.4%	60人	14.6%	0.363
	女性	433人	87.5%	62人	12.5%	
医師の勧めにより	男性	94人	22.9%	317人	77.1%	0.059
	女性	88人	17.8%	406人	82.2%	
家族の勧めにより	男性	140人	34.1%	271人	65.9%	<0.001
	女性	102人	20.6%	393人	79.4%	
非接種の理由(複数回答)	非接種者	753人				
ワクチンの効果が疑問だから	男性	93人	22.4%	322人	77.6%	0.039
	女性	94人	28.1%	241人	71.9%	
接種に行くのが大変だから	男性	75人	18.1%	340人	81.9%	0.588
	女性	56人	16.6%	282人	83.4%	
副作用が不安だから	男性	67人	16.1%	348人	83.9%	0.001
	女性	89人	26.3%	249人	73.7%	
費用が高いから	男性	57人	13.7%	358人	86.3%	0.306
	女性	38人	11.2%	300人	88.8%	
注射が嫌いだから	男性	50人	12.0%	365人	88.0%	0.036
	女性	59人	17.5%	279人	82.5%	

表4 接種・非接種の高齢者区分別理由

項目	内容	はい	割合	いいえ	割合	P値
接種の理由(複数回答)	接種者	907人(未回答者あり)				
過去に罹患したから	前期†	55人	13.8%	345人	86.3%	0.639
	後期§	75人	14.9%	430人	85.1%	
感染しにくくなるから	前期	330人	82.3%	71人	17.7%	0.613
	後期	422人	83.6%	83人	16.4%	
重症化を防ぐから	前期	343人	85.5%	58人	14.5%	0.433
	後期	441人	87.3%	64人	12.7%	
医師の勧めにより	前期	83人	20.7%	318人	79.3%	0.694
	後期	99人	19.6%	405人	80.4%	
家族の勧めにより	前期	103人	25.7%	298人	74.3%	0.534
	後期	139人	27.5%	366人	72.5%	
非接種の理由(複数回答)	非接種者	753人				
ワクチンの効果が疑問だから	前期	95人	24.6%	291人	75.4%	0.626
	後期	96人	26.2%	271人	73.8%	
接種に行くのが大変だから	前期	71人	18.4%	315人	81.6%	0.459
	後期	60人	16.3%	307人	83.7%	
副作用が不安だから	前期	86人	22.3%	300人	77.7%	0.278
	後期	70人	19.1%	297人	80.9%	
費用が高いから	前期	49人	12.7%	337人	87.3%	0.947
	後期	46人	12.5%	321人	87.5%	
注射が嫌いだから	前期	55人	14.2%	331人	85.8%	0.856
	後期	54人	14.7%	313人	85.3%	

† 前期は67～74歳 § 後期は75～87歳

高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究 —死亡や要介護状態のリスクに対する影響。研究結果と文献レビュー—

研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：伏木 康弘（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：大浦 麻絵（国立循環器病研究センター研究所病態ゲノム医学部）

研究要旨

追跡調査によって在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が、死亡するリスクと要介護状態になるリスクとに与える影響の有無を検討した。また、在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関するコホート研究の論文を検索した。

2007/2008シーズンにインフルエンザワクチンを接種していた人は、接種していなかった人と比べて、2008年9月から2010年6月までに死亡していたリスクが低く、また、要介護状態になるリスクは高かったが、いずれも有意ではなかった。さらに、2008/2009シーズンにインフルエンザワクチンを接種していた人は、接種していなかった人と比べて、2009年9月から2010年6月までに死亡していたリスクが高く、また、要介護状態になるリスクは高かったが、いずれも有意ではなかった。

2001年以降に出版された在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種と死亡リスクとの関連性についてのコホート研究は、8件の英文原著論文が検索された。それらの結果から、在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の死亡リスク低下への効果をコホート研究によって観察する際には、seasonality、vaccine match、severity、age、および、specificity in endpointを考慮する必要があり、confounding by indicationやhealthy vaccine effectに対する注意が必要である、と考えられた。

A. 研究目的

われわれはこれまでに、北海道における在宅高齢者について、インフルエンザワクチン接種がインフルエンザ罹患リスクやインフルエンザ様疾患罹患リスクに与える影響を、追跡調査研究¹⁾や断面研究^{2,3)}の方法によって検討してきた。

このたび、標本サイズは大きくはないが、追跡調査によって在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が、死亡するリスクと要介護状態になるリスクとに与える影響の有無を検討したので報告する。また、在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関するコホート研究の論文を検索して、今後の研究計画を立てる際の一助とした。

B. 研究方法

1. 在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関する追跡調査研究

2007年9月に65歳から84歳までの札幌市近郊の4市3町に在住する3,583人を無作為抽出し、生活習慣と生命予後に関する追跡調査に同意した1,955人(54.6%)から基礎調査票の回答を得た。1,955人のコホートについて、2008年9月に、2007/2008シーズンにおけるインフルエンザワクチン接種に関する調査を行い、その後、2009年9月と2010年5月に2回の追跡調査を行った。

2008年9月のインフルエンザワクチン接種に関する調査が完了した1,783人に対する追跡調査を行ったところ、2010年6月までに、そのうちの27人が死亡しており、27人が要介護状態となっていた。また、2009年9月のインフルエンザワクチン接種に関する調査が

完了した1,637人に対する追跡調査を行ったところ、2010年6月までに、そのうちの12人が死亡しており、9人が要介護状態となっていた。

ロジスティック回帰分析によって、年齢、性別、主観的健康度を調整して、インフルエンザワクチン接種が要介護状態になるリスクや死亡するリスクに与える影響のオッズ比とその95%信頼区間を計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究計画や個人情報の管理方法などについて札幌医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。研究協力者の基礎調査は郵送法で行った。研究の内容に関する説明書を同封し、データは集団として解析されるため個人名が公表されることはないこと、個人情報は厳正に管理すること、不参加でも不利益はないこと、研究参加はいつでも撤回できることなどを説明した上で、同意書にサインし返送した者のみを協力者とした。基礎調査票のみの返送では参加同意とは見なさず、参加意志があるのであれば必ず同意書を返送するよう再度依頼した。住所氏名が記載された調査票は、札幌医科大学医学部公衆衛生学教室で担当者が鍵の掛かるロッカーに入れて管理し、入力した電子データはネットワークに接続したコンピュータには保存しないこととした。

2. 在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関するコホート研究の文献検索

MEDLINEを活用して、2000年以降に出版された在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種と死亡リスクとの関連性についてのコホート研究の英語原著論文に関して、influenza vaccine, elderly, community-dwelling, mortality, cohort studiesという5つのキーワードによって、systematic reviewを行った。

C. 結果

1. 在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関する追跡調査研究

表1のとおり、2007/2008シーズンにインフルエンザワクチンを接種していた968人は、接種していなかった788人と比べて、2008年9月から2010年6月までに死亡していたリスクが低く(OR=0.55, 95%CI 0.25, 1.22)、また、2008年9月から2010年6月までに要介護状態になるリスクは高かったが(OR=1.96, 95%CI 0.77, 4.99)、いずれも有意ではなかった。

さらに、2008/2009シーズンにインフルエンザワクチンを接種していた868人は、接種していなかった757人と比べて、2009年9月から2010年6月までに死亡していたリスクが高く(OR=1.15, 95%CI 0.36, 3.70)、また、2009年9月から2010年6月までに要介護状態になるリスクは高かったが(OR=1.07, 95%CI 0.26, 4.39)、いずれも有意ではなかった。

2. 在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種が死亡リスクに与える影響に関するコホート研究の文献検索結果

2001年以降に出版された在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種と死亡リスクとの関連性についてのコホート研究の結果を表2に示したが、8件の英文原著論文が検索された。

Nordinら⁴⁾が米国で行ったコホート研究によると、1996/1997年のインフルエンザ流行期においてインフルエンザワクチン接種群は非接種群と比べて60%の総死亡率減少効果がみられたが、1997/1998年のインフルエンザ流行期においては39%の総死亡率減少効果であった。このことから、インフルエンザワクチン接種の総死亡率減少効果の大小には、インフルエンザの流行状況が影響すると考えられた。Armstrongら⁵⁾が英国で行ったコホート研究によると、インフルエンザワクチン接種群は非接種群と比べてハザード比が0.89と有意に低下していた。

Mangtaniら⁶⁾が英国で行った呼吸器疾患による死亡をエンドポイントにしたコホート研究によると、インフルエンザ流行期においては、重篤な疾患を有しない低危険群であろうと、重篤な疾患を有する高危険群であろうと、顕著なインフルエンザワクチン接種の死亡率減少効果がみられたが、夏季においては、重篤な疾患を有する高危険群においてのみ死亡率減少効果がみられた。Voordouwら⁷⁾がオランダで行ったコホート研究によると、1回のインフルエンザワクチン接種の総死亡に対するハザード比は0.90で有意ではなかったが、2年以上続けてのインフルエンザワクチン接種の総死亡に対するハザード比は0.85であり、有意に低下していた。

Jacksonら⁸⁾が米国で行ったコホート研究によると、インフルエンザの流行前、期間中、および、流行後のインフルエンザワクチン接種による総死亡のリスクが、いずれも有意に低下していたことから、ワクチン接種による効果ではなくて、何らかの交絡か選

択バイアスではないかと考察した。Nicholら⁹⁾が米国で行ったコホート研究によると、インフルエンザワクチン接種群は非接種群と比べてハザード比が0.67と有意に低下していた。

Örtqvistら¹⁰⁾がスウェーデンで行ったコホート研究によると、インフルエンザの流行期間と非流行期間の死亡率の差からインフルエンザワクチン接種の有効性を判断すると、1998/1999年では14%であり、1999/2000年では19%で有効であったが、2000/2001年では1%であり有効ではなかった。このことから、有効性は、その年のインフルエンザの流行状況の影響を受けると考えられた。Firemanら¹¹⁾が総死亡とともに、心疾患か呼吸器疾患による死亡をエンドポイントにして米国で行ったコホート研究によると、インフルエンザワクチン接種における総死亡の減少率は4.6%であったが、心疾患か呼吸器疾患による死亡の減少率は8.5%であった。

D. 考察

Simonsenらによる総説のとおり¹²⁾、在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の死亡リスク低下への効果をコホート研究によって観察する際には、表3のように、seasonality、vaccine match、severity、age、および、specificity in endpointを考慮する必要がある。インフルエンザ流行期に限りリスクを比較する方がより大きな効果を検出することができる。その年のインフルエンザワクチンが流行するインフルエンザの型とマッチしている方が大きな効果を検出することができる。その年のインフルエンザの流行が大きい方が大きな効果を検出することができる。従って、複数年の観察が必要となる。調査対象となる高齢者の年齢層は、より低い方が大きな効果を検出することができる。

表4のとおり¹²⁾、観察終点としての死亡については、総死亡の場合は、インフルエンザワクチン接種の特異性は低い、頻度が高いという特徴がある。呼吸器疾患や心疾患による死亡の場合は、特異性は中程度となり、頻度も中程度となる。インフルエンザによる死亡の場合は、インフルエンザワクチン接種の特異性は高い、頻度が低いという特徴がある。

さらに、インフルエンザワクチン接種の死亡リスク低下への効果を観察する際には、confounding by indication(重篤な疾患を有する人ほどインフルエンザワクチン接種を受けさせられる傾向にある)や、

healthy vaccine effect(健康志向が強い人ほどインフルエンザワクチン接種を受けたがる傾向にある)に対する注意が必要である。

E. 結論

在宅高齢者に対するインフルエンザワクチン接種の死亡リスク低下への効果をコホート研究によって観察する際には、seasonality、vaccine match、severity、age、および、specificity in endpointを考慮する必要がある。さらに、confounding by indicationやhealthy vaccinee effectに対する注意が必要である。

文献

- 1) Oura A, Ohnishi H, Hara M, Sakauchi F, Fushiki Y, Mori M. Effectiveness of influenza vaccines in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly, 2006-07 seasons: Population-based cohort study in Japan. *Sapporo Med J* 2009; 78: 31-37.
- 2) 森 満, 大西浩文, 大浦麻絵, 伏木康弘. 高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究—インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ罹患等の追跡調査. 2007/08シーズン結果報告—インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究. 平成20年度総括・分担研究報告書, 2009; 13-23.
- 3) 森 満, 伏木康弘, 大西浩文, 大浦麻絵. 高齢者の生活習慣と生命予後に関するコホート研究—インフルエンザワクチン接種と関連する要因. 2008/09シーズン結果報告2—インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究. 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010; 23-28.
- 4) Nordin J et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plan. *J Infect Dis* 2001; 184: 665-670.
- 5) Armstrong BC et al. Effect of influenza vaccination on excess deaths occurring during periods of high circulation of influenza: cohort study in elderly people. *BMJ* 2004; 329: 660-663.
- 6) Mangtani P et al. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom General Practice Research Database. *J Infect Dis* 2004; 190: 1-10.
- 7) Voordouw ACG et al. Annual revaccination against

influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. JAMA 2004; 292: 2089-2095.

- 8) Jackson LA et al. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. Int J Epidemiol 2006; 35: 337-344.
- 9) Nichol KL et al. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357: 1373-1381.
- 10) Örtqvist Å et al. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. Eur Respir J 2007; 30: 414-422.
- 11) Fireman B et al. Influenza vaccination and mortality: differentiating vaccine effects from bias. Am J Epidemiol 2009; 170: 650-656.
- 12) Simonsen L et al. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy. Lancet Infect Dis 2007; 7: 658-666.

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

Table 1. Effectiveness for all-cause mortality and developing frailty of influenza vaccination in community-dwelling elderly older than 65 years evaluated with the cohort study in Hokkaido between 2007 and 2010.

Season of vaccination	Influenza vaccination	Study subjects	Being dead	Adjusted odds ratio of all-cause mortality	95% confidence interval	Developing frailty	Adjusted odds ratio of developing frailty	95% confidence interval
2007/2008	Yes	968	From September, 2008 to June, 2010 12	0.55	0.25, 1.22	From September, 2008 to June, 2010 21	1.96	0.77, 4.99
	No	788	15	1.00		6	1.00	
2008/2009	Yes	868	From September, 2009 to June, 2010 7	1.15	1.28, 1.90	From September, 2009 to June, 2010 6	1.07	0.26, 4.39
	No	757	5	1.00		3	1.00	

Adjusted odds ratio: Adjusted for age, sex, and self-perceived health status

Table 2. Effectiveness for all-cause mortality of influenza vaccination in community-dwelling elderly evaluated with cohort studies published between 2001 and 2010 years.

First Authors	Reference Number	Publication year	Country	Cohort	Person-year	Age class	Decedents	Hazard ratio	95% Confidence interval	Effectiveness (%)	95% Confidence interval	Comment	
Nordin	4	2001	USA	122,974		65 ≥	1332			60%	55%-65%	1996/1997, Total season	
				158,454		1781	39%			33%-44%	1997/1998, Total season		
Armstrong	5	2004	UK	24,535		75 ≥	910	0.89	0.80-0.98				
Mangtani	6	2004	UK			65 ≥	Death due to respiratory diseases	692,819	0.79	0.71-0.89			Low-risk group, Season
									0.71	0.66-0.78			High-risk group, Season
									0.99	0.89-1.10			Low-risk group, Summer
									0.90	0.83-0.98			High-risk group, Summer
Voordouw	7	2004	Netherlands	26,071		65 ≥	3,485	0.90	0.78-1.03			Annual vaccination, once	
								0.85	0.75-0.96			Annual vaccination, more than once	
Jackson	8	2006	USA	72,527	338,264	65 ≥	6,753	0.39	0.33-0.47			Before season	
								0.56	0.52-0.61			During season	
								0.74	0.67-0.80			After season	
Nichol	9	2007	USA				713,872	0.67	0.64-0.70				
Örtqvist	10	2007	Sweden	260,000		65 ≥	547, Excess death		0.56	0.52-0.60	14%	5%-23%	1998/1999, Season
									0.65	0.60-0.70			1998/1999, Off-season
									0.60	0.56-0.65	19%	11%-27%	1999/2000, Season
									0.75	0.70-0.80			1999/2000, Off-season
									0.63	0.59-0.67	1%	-11%-10%	2000/2001, Season
Fireman	11	2009	USA			65 ≥	61,436, All causes 31,798, Cardiovascular or respiratory disease			4.6%	0.7%-8.3%		
										8.5%	3.3%-13.4%		

Table 3. Analytical framework for identifying residual bias in cohort studies of elderly people in mortality benefits of influenza vaccination

	Setting of greater expected risk ratio reduction	Setting of lower expected risk ratio reduction
Seasonality	Influenza season	Pre-influenza season
Vaccine match	Well-matched season	Mismatched season
Severity	Severe season	Mild season
Age	Younger people (65–74 years old)	Older people (75 years or over)
Specificity in endpoint	High-specificity endpoints	Low-specificity endpoint

Adapted from Simonsen L et al. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–666.

Table 4. Clinical items on the specificity in endpoint in mortality benefits of influenza vaccination

Specificity	Frequency	Endpoint
Low (less than 5%)	High	All-cause mortality Mortality due to respiratory or cardiac diseases
Medium	Medium	Mortality due to influenza-like illness without laboratory confirmation Mortality due to pneumonia and influenza
High (more than 90%)	Low	Mortality due to laboratory-confirmed influenza

Adapted from Simonsen L et al. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 658–666.

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

2010年版「インフルエンザの予防と対策」の刊行

- 研究分担者：小笹晃太郎（財団法人放射線影響研究所疫学部（編集））
研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学（編集））
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（編集））
研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所（アドバイザー））
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市港保健所（アドバイザー））
研究分担者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）
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）
研究協力者：葛西 健（WHO西太平洋地域事務局（監修））
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（編集））
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学（アドバイザー））
研究協力者：岩田 康一（名古屋市港保健所）
研究協力者：大浦 麻絵（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）
研究協力者：北原 宏（筑波大学大学院人間総合科学研究科）
研究協力者：神谷 元（国立感染症研究所感染症情報センター）
研究協力者：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：松井 大輔（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）
研究協力者：松永 一朗（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：麦谷 歩（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
医療法人相生会墨田病院）
研究協力者：山口 真也（霞ヶ浦医療センター小児科）
研究協力者：渡邊 功（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）
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）
共同研究者：乾 未来（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：熊谷 桂子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：小林 真之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：齋藤 朋子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：高橋 真治（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：武知茉莉亜（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：出口 晃史（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：中原 薫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：余谷 暢之（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

わが国におけるワクチンによるインフルエンザの予防と対策を標準的な手法で行うことを普及するために、インフルエンザの予防と対策の指針として世界標準である米国の予防接種諮問委員会（ACIP）が毎年行っている勧告の2010年版の内容を翻訳して出版した。本年の勧告では、従来は重症インフルエンザの高リスク者を指定して接種勧奨を行ってきたことから、月齢6ヶ月以上のすべての人々に対する普遍的接種（universal vaccination）に変更したことが特徴であった。

A. 研究目的

わが国におけるインフルエンザの予防と対策が標準的な手法によって行われることを普及させる。

B. 研究方法

米国の予防接種諮問委員会(ACIP)のワクチンによるインフルエンザの予防と対策に関する勧告(2010年版)¹⁾を、標記の分担研究者、研究協力者、共同研究者によって分担して翻訳し、鷲尾、大藤、福島、小笹が分担して訳文チェックなどを行って共同編集し、鈴木、前田、加瀬が各専門領域について点検し、研究代表者および葛西が監修した。

C. 研究結果

2010年の勧告の主要点として、まず、6ヶ月以上の年齢のすべての人々に対して、毎年の接種を、2010/11シーズンについて行うこと(universal vaccination)が挙げられる。これは、従来の高リスク者を特定する接種勧奨者設定法でも、2009年の季節性インフルエンザワクチンの接種勧奨者が米国民の83%に及ぶため、universal vaccinationとした方が簡便であり、接種勧奨に好都合なためである。ただし、従来同様、重症インフルエンザや合併症を発症するリスクの高い人たち等への接種努力を継続すべきであるとし、これらの人を、もしワクチンが不足した場合の優先接種者としている。なお、本年はこのグループに、アメリカ・アラスカ先住民と、BMI 40以上の重度肥満者が加えられた。これは、この人々が、2009年パンデミック時に重症インフルエンザのハイリスクとなったためである。

2010-11年シーズンの3価ワクチンには、A/California/7/2009(H1N1)類似株、A/Perth/16/2009(H3N2)類似株、およびB/Brisbane/60/2008類似株を使用するとされた。このH1N1株は、2009年パンデミックワクチンに使用されたのと同じ株である。このため、6ヶ月から8歳の小児は2009/10シーズンのワクチン接種状況により、接種回数が分かれる。すなわち、2009/10シーズンに、2009年H1N1ワクチンの接種を受け、通常の季節性ワクチンを規程通り受けてきた児は、2010/11シーズンは1回接種でよいが、それ以外は2回接種することとなる。

そのほか、65歳以上の高齢者用に新しく「フルゾン・高用量」(通常4倍量、すなわち各抗原量60mcg)が米国で承認されたが、免疫応答の高いことが、イン

フルエンザ疾患の防御効果に結びつくかどうかは不明である。

本翻訳は、(財)日本公衆衛生協会より、2010年版「インフルエンザの予防と対策」として発行した。

D. 考察

本勧告のワクチン適応等は、米国ACIPによるものであり、わが国の予防接種法に規定されているものとは異なるが、インフルエンザワクチン接種の実施における日常の保健医療活動の指針として、学術的に参考とする価値があると考えられた。

E. 結論

米国疾病管理センター(CDC)の予防接種諮問委員会(ACIP)の勧告を翻訳刊行した。本研究は、インフルエンザの予防と対策の標準的な手法の普及に貢献すると考えられる。

文献

- 1) Department of Health and Human Services (DHHS): Prevention and Control of Influenza with Vaccines, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Recommendations and Reports. Morbidity and Mortality Weekly Report 59 (RR-8), 1-62, Aug 6, 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

翻訳書

廣田良夫、葛西健(監修)．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、2010年版．日本公衆衛生協会：東京(出版予定)

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

乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究 —若年小児における三価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性と年齢の関連—

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）
研究協力者：麦谷 歩（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：伊藤 一弥（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
研究協力者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会九州臨床薬理クリニック）
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：前田 章子（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
共同研究者：高見沢明久（財団法人阪大微生物病研究会）
共同研究者：合田 英雄（財団法人阪大微生物病研究会）
共同研究者：石川 豊数（財団法人阪大微生物病研究会）
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院）
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院）
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院）
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院）
研究協力者：芝尾 京子（医療法人しばおクリニック）
共同研究者：小柳 英樹（医療法人相生会どうどうクリニック）
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

小児科診療所6施設（福岡県5、東京都1）において、4歳未満の乳幼児259人（0歳64、1歳65、2歳64、3歳66）を対象に、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性を検討した（2005/06シーズン、前向き cohort study）。本邦規定量の三価不活化季節性インフルエンザワクチンを2回接種し、接種前・1回接種4週後、2回接種4週後に血清を採取しHI価を測定した。結果指標は、幾何平均抗体価、上昇倍数、Seroprotection Rate、Seroconversion Rateとし、多変量ロジスティック回帰モデルによりオッズ比（95%信頼区間）を算出した。調整変数は接種前HI価、年齢、過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、昨シーズンの39℃以上の発熱を伴うインフルエンザ様疾患罹患とした。多変量解析の結果、年齢のHI抗体価4倍上昇に対する調整オッズ比は、S1/S0ではA（H1N1）株は、1歳児で2.12（0.72-6.25）、2歳児で12.05（3.65-39.7）、3歳児で7.33（2.29-23.4）と上昇し、年齢が高くなるほど上昇倍数が大きくなる正の関連を認めた（Trend $p < 0.01$ ）。同様の傾向はA（H3N2）およびB株でも認められた。S2/S0においても同様に、株に拘らず年齢との正の関連がみられ、A（H1N1）およびB株ではTrend $p < 0.001$ であった。Seroprotection rateおよびSeroconversion Rateに対する調整オッズ比でも同様の結果が得られた。0歳児および1歳児では、2歳児および3歳児に比べ抗体応答が低く、年齢が上昇するほど抗体応答が高まる傾向を認めた。0歳児の接種量は0.1mlと少ないが、1歳児と2歳児および3歳児の接種量は同量（0.2ml）であり、より若年の乳幼児における免疫応答の低さは、年齢そのものの影響など接種量以外の影響が考えられた。

A. 研究目的

わが国では諸外国に比べ、乳幼児へのインフルエンザワクチン接種量が少なく(1歳未満0.1ml、1歳以上6歳未満0.2ml、6歳以上13歳未満0.3ml、13歳以上0.5ml)、現行接種量での免疫原性には議論があり、現在接種量の変更が検討されている。しかし、年齢と免疫原性の関連について、乳幼児を対象とし、接種前抗体価や年齢を考慮して適切にデザインされた研究は報告されていない。本研究では4歳未満の乳幼児を対象とし、接種前抗体価等の関連因子を調整し、免疫原性と年齢の関連を検討した。

B. 研究方法

2005/06シーズンに、小児科診療所6施設(福岡県5、東京都1)において、多施設共同前向きコホート研究を実施した。対象者は2005年11月末までに本邦規定量(1歳未満0.1ml、1歳以上0.2ml)の三価不活化ワクチンを30日間隔で2回、皮下接種した。接種前、1回接種4週後、2回接種4週後に血清を採取した。

(倫理面への配慮)

研究プロトコルおよび同意説明文書は医療法人相生会臨床試験審査委員会の承認を得た。また、対象者の保護者に、研究内容、記録の閲覧と個人情報保護の保護、参加・不参加および同意撤回の自由、予測される利益・不利益、健康被害が発生した場合の治療および補償などについて十分に説明した後、文書による同意を得ており、倫理面の問題は無い。

選択基準は4歳未満の健康な乳幼児とした。ワクチン成分によるアナフィラキシーの既往者、重篤な急性疾患に罹患している者、接種時に明らかな発熱を呈している者、その他担当医師が接種不適当と判断した者は対象から除外した。2005年10月～11月にかけて、6ヶ月以上4歳未満の乳幼児259人(0歳64、1歳65、2歳64、3歳66)が組み入れられた。

2005/06シーズン用の市販三価不活化インフルエンザHAワクチン(フルービックHA、ビケン)を使用した(単一ロット、チメロサルフリー、アジュバント添加なし)。ワクチン株はA/New Caledonia/20/99(H1N1)、A/New York/55/2004(H3N2)、B/Shanghai/361/2002であり、0.5ml中に1株あたり15 μ gのHAを含量している。

各施設で採取した血清は直ちに回収し、試験センター(医療法人相生会 臨床薬理センター)において-70～-80℃で凍結保存した。赤血球凝集抑制抗体価(HI価)は、ヒトO型赤血球を用いて定法により測定した。

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観音寺研究所で行った。

免疫原性の評価は欧州医薬品庁(EMA)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(18～60歳)を基に、幾何平均HI価の上昇倍数、Sero-protection Rate(HI価1:40以上の対象者の割合)、Sero-conversion Rate(接種前抗体価1:10未満の場合、接種後抗体価1:40以上、接種前抗体価1:10以上の場合、接種後抗体価が4倍以上上昇した対象者の割合)を定義し算出した。

サンプルサイズは各年齢層に約50名を組み入れるよう設定した。幾何平均抗体価は対数変換して処理し、抗体価1:10未満は1:5として取り扱った。級内比較にはWilcoxon signed-rank test、級間比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank testを用いた。t-test、ANOVA、Yates'sの補正をした χ^2 -test、Mantel-extension methodを適宜用いた。Sero-protection Rate、Sero-conversion Rate、接種後4倍以上の抗体価上昇に対する関連因子の調整オッズ比(95%信頼区間)を、多変量ロジスティック回帰モデルにより推定した。調整変数は、接種前抗体価、年齢、過去3シーズンのインフルエンザワクチン接種歴、昨シーズンの39℃以上の発熱を伴うインフルエンザ様疾患罹患とした。解析にはSAS Ver.9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

C. 研究結果

1. 幾何平均抗体価(GMT)および上昇倍数(表1, 図1)

接種前抗体価別にみると、接種前抗体価に関わらず、どの株においても1回接種後(S1/S0)に最低でも2.0倍の上昇がみられるが、接種前抗体価が1:10未満、1:40以上の群では他2群と比較して上昇倍数が小さい。1:10未満の群は、1回接種後の上昇倍数が小さい(S1/S0; A(H1N1): 3.0、A(H3N2): 2.3、B: 2.0)が、1回目から2回目にかけてさらに上昇し(S2/S1; A(H1N1): 2.4、A(H1N1): 2.5、B: 1.9)、2回接種後には3.7～7.1倍上昇した。1:10、1:20、1:40以上の群では、1回接種後に抗体価が大きく上昇し、1回目～2回目にかけて(S2/S1)上昇がほとんどみられなかった(0.9～1.4倍)(表1, 図1)。A(H3N2)株では、1:40以上の群のGMTがA(H1N1)、B株と比較して非常に高く(208)、1回接種後の上昇倍数が1:20の群で24.3倍と非常に大きかった。

年齢別に見ると、どの株においても0歳児は、1回

目接種後上昇倍数が小さい(S1/S0; A(H1N1): 1.2、A(H3N2): 1.4、B: 1.1)。1回目接種後の1歳児の上昇倍数は、どの株においても0歳児より大きい、2歳児および3歳児より小さい。1回目～2回目にかけて、1回接種で上昇倍数の小さかった0歳児、1歳児は上昇倍数が大きく(S2/S1; 0歳児2.3～4.1、1歳児1.6～2.7)、1回接種で上昇倍数が大きかった2歳児、3歳児では小さい(S2/S1; 2歳児1.2～1.4、3歳児1.2～1.3)。2回接種後の上昇倍率は最低でも2.5倍であった(S2/S0; B株: 2.5)。2歳児と3歳児では、3歳児の方が上昇倍数は小さかった。A(H3N2)株では、2歳児および3歳児で接種前のGMTがA(H1N1)、B株と比較して高く(2歳児22、3歳児27)、接種後の上昇倍数は他の株と比較して大きな差はないが、接種後のGMTが高い結果となった。また、2回接種後の上昇倍率(S2/S0)はA(H1N1)、Bでは0歳児が最低であるが、H3N2では3歳児が最低であった。

ワクチン接種歴でみると、どの株においても、接種前抗体価は接種あり群で高い。接種あり群では、1回接種後に抗体価が上昇し、接種なし群は1回接種後の上昇倍数は小さく、2回接種後に上昇した。昨シーズンのILIでみた場合にも、ILIあり群のほうがなし群よりも接種前抗体価が高い傾向にあり、上昇倍数もワクチン接種歴で比較した場合と同様の傾向が認められた。

2. Seroprotection Rate, Seroconversion Rate(表2)

接種前抗体価別に見ると、どの株においても、接種前抗体価1:10未満の群では2回接種をしても接種後抗体価が1:40以上に到達する者の割合は低かった(A(H1N1): 58%、A(H3N2): 51%、B: 37%)。1:10および1:20の群では、どの株においても、1回接種で75%以上がseroprotection、65%以上がseroconversionに達し、2回接種後には90%以上がseroprotection、75%以上がseroconversionに達した。≥1:40の群では、2回接種しても1:10および1:20の群と比較してseroconversion rateが低かった(A(H1N1): 47%、A(H3N2): 60%、B 58%)。

年齢別に見ると、A(H1N1)株では、2歳児および3歳児では1回接種後で70%以上がseroprotectionに、60%以上がseroconversionに達する。0歳児および1歳児ではseroprotection rate、seroconversion rateともに低く、1回接種後でのseroprotection rateは、0歳児3%、1歳児28%、2回接種後でも0歳児37%、1歳児58%であった。0歳児と1歳児を比較すると、0歳児の方が低か

った。A(H3N2)株では、2回接種後においてもseroprotection rateが70%を超えたのは2歳児のみであった。しかしA(H3N2)株では接種前より抗体価が1:40以上の被験者が多く(0歳: 3.1%、1歳: 13.8%、2歳: 36.0%、3歳: 43.9%)、seroconversion rateで見ると、2回接種後にはどの年齢層でも50%以上がseroconversionに達している。B株においても、0歳児および1歳児と比較すると2歳児および3歳児の方がseroprotection rate、seroconversion rateともに高かった。

3. 4倍上昇、Seroprotection Rate, Seroconversion Rate に対するOR(表3, 4)

接種前抗体価のadjusted ORはS1/S0ではA(H1N1)株は、1:10で3.85(0.86-17.27)、1:20で0.52(0.16-1.74)、≥1:40で0.07(0.02-0.27)と低下し、統計学的有意差はないものの接種前抗体価が高くなるにつれて上昇倍数が小さくなる負の関連を認めた。B株でも同様の傾向が認められた。A(H3N2)株では、1:10で0.97(0.19-5.09)、1:20で6.48(1.20-34.99)、≥1:40で1.90(0.97-3.74)と、1:20でのORが最も高かった。S2/S0ではA(H1N1)株では、1:10で0.27(0.08-0.89)、1:20で0.11(0.04-0.36)、≥1:40で0.02(0.00-0.06)とORが低下し、接種前抗体価との有意な負の関連を認めた(Trend $p < 0.001$)。A(H3N2)およびB株でも同様の傾向が認められた(それぞれTrend $p < 0.001$, =0.01)。

年齢のadjusted ORはS1/S0ではA(H1N1)株は、1歳児で2.12(0.72-6.25)、2歳児で12.05(3.65-39.7)、3歳児で7.33(2.29-23.4)と上昇し、年齢が高くなるほど上昇倍数が大きくなる正の関連を認めた(Trend $p < 0.01$)。ORは2歳児で最も高かった。同様の傾向はA(H3N2)およびB株でも認められた。S2/S0においても同様に、株に拘らず年齢との正の関連がみられ、A(H1N1)およびB株ではTrend $p < 0.001$ であった。ORは2歳児で最も高かった。seroprotection rateおよびseroconversion rateに対するORでも同様の結果が得られた(表4)。

ワクチン接種歴のadjusted ORは、S1/S0ではA(H1N1)株は8.26(3.31-20.64)、A(H3N2)株で3.19(1.59-6.37)、B株で6.12(2.84-13.18)と有意に上昇したが、S2/S0ではそれぞれ2.33(0.82-6.64)、1.08(0.53-2.20)、1.55(0.77-3.13)と有意差は見られなかった。昨シーズンのILIのadjusted ORは、S1/S0のA(H1N1)株以外は、接種時期に拘らず有意差は見られなかった。

4. EMEA、FDAの国際評価基準との照合(図2)

結果を欧州医薬品庁(EMEA)および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と照らし合わせると、EMEA基準(ただし対象は18～60歳)では、1回接種では0歳児はいずれの株においても基準を満たさず、A(H3N2)株は1歳児も基準を満たさない。しかし2回接種後にはいずれの株、どの年齢層においても基準を満たした。FDA基準では、2回接種後においても0歳児はA(H1N1)およびB株では基準を満たさなかった。

D. 考察

接種前抗体価が1:10未満の対象者は、抗体応答が低かった。0歳児および1歳児は対象者の大部分が接種前抗体価1:10未満であったため、2回接種後も2歳児および3歳児と比較すると抗体応答が低かった。

年齢および接種前抗体価等で調整したオッズ比より、年齢が上がるほど抗体応答が高まるという結果が得られた。0歳児の接種量は0.1mlと少量であるが、1歳児と2歳児および3歳児の接種量は同量(0.2ml)であり、より若年の乳幼児における免疫応答の低さは、年齢そのものの影響など接種量以外の影響が考えられた。

E. 結論

より若年の乳幼児における免疫応答の低さは、年齢そのものの影響など、接種量以外の影響が考えられた。

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

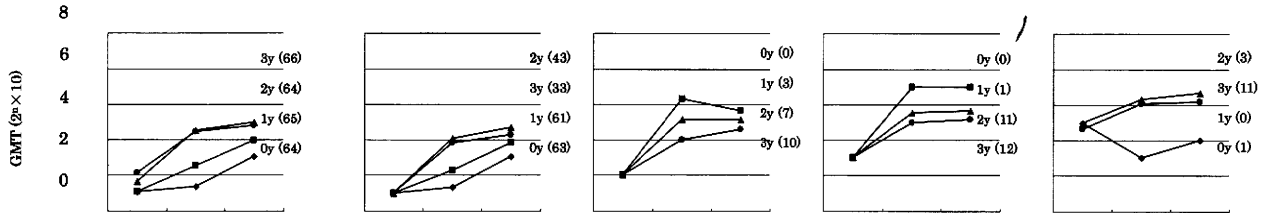
表1. HAI antibody responses (Geometric Mean Titer) to TIV by category, antigen

Vaccine antigen			GMT ^c			Fold rise ^c		
category	N ^a =259(%)	Mean age ^b	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S1	S2/S0
A/New Caledonia/20/99(H1N1)								
Prevaccination titer								
<1:10	200 (77)	1.2	5	15	36	3.0 †	2.4 †	7.1 †
1:10	20 (8)	2.4	10	67	77	6.7 †	1.1	7.7 †
1:20	24 (9)	2.5	20	101	110	5.0 †	1.1	5.5 †
≥1:40	15 (6)	2.6	66	153	175	2.3 †	1.1	2.6 †
		‡	‡	‡	‡	*	*	*
Age year								
0y	64	–	5	6	21	1.2 *	3.3 †	4.0 †
1y	65	–	5	14	39	2.7 †	2.7 †	7.3 †
2y	64	–	8	58	80	7.4 †	1.4 †	10.3 †
3y	66	–	11	54	70	5.0 †	1.3 †	6.4 †
			‡	‡	‡	*	*	*
Influenza vaccination for the past 3 years								
No	145 (56)	0.9	5	9	32	1.8 †	3.5 †	6.1 †
Yes	114 (44)	2.3	10	73	72	7.4 †	1.0	7.3 †
		‡	‡	‡	‡	*		*
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season								
No	137 (53)	1.2	7	16	37	2.2 †	2.3 †	5.2 †
Yes	122 (47)	1.9	7	35	59	5.1 †	1.7 †	8.7 †
		‡		‡	†	*	*	*
A/New York/55/2004(H3N2)								
Prevaccination titer								
<1:10	187 (72)	1.2	5	12	29	2.3 †	2.5 †	5.9 †
1:10	4 (2)	2.0	10	95	135	9.5	1.4	13.5
1:20	5 (2)	2.2	20	485	557	24.3	1.1	27.9
≥1:40	63 (24)	2.3	208	852	806	4.1 †	0.9	3.9 †
		‡	‡	‡	‡	*	*	*
Age year								
0y	64	–	6	8	32	1.4 †	4.1 †	5.5 †
1y	65	–	8	20	51	2.4 †	2.5 †	6.1 †
2y	64	–	22	108	130	5.0 †	1.2 *	6.0 †
3y	66	–	27	105	123	4.0 †	1.2 *	4.6 †
			‡	‡	‡	*	*	*
Influenza vaccination for the past 3 years								
No	145 (56)	0.9	9	17	53	1.9 †	3.1 †	5.9 †
Yes	114 (44)	2.3	20	97	105	4.8 †	1.1	5.2 †
		‡	‡	‡	†	*	*	*
Influenza-like illness with ≥ 39°C during the last season								
No	137 (53)	1.2	10	23	54	2.4 †	2.3 †	5.6 †
Yes	122 (47)	1.9	18	61	96	3.5 †	1.6 †	5.5 †
		‡	†	‡	*	*	*	*
B/Shanghai/361/2002								
Prevaccination titer								
<1:10	188 (73)	1.3	5	10	19	2.0 †	1.9 †	3.7 †
1:10	24 (9)	2.1	10	123	113	12.3 †	0.9	11.3 †
1:20	16 (6)	2.3	20	129	135	6.4 †	1.0	6.7 †
≥1:40	31 (12)	2.2	65	274	274	4.2 †	1.0	4.2 †
		‡	‡	‡	‡	*	*	*
Age year								
0y	64	–	5	6	13	1.1	2.3 †	2.5 †
1y	65	–	7	20	32	2.7 †	1.6 †	4.4 †
2y	64	–	8	40	52	4.9 †	1.3 *	6.3 †
3y	66	–	12	50	62	4.2 †	1.2	5.1 †
			‡	‡	‡	*	*	*
Influenza vaccination for the past 3 years								
No	145 (56)	0.9	6	11	23	1.7 †	2.2 †	3.8 †
Yes	114 (44)	2.3	11	55	56	5.1 †	1.0	5.2 †
		‡	‡	‡	‡	*	*	*
Influenza-like illness with ≥ 39°C during the last season								
No	137 (53)	1.2	7	14	24	2.0 †	1.8 †	3.6 †
Yes	122 (47)	1.9	9	38	51	4.1 †	1.3 †	5.5 †
		‡	†	‡	‡	*	*	*

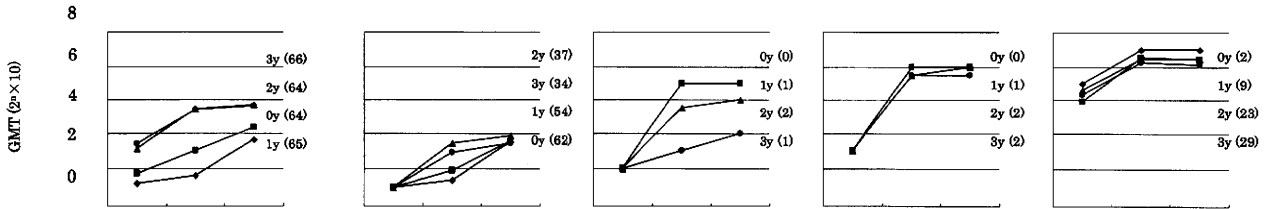
^a Number of subjects; ^b t-test or ANOVA; ^c Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis rank test for inter-category comparisons; * p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001

図1. 年齢階級別、接種前抗体価別の幾何平均抗体価の推移

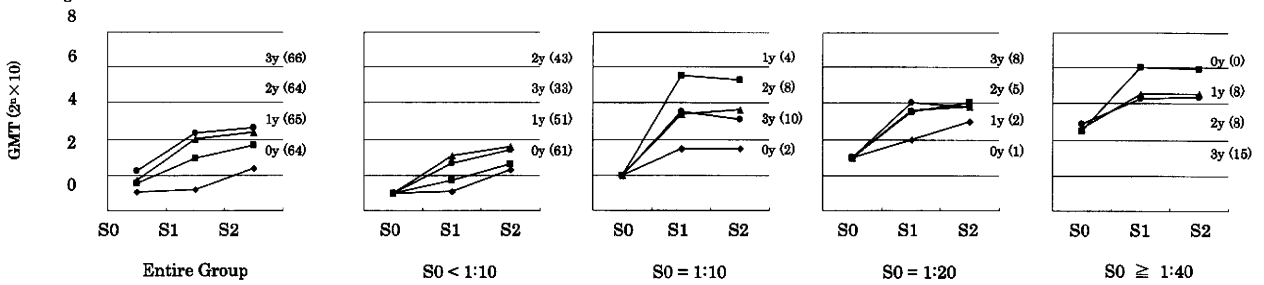
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)



A/New York/55/2004 (H3N2)



B/Shanghai/361/2002



◆: 0 yo; ■: 1 yo; ▲: 2 yo; ●: 3 yo; 年齢階級 (例数)