

表2. Proportion of subjects Seroprotection and Seroconversion

Vaccine antigen Category	Seroprotection				Seroconversion			
	N ^a (%)	S1 (%) [95%CI]	S2 (%) [95%CI]	N(%)	S1 (%) [95%CI]	S2 (%) [95%CI]		
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)								
Entire sample	244			259				
Prevaccination titer								
<1:10	200 (82)	65 (33) [24, 42]	116 (58) [49, 68]	200 (77)	65 (33) [24, 42]	116 (58) [49, 67]		
1:10	20 (8)	19 (95) [91, 100]	20 (100) [100, 100]	20 (8)	19 (95) [91, 99]	20 (100) [100, 100]		
1:20	24 (10)	23 (96) [92, 100]	24 (100) [100, 100]	24 (9)	19 (79) [72, 87]	20 (83) [77, 91]		
≥1:40	-	-	-	15 (6)	5 (33) [25, 42]	7 (47) [38, 56]		
Trend Test ^b		‡	‡		‡			
Age year								
0y	63/64	2 (3) [0, 7]	23 (37) [28, 46]	64	2 (3) [0, 7]	23 (36) [28, 45]		
1y	65/65	18 (28) [19, 37]	38 (58) [49, 69]	65	18 (28) [20, 36]	38 (58) [50, 68]		
2y	61/64	47 (77) [69, 86]	54 (89) [83, 95]	64	46 (72) [64, 81]	54 (84) [78, 91]		
3y	55/66	40 (73) [65, 82]	45 (82) [75, 90]	66	42 (64) [55, 73]	48 (73) [65, 81]		
Trend Test ^b		‡	‡		‡	‡		
A/New York/55/2004 (H3N2)								
Entire sample	196			259				
Prevaccination titer								
<1:10	187 (95)	41 (22) [13, 32]	96 (51) [41, 63]	187 (72)	41 (22) [15, 30]	96 (51) [43, 61]		
1:10	4 (2)	3 (75) [66, 85]	4 (100) [100, 100]	4 (2)	3 (75) [67, 83]	4 (100) [100, 100]		
1:20	5 (3)	5 (100) [100, 100]	5 (100) [100, 100]	5 (2)	5 (100) [100, 100]	5 (100) [100, 100]		
≥1:40	-	-	-	63 (24)	39 (62) [53, 71]	38 (60) [52, 70]		
Trend Test ^b		‡	†		‡			
Age year								
0y	62/64	0 (0)	31 (50) [39, 62]	64	2 (3) [0, 7]	33 (52) [43, 61]		
1y	56/65	9 (16) [8, 25]	26 (46) [36, 58]	65	17 (26) [19, 35]	34 (52) [44, 62]		
2y	41/64	24 (59) [48, 70]	29 (71) [61, 82]	64	38 (59) [51, 69]	42 (66) [57, 75]		
3y	37/66	16 (43) [33, 55]	19 (51) [41, 63]	66	31 (47) [38, 57]	34 (52) [43, 61]		
Trend Test ^b		‡			‡			
B/Shanghai/361/2002								
Entire sample	228			259				
Prevaccination titer								
<1:10	188 (82)	39 (21) [13, 30]	69 (37) [27, 47]	188 (73)	39 (21) [14, 29]	69 (37) [28, 46]		
1:10	24 (11)	23 (96) [92, 100]	22 (92) [87, 98]	24 (9)	23 (96) [93, 100]	22 (92) [87, 97]		
1:20	16 (7)	14 (88) [81, 95]	15 (94) [89, 99]	16 (6)	11 (69) [61, 78]	12 (75) [67, 83]		
≥1:40	-	-	-	31 (12)	18 (58) [49, 68]	18 (58) [49, 68]		
Trend Test ^b		‡	‡		‡	‡		
Age year								
0y	64/64	3 (5) [1, 10]	15 (23) [15, 33]	64	2 (3) [0, 7]	15 (23) [16, 32]		
1y	57/65	14 (25) [16, 34]	24 (42) [32, 53]	65	21 (32) [24, 41]	30 (46) [37, 56]		
2y	56/64	31 (55) [46, 66]	35 (63) [53, 73]	64	37 (58) [49, 67]	40 (63) [54, 72]		
3y	51/66	28 (55) [45, 66]	32 (63) [53, 73]	66	31 (47) [38, 57]	36 (55) [46, 64]		
Trend Test ^b		‡	‡		‡	‡		

^a subjects prevaccination titer < 1:40; ^b Mantel extension method; * <0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001

表3. Odds ratios of the proportion of subjects 4-fold increase in antibody titers

Vaccine antigen Category	N	S1/S0				S2/S0			
		OR (95% CI)				OR (95% CI)			
		Crude		Adjusted ^a		Crude		Adjusted ^a	
A/New Caledonia/20/99(H1N1)									
Prevaccination titer									
<1:10	200	1.00		1.00		1.00		1.00	
1:10	20	5.27	(1.96, 14.20)	3.85	(0.86, 17.27)	0.90	(0.35, 2.32)	0.27	(0.08, 0.89)
1:20	24	2.62	(1.13, 6.05)	0.52	(0.16, 1.74)	0.53	(0.23, 1.22)	0.11	(0.04, 0.36)
≥1:40	15	0.21	(0.07, 0.61)	0.07	(0.02, 0.27)	0.03	(0.01, 0.11)	0.02	(0.00, 0.06)
Trend Test ^b									
‡									
Age year									
0y	64	1.00		1.00		1.00		1.00	
1y	65	6.24	(2.54, 15.34)	2.12	(0.72, 6.25)	2.28	(1.11, 4.68)	1.48	(0.65, 3.39)
2y	64	45.68	(16.23, 128.61)	12.05	(3.65, 39.7)	4.21	(2.01, 8.81)	7.82	(2.22, 27.5)
3y	66	25.04	(9.77, 64.20)	7.33	(2.29, 23.4)	2.82	(1.38, 5.79)	6.43	(1.92, 21.5)
Trend Test ^b									
‡									
Influenza vaccination for the past 3 years									
No	145	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	114	12.56	(6.98, 22.61)	8.26	(3.31, 20.64)	1.43	(0.88, 2.33)	2.33	(0.82, 6.64)
χ ² -test ^c									
‡									
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
No	137	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	122	4.19	(2.49, 7.04)	2.58	(1.26, 5.30)	2.08	(1.27, 3.42)	1.90	(0.94, 3.85)
χ ² -test ^c									
‡									
A/New York/55/2004(H3N2)									
Prevaccination titer									
<1:10	187	1.00		1.00		1.00		1.00	
1:10	4	1.22	(0.28, 5.39)	0.97	(0.19, 5.09)	0.17	(0.04, 0.74)	0.16	(0.04, 0.70)
1:20	5	4.74	(1.08, 20.76)	6.48	(1.20, 34.99)	0.31	(0.07, 1.32)	0.28	(0.07, 1.23)
≥1:40	63	3.00	(1.67, 5.39)	1.90	(0.97, 3.74)	0.51	(0.28, 0.92)	0.46	(0.24, 0.89)
Trend Test ^b									
‡									
Age year									
0y	64	1.00		1.00		1.00		1.00	
1y	65	3.69	(1.69, 8.06)	3.33	(1.18, 9.37)	1.41	(0.70, 2.81)	1.44	(0.63, 3.31)
2y	64	15.45	(6.53, 36.60)	7.03	(2.30, 21.5)	1.28	(0.64, 2.57)	1.66	(0.63, 4.4)
3y	66	5.85	(2.68, 12.78)	2.44	(0.77, 7.8)	0.78	(0.39, 1.57)	0.92	(0.35, 2.4)
Trend Test ^b									
‡									
Influenza vaccination for the past 3 years									
No	145	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	114	5.80	(3.40, 9.90)	3.19	(1.59, 6.37)	0.84	(0.52, 1.37)	1.08	(0.53, 2.20)
χ ² -test ^c									
†									
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
No	137	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	122	2.22	(1.35, 3.65)	1.21	(0.66, 2.22)	1.15	(0.71, 1.87)	1.34	(0.74, 2.43)
χ ² -test ^c									
‡									
B/Shanghai/361/2002									
Prevaccination titer									
<1:10	188	1.00		1.00		1.00		1.00	
1:10	24	9.17	(3.81, 22.05)	28.46	(5.79, 139.82)	2.10	(0.95, 4.67)	1.72	(0.71, 4.13)
1:20	16	1.88	(0.78, 4.52)	1.97	(0.65, 5.99)	0.65	(0.28, 1.52)	0.52	(0.21, 1.28)
≥1:40	31	1.99	(0.96, 4.14)	0.99	(0.42, 2.37)	0.65	(0.32, 1.33)	0.39	(0.18, 0.86)
Trend Test ^b									
†									
*									
Age year									
0y	64	1.00		1.00		1.00		1.00	
1y	65	5.12	(2.21, 11.86)	11.89	(2.17, 65.15)	3.64	(1.71, 7.74)	3.13	(1.38, 7.08)
2y	64	26.94	(10.49, 69.20)	27.84	(5.01, 154.7)	9.08	(4.07, 20.25)	6.98	(2.69, 18.1)
3y	66	13.56	(5.73, 32.06)	11.23	(2.06, 61.2)	4.23	(1.99, 9.00)	3.30	(1.30, 8.4)
Trend Test ^b									
*									
†									
Influenza vaccination for the past 3 years									
No	145	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	114	12.56	(6.98, 22.61)	6.12	(2.84, 13.18)	2.61	(1.58, 4.31)	1.55	(0.77, 3.13)
χ ² -test ^c									
‡									
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
No	137	1.00		1.00		1.00		1.00	
Yes	122	2.79	(1.69, 4.61)	1.44	(0.73, 2.83)	1.89	(1.16, 3.10)	1.25	(0.70, 2.24)
χ ² -test ^c									
‡									

^a Adjusted for prevaccination titer, age, influenza vaccination for the past 3 years, influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season

^b Mantel extension method

^c χ² test with Yates's correction

* p<0.05, † p<0.01, ‡ p<0.001

表4. Odds ratios of the proportion of subjects Seroprotection and Seroconversion by age group after the 2nd dose

Vaccine antigen	Age year	N ^b	Seroprotection				N	Seroconversion			
			OR (95% CI)					OR (95% CI)			
			Crude		Adjusted ^a			Crude		Adjusted ^a	
A/New Caledonia/20/99(H1N1)											
	0y	63	1.00		1.00		64	1.00		1.00	
	1y	65	2.88	(1.33, 6.21)	2.25	(0.99, 5.09)	65	2.81	(1.32, 5.96)	2.07	(0.93, 4.60)
	2y	61	9.91	(4.34, 22.60)	8.13	(3.00, 22.1)	64	8.36	(3.78, 18.49)	7.56	(2.80, 20.4)
	3y	55	6.69	(2.96, 15.13)	5.74	(2.13, 15.5)	66	5.04	(2.37, 10.73)	5.22	(1.96, 13.9)
	Trend Test ^c		‡		‡		‡		‡		‡
A/New York/55/2004(H3N2)											
	0y	62	1.00		1.00		64	1.00		1.00	
	1y	56	0.85	(0.41, 1.76)	1.22	(0.53, 2.80)	65	1.03	(0.52, 2.06)	1.17	(0.55, 2.51)
	2y	41	2.17	(0.98, 4.85)	2.95	(0.97, 9.0)	64	1.77	(0.88, 3.56)	2.05	(0.84, 5.0)
	3y	37	0.96	(0.43, 2.14)	1.17	(0.39, 3.6)	66	1.00	(0.50, 2.00)	1.15	(0.46, 2.9)
	Trend Test ^c										
B/Shanghai/361/2002											
	0y	64	1.00		1.00		64	1.00		1.00	
	1y	57	2.33	(1.08, 5.01)	2.11	(0.84, 5.29)	65	2.66	(1.28, 5.54)	2.42	(1.01, 5.80)
	2y	56	5.39	(2.46, 11.81)	4.40	(1.65, 11.7)	64	5.26	(2.47, 11.20)	4.78	(1.84, 12.5)
	3y	51	5.51	(2.46, 12.32)	3.82	(1.39, 10.5)	66	3.73	(1.79, 7.77)	3.07	(1.16, 8.1)
	Trend Test ^c		*		‡					†	

^a Adjusted for prevaccination titer, age, influenza vaccination for the past 3 years, influenza-like illness with fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ during the last season

^b subjects prevaccination titer $< 1:40$

^c Mantel extension method

* $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.001$

図2. EMEA and FDA requirements

年齢	EMEA						FDA			
	S1			S2			S1		S2	
	SPR>70%	SCR>40%	S1/S0 >2.5	SPR>70%	SCR>40%	S2/S0 >2.5	SPR>70%*	SCR>40%*	SPR>70%*	SCR>40%*
A/New Caledonia/20/99(H1N1)										
0						○				
1			○		○	○				○
2	○	○	○	○	○	○		○	○	○
3	○	○	○	○	○	○		○	○	○
A/New York/55/2004(H3N2)										
0					○	○				○
1					○	○				○
2		○	○	○	○	○		○		○
3		○	○		○	○				○
B/Shanghai/361/2002										
0						○				
1			○		○	○				
2		○	○		○	○		○		○
3		○	○		○	○				○

*: 95%信頼区間の下限値について; ○: 基準を満たす。

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

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(2)

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：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：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：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）
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）
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

2006/2007シーズンに、小児科診療所6施設において、4歳未満の乳幼児269人(0歳58、1歳76、2歳66、3歳69)を対象に諸外国規定量(0から2歳0.25mL、3歳0.5mL)の三価不活化インフルエンザワクチンを4週間の間隔を置いて2回接種する前向きコホート研究を実施し、乳幼児におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と年齢・接種量との関連について検討した。血清採取は接種前(S0)、1回接種4週後(S1)、2回接種4週後(S2)の3回実施し、赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。また、医師記入用調査票および保護者用自記式質問票を用いて対象者の基本特性データを収集した。効果尺度は、幾何平均抗体価(GMT)、抗体価上昇倍数、seroprotection rate(S0、S1、S2 \geq 1:40の割合。SPR)、seroconversion rate(S0<1:10の場合：S1、S2 \geq 1:40；S0 \geq 1:10の場合：S1/S0、S2/S0 \geq 4の割合。SCR)および接種後抗体価が4倍以上上昇したものの割合(S1/S0、S2/S1、S2/S0 \geq 4の割合。抗体価4倍上昇)とした。SPR、SCRおよび抗体価4倍上昇に対する年齢および接種前抗体価の調整オッズ比を、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①接種前HI価、②年齢、③過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無、④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の有無とした。0歳を基準とした年齢の抗体価4倍上昇に対する調整オッズ比は、A(H1N1)で、1歳2.4、2歳6.3、3歳38というトレンドを示し、抗体応答の間に有意な正の関連が認められた。同様の傾向がA(H3N2)、Bに対しても認められた。0歳、1歳、2歳は接種量が同量であることから、乳幼児におけるワクチンの免疫原性には年齢が関連因子として影響を与えていることが示唆された。

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の接種量が少なく、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、年齢および接種量と免疫原性の関連について、適切にデザイン・解析された研究は報告されていない。そこで、2006/2007シーズンに実施した前向きコホート研究では、接種量を諸外国規定量に増量するとともに、年齢階級ごとの免疫原性を適切に評価し得る大きさの対象集団を構成した。

本研究ではこの調査結果に基づいて、年齢および接種量と免疫原性の関連について検討した。

B. 研究方法

2006/2007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、4歳未満の乳幼児を対象に、多施設共同前向きコホート研究を実施した。対象者は2006年11月末までに諸外国規定量(0から2歳0.25mL、3歳0.5mL)の三価不活化インフルエンザワクチンを4週間の間隔において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。

倫理面への配慮として、研究プロトコー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、倫理面の問題はなかった。

研究参加者の選択基準は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。2006年10月～11月にかけて、6ヶ月以上4歳未満の乳幼児269人(0歳58、1歳76、2歳66、3歳69)が研究に参加した。

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/Hiroshima/52/2005(H3N2)、B/Malaysia/2506/2004であり、0.5ml中に1株あたり15 μ gのHAを含量した。

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。

効果尺度は、GMT、抗体価上昇倍数、SPR、SCRおよび抗体価4倍上昇とした。解析対象集団として05/06シーズンに参加しなかった226人(0歳58、1歳65、2歳52、3歳51)のデータを採用した。SPR、SCR、抗体価4倍上昇に対する年齢および接種前抗体価の調整オッズ比(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、①接種前HI価(1:10未満、1:10-1:20、1:40以上)、②年齢(0歳:6ヶ月以上12ヶ月未満、1歳:12ヶ月以上24ヶ月未満、2歳:24ヶ月以上36ヶ月未満、3歳:36ヶ月以上48ヶ月未満)、③過去3年間のインフルエンザワクチン接種の有無(少なくとも1回接種あり、接種なし)、④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(あり、なし)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. GMTおよび上昇倍数(表1, 図1)

接種前抗体価で層別し、年齢階級ごとのGMTの推移を比較した。

A(H1N1)、A(H3N2)、Bともに、年齢および接種前抗体価が高くなるほどGMTは高くなった。A(H1N1)については、接種前抗体価1:10未満の集団においても、2回接種後、0歳児、1歳児も、1:40に到達した。A(H3N2)、Bについては接種前抗体価1:10未満の集団では年齢に関わらず1:40に達しなかった。接種前抗体価1:10未満の集団の2回接種後GMTは、A(H1N1)0歳児54.4、1歳児54.4、2歳児117.6、3歳児56.6、A(H3N2)0歳児27.2、1歳児18.8、2歳児40.0、3歳児31.7、Bでは0歳児10.5、1歳児19.6、2歳児18.5、3歳児23.3であった。

また、年齢に関わりなく接種前抗体価1:10以上あり、1回接種でGMTが1:40に達した集団は2回接種による上昇倍数は小さく、頭打ちが認められた。

2. 抗体価4倍上昇(表2)

[年齢と抗体価4倍上昇の関連]

年齢が上がるほど接種後抗体価が4倍以上上昇したものの割合は高く、有意な正のトレンドが得られた。

A (H1N1)についてはすべての年齢階級で70%を超える者に、2回接種後抗体価の4倍以上上の昇が認められた(0歳：71%、1歳：77%、2歳：79%、3歳：90%)。A (H3N2)は0歳38%、1歳35%、2歳62%、3歳53%であった。Bは0歳27%、1歳57%、2歳63%、3歳76%であった。

[抗体価と抗体価4倍上昇の関連]

接種前抗体価が高いほど接種後抗体価が4倍以上上昇したものの割合は低く、有意な負のトレンドが得られた。A (H1N1)については、 $S0 < 1:10$ 群97%、 $S0 = 1:10$ 群78%、 $S0 = 1:20$ 群65%、 $S0 \geq 1:40$ 群56%となった。A (H3N2)はそれぞれ79%、48%、33%、41%であった。Bについては接種前抗体価が1:10以上の例数が著しく少ないことから($S0 = 1:10$ 群15例、 $S0 = 1:20$ 群5例、 $S0 \geq 1:40$ 群1例)、推定値の解釈には注意を要すると考えられた(それぞれ53%、73%、100%、100%)。

3. SPR (表2)

[年齢とSPRの関連]

年齢が上がるほど1:40以上の抗体価を獲得したものの割合は高く、有意な正のトレンドが得られた。A (H1N1)については0歳の58%、1歳の78%、2歳の90%、3歳の100%が2回接種後1:40以上の抗体価を獲得した。A (H3N2)は0歳46%、1歳33%、2歳78%、3歳59%であった。Bは0歳14%、1歳38%、2歳38%、3歳46%であった。

[抗体価とSPRの関連]

A (H1N1)については、接種前抗体価に関わらず70%を超える者が2回接種の後1:40以上の抗体価を獲得した($S0 < 1:10$ 群：76%； $S0 = 1:10$ 群：78%； $S0 = 1:20$ 群：86%)。一方、A (H3N2)についてはA (H1N1)ほど高くなかった(それぞれ41%、48%、57%)。Bについては接種前抗体価が1:10以上の例数が著しく少ないことから($S0 = 1:10$ 群15例、 $S0 = 1:20$ 群5例)、推定値の解釈には注意を要すると考えられた(それぞれ30%、73%、100%)。

4. SCR (表2)

[年齢とSCRの関連]

年齢が上がるほどSCRは高く、有意な正のトレンドが得られた。A (H1N1)については0歳の55%、1歳の71%、2歳の75%、3歳の90%であった。A (H3N2)は0歳30%、1歳31%、2歳58%、3歳49%であった。Bは0歳14%、1歳38%、2歳38%、3歳47%であった。

[抗体価とSCRの関連]

SCRの定義($S0 < 1:10$ の場合： $S1$ 、 $S2 \geq 1:40$ ； $S0 \geq 1:10$ の場合： $S1/S0$ 、 $S2/S0 \geq 4$ の割合。SCR)から、抗体価4倍上昇とSPRの結果を複合したものとなった。

5. 抗体価4倍上昇、SPRおよびSCRに対する、年齢および接種前抗体価のオッズ比(表3)

A (H1N1)とBについては年齢と効果尺度との間に有意な正の関連を認めた。A (H1N1)の抗体価4倍上昇に対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳2.40、2歳6.30、3歳37.95であった。SPRに対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳3.79、2歳5.70、3歳9.46であった。SCRに対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳2.84、2歳5.64、3歳31.50であった。Bの抗体価4倍上昇に対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳3.77、2歳5.58、3歳11.67であった。SPRに対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳4.18、2歳3.01、3歳3.67であった。SCRに対する年齢の調整オッズ比は、0歳を基準として1歳4.03、2歳2.69、3歳3.49であった。A (H3N2)については、明確な関連は認められなかった。接種前抗体価と抗体価4倍上昇との間に有意な負の関連を認めた。SCRも同様であった。接種前抗体価が高い群においては抗体応答の頭打ちが起きていると考えられる。Bのみ接種前抗体価とSPRとの有意な正の関連が認められた。

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。なお、2回接種の結果、A (H1N1)およびA (H3N2)はすべての年齢階級でEMEA基準を満たした。Bについても0歳を除いて基準を満たした(図2)。

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、1歳児および2歳児の接種量は同量(0.25ml)であることから、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が考えられた。

E. 結論

乳幼児における免疫応答には、接種量だけではなく年齢が影響を与え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

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. インフルエンザワクチン接種前後のHI価

Vaccine antigen	Factor	N ^a	Mean age ^b	GMT ^c			Fold rise ^c		
				S0	S1	S2	S1/S0	S2/S1	S2/S0
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)									
Entire Sample									
		226	1.4	12	34	74	2.9 †	2.2 †	6.4 †
Prevaccination titer									
	<1:10	72	1.0	5	17	60	3.4 †	3.5 †	12.1 †
	1:10	84	1.3	10	29	62	2.9 †	2.1 †	6.2 †
	1:20	43	1.8	20	46	73	2.3 †	1.6 †	3.6 †
	≥1:40	27	2.4 †	70 †	202 †	229 †	2.9 †	1.1 †	3.3 †
Age									
	0y	58	-	8	12	48	1.5 †	3.9 †	5.7 †
	1y	65	-	9	20	57	2.3 †	2.8 †	6.5 †
	2y	52	-	15	67	104	4.5 †	1.6 †	6.9 †
	3y	51	-	18 †	102 †	120 †	5.5 †	1.2 †	6.5 †
Influenza vaccination for the past three years									
	No	137	0.8	9	17	61	1.9 †	3.5 †	6.9 †
	At least one	89	2.4 †	17 †	97 †	100 †	5.6 †	1.0 †	5.8 †
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
	No	144	1.2	11	28	69	2.6 †	2.4 †	6.2 †
	Yes	82	1.9 †	13 †	47 †	85 †	3.7 †	1.8 †	6.7 †
A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)									
Entire Sample									
		226	1.4	24	49	64	2.0 †	1.3 †	2.6 †
Prevaccination titer									
	<1:10	30	1.2	5	13	25	2.7 †	1.9 †	5.1 †
	1:10	70	1.1	10	23	31	2.3 †	1.3 †	3.1 †
	1:20	58	1.3	20	30	38	1.5 †	1.2 †	1.9 †
	≥1:40	68	2.0 †	140 †	275 †	301 †	2.0 †	1.1 †	2.1 †
Age									
	0y	58	-	14	22	30	1.5 †	1.4 †	2.0 †
	1y	65	-	18	30	38	1.7 †	1.3 †	2.2 †
	2y	52	-	30	83	110	2.8 †	1.3 †	3.7 †
	3y	51	-	51 †	134 †	160 †	2.6 †	1.2 †	3.1 †
Influenza vaccination for the past three years									
	No	137	0.8	17	25	38	1.4 †	1.5 †	2.1 †
	At least one	89	2.4 †	40 †	135 †	141 †	3.4 †	1.0 †	3.6 †
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
	No	144	1.2	21	41	52	2.0 †	1.3 †	2.5 †
	Yes	82	1.9 †	32 †	68 †	92 †	2.1 †	1.4 †	2.9 †
B/Malaysia/2506/2004									
Entire Sample									
		226	1.4	5	10	19	1.8 †	2.0 †	3.6 †
Prevaccination titer									
	<1:10	205	1.4	5	8	17	1.6 †	2.1 †	3.4 †
	1:10	15	2.0	10	36	48	3.6 †	1.3 †	4.8 †
	1:20	5	2.4	20	106	160	5.3 †	1.5 †	8.0 †
	≥1:40	1	3.0 †	40 †	320 †	320 †	8.0 †	1.0 †	8.0 †
Age									
	0y	58	-	5	5	10	1.0	1.9 †	2.0 †
	1y	65	-	5	6	19	1.3 †	3.0 †	3.8 †
	2y	52	-	6	13	24	2.3 †	1.8 †	4.2 †
	3y	51	-	6 †	24 †	32 †	4.0 †	1.3 †	5.3 †
Influenza vaccination for the past three years									
	No	137	0.8	5	6	16	1.2 †	2.5 †	3.1 †
	At least one	89	2.4 †	6 †	19 †	26 †	3.3 †	1.4 †	4.5 †
Influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season									
	No	144	1.2	5	8	16	1.5 †	2.0 †	3.1 †
	Yes	82	1.9 †	6 †	13 †	27 †	2.3 †	2.0 †	4.6 †

a: Number of subjects; b: t-testまたは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.

表2. Seroprotection rate、Seroconversion rateおよびFour-fold rise

Vaccine antigen Factor	Seroprotection rates ^a		Seroconversion rates		Four-fold rise		
	S1 (%)	S2 (%)	S1 (%)	S2 (%)	S1/S0 (%)	S2/S1 (%)	S2/S0 (%)
A/New Caledonia/20/99 H1N1)							
Entire Sample	93/198 (47)	156/197 (79)	98/225 (44)	162/224 (72)	115/225 (51)	81/224 (36)	117/224 (52)
Prevaccination titer							
<1:10	20/71 (28)	54/71 (76)	20/71 (28)	54/71 (76)	37/71 (52)	42/71 (59)	69/71 (97)
1:10	45/84 (54)	65/83 (78)	45/84 (54)	65/83 (78)	45/84 (54)	28/83 (34)	65/83 (78)
1:20	28/43 (65)	37/43 (86)	20/43 (47)	28/43 (65)	20/43 (47)	10/43 (23)	28/43 (65)
≥1:40	-	-	13/27 (48)	15/27 (56)	13/27 (48)	1/27 (4)	15/27 (56)
Trend Test ^b	‡		*	*		‡	‡
Age							
0y	4/56 (7)	32/55 (58)	4/57 (7)	31/56 (55)	12/57 (21)	34/56 (61)	40/56 (71)
1y	22/63 (35)	49/63 (78)	20/65 (31)	46/65 (71)	27/65 (42)	33/65 (51)	50/65 (77)
2y	32/42 (76)	38/42 (90)	35/52 (67)	39/52 (75)	37/52 (71)	11/52 (21)	41/52 (79)
3y	35/37 (95)	37/37 (100)	39/51 (76)	46/51 (90)	39/51 (76)	3/51 (6)	46/51 (90)
Trend Test ^b	‡	‡	‡	‡	‡	‡	*
A/Hiroshima/52/2005 H3N2)							
Entire Sample	55/157 (35)	78/156 (50)	67/225 (30)	92/224 (41)	75/225 (33)	32/224 (14)	103/224 (46)
Prevaccination titer							
<1:10	3/29 (10)	12/29 (41)	3/29 (10)	12/29 (41)	11/29 (38)	10/29 (34)	23/29 (79)
1:10	24/70 (34)	33/69 (48)	24/70 (34)	33/69 (48)	24/70 (34)	13/69 (19)	33/69 (48)
1:20	28/58 (48)	33/58 (57)	13/58 (22)	19/58 (33)	13/58 (22)	6/58 (10)	19/58 (33)
≥1:40	-	-	27/68 (40)	28/68 (41)	27/68 (40)	3/68 (4)	28/68 (41)
Trend Test ^b	‡		*			‡	†
Age							
0y	12/49 (24)	22/48 (46)	10/57 (18)	17/56 (30)	12/57 (21)	11/56 (20)	21/56 (38)
1y	15/54 (28)	18/54 (33)	13/65 (20)	20/65 (31)	15/65 (23)	11/65 (17)	23/65 (35)
2y	17/32 (53)	25/32 (78)	25/52 (48)	30/52 (58)	27/52 (52)	9/52 (17)	32/52 (62)
3y	11/22 (50)	13/22 (59)	19/51 (37)	25/51 (49)	21/51 (41)	1/51 (2)	27/51 (53)
Trend Test ^b	†	*	†	†	†	*	*
B/Malaysia/2506/2004							
Entire Sample	35/224 (16)	76/223 (34)	35/225 (16)	77/224 (34)	53/225 (24)	67/224 (30)	124/224 (55)
Prevaccination titer							
<1:10	21/204 (10)	60/203 (30)	21/204 (10)	60/203 (30)	39/204 (19)	64/203 (32)	107/203 (53)
1:10	9/15 (60)	11/15 (73)	9/15 (60)	11/15 (73)	9/15 (60)	3/15 (20)	11/15 (73)
1:20	5/5 (100)	5/5 (100)	4/5 (80)	5/5 (100)	4/5 (80)	0/5 (0)	5/5 (100)
≥1:40	-	-	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	1/1 (100)
Trend Test ^b	‡	‡	‡	‡	‡		†
Age							
0y	0/57 (0)	8/56 (14)	0/57 (0)	8/56 (14)	0/57 (0)	14/56 (25)	15/56 (27)
1y	3/65 (5)	25/65 (38)	3/65 (5)	25/65 (38)	5/65 (8)	32/65 (49)	37/65 (57)
2y	14/52 (27)	20/52 (38)	13/52 (25)	20/52 (38)	20/52 (38)	15/52 (29)	33/52 (63)
3y	18/50 (36)	23/50 (46)	19/51 (37)	24/51 (47)	28/51 (55)	6/51 (12)	39/51 (76)
Trend Test ^b	‡	†	†	†	‡	*	‡

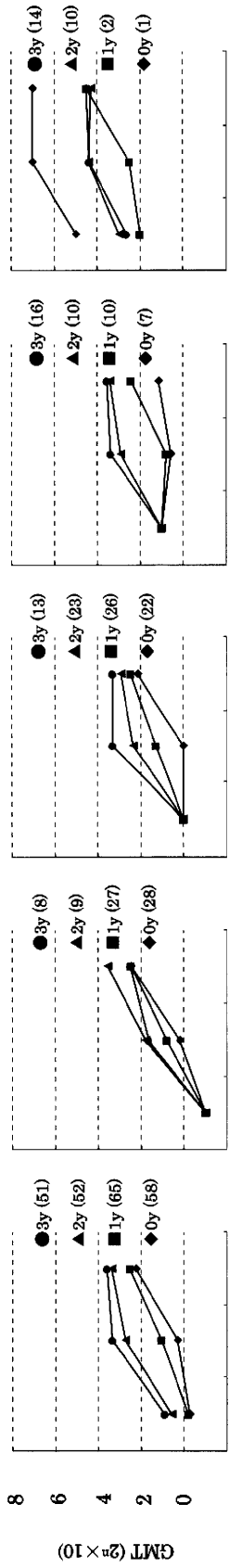
a. Subjects prevaccination titer < 1:40 ; b. Mantel extension method ; * p<0.05 ; † p<0.01 ; ‡ p<0.001.

表3. Seroprotection rate, Seroconversion rateおよびFour-fold riseに対する、年齢および接種前抗体価の調整オッズ比

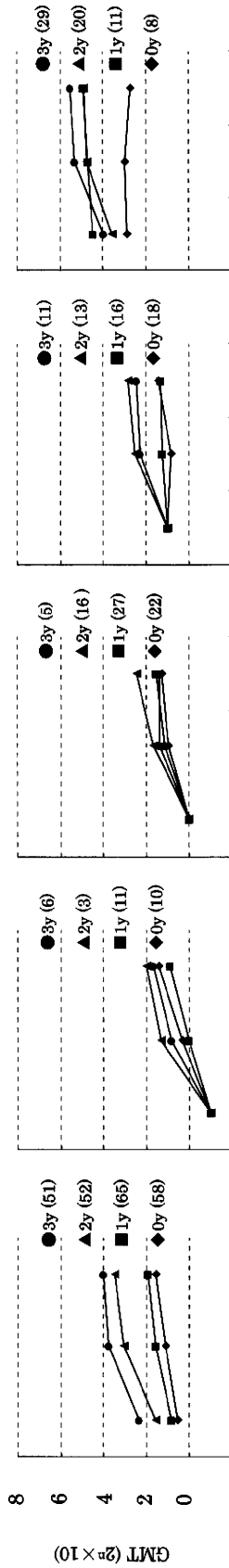
Vaccine antigen Factor	Seroprotection Rate (S2)		Seroconversion Rate (S2)		Four-fold Rise (S2/S0)	
	Crude	Adjusted ^b	Crude	Adjusted ^b	Crude	Adjusted ^b
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)						
Pre vaccination titer						
<1:10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1:10	1.27 (0.67, 2.40)	1.03 (0.51, 2.08)	1.19 (0.61, 2.33)	0.84 (0.40, 1.78)	0.42 (0.20, 0.88)	0.24 (0.10, 0.57)
1:20	0.76 (0.36, 1.60)	0.49 (0.20, 1.18)	0.47 (0.22, 1.00)	0.14 (0.05, 0.38)	0.15 (0.06, 0.35)	0.03 (0.01, 0.11)
≥1:40	-	-	0.18 (0.07, 0.44)	0.03 (0.01, 0.12)	0.04 (0.01, 0.12)	0.01 (0.00, 0.03)
Trend Test ^b	‡		‡	‡	‡	‡
Age						
0y	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1y	2.61 (1.23, 5.54)	3.79 (1.69, 8.50)	2.16 (1.03, 4.52)	2.84 (1.25, 6.45)	1.47 (0.72, 3.01)	2.40 (0.97, 5.91)
2y	2.71 (1.18, 6.24)	5.70 (1.91, 17.0)	2.11 (0.97, 4.59)	5.64 (1.79, 17.7)	1.23 (0.58, 2.64)	6.30 (1.71, 23.2)
3y	3.30 (1.39, 7.83)	9.46 (2.63, 34.0)	3.88 (1.74, 8.65)	31.50 (6.71, 147.8)	1.90 (0.88, 4.10)	37.95 (6.85, 210.3)
Trend Test ^b	‡	‡	‡	‡	‡	*
A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)						
Pre vaccination titer						
<1:10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1:10	1.24 (0.55, 2.80)	1.44 (0.56, 3.71)	0.90 (0.39, 2.05)	1.03 (0.43, 2.50)	0.26 (0.10, 0.62)	0.26 (0.10, 0.65)
1:20	1.79 (0.76, 4.25)	1.86 (0.71, 4.86)	0.51 (0.21, 1.23)	0.42 (0.16, 1.10)	0.13 (0.05, 0.35)	0.10 (0.04, 0.28)
≥1:40	-	-	0.69 (0.30, 1.58)	0.43 (0.17, 1.10)	0.19 (0.08, 0.48)	0.11 (0.04, 0.30)
Trend Test ^b				*	*	†
Age						
0y	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1y	0.59 (0.26, 1.33)	0.43 (0.17, 1.05)	0.97 (0.47, 2.03)	0.65 (0.29, 1.48)	0.90 (0.43, 1.87)	0.69 (0.30, 1.63)
2y	3.71 (1.44, 9.59)	1.36 (0.43, 4.3)	3.16 (1.44, 6.94)	1.48 (0.55, 4.0)	2.70 (1.24, 5.89)	2.08 (0.76, 5.7)
3y	1.47 (0.55, 3.91)	0.31 (0.07, 1.4)	2.20 (1.02, 4.77)	0.83 (0.27, 2.5)	1.89 (0.88, 4.07)	1.20 (0.38, 3.8)
Trend Test ^b		*				*
B/Halysia/2506/2004						
Pre vaccination titer						
<1:10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1:10	3.84 (1.45, 10.16)	4.15 (1.45, 11.85)	5.14 (1.69, 15.58)	5.37 (1.65, 17.47)	1.88 (0.62, 5.66)	1.51 (0.45, 5.02)
1:20	4.04 (1.43, 11.46)	4.07 (1.32, 12.49)	12.44 (1.40, 110.62)	11.63 (1.23, 110.31)	4.10 (0.46, 36.30)	3.16 (0.33, 30.09)
≥1:40	-	-	0.55 (0.05, 5.89)	0.61 (0.05, 6.87)	0.09 (0.01, 1.01)	0.11 (0.01, 1.27)
Trend Test ^b	†	‡	†	*	*	†
Age						
0y	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
1y	2.53 (1.20, 5.33)	4.18 (1.56, 11.19)	2.53 (1.20, 5.35)	4.03 (1.52, 10.67)	4.01 (1.82, 8.82)	3.77 (1.68, 8.47)
2y	2.90 (1.31, 6.39)	3.01 (0.96, 9.4)	2.90 (1.31, 6.39)	2.69 (0.85, 8.5)	4.99 (2.16, 11.53)	5.58 (2.03, 15.3)
3y	4.08 (1.81, 9.17)	3.67 (1.08, 12.5)	4.20 (1.87, 9.44)	3.49 (1.02, 12.0)	8.79 (3.66, 21.13)	11.67 (3.63, 37.5)
Trend Test ^b		†		*	‡	‡

a: Adjusted for pre vaccination titer, age, influenza vaccination for the past three years, influenza-like illness with fever ≥ 39°C during the last season; b: Mantel extension method; *: p<0.05; †: p<0.01; ‡: p<0.001.

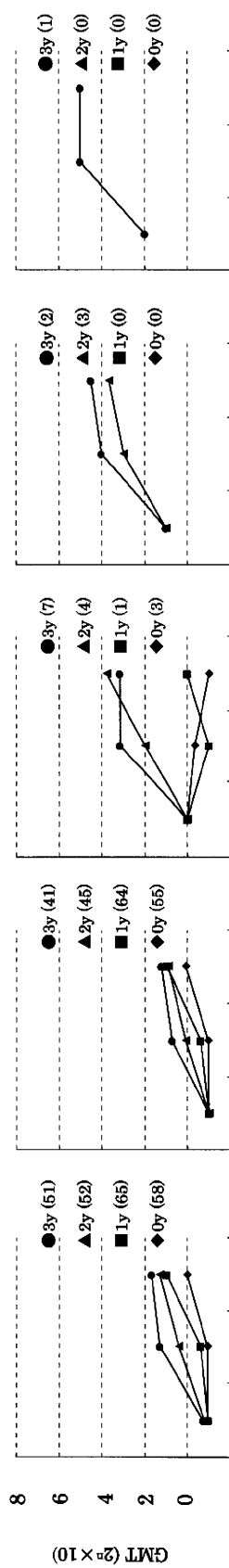
A/New Caledonia/20/99 (H1N1)



A/Hiroshima/52/2005 (H3N2)



3B/Malaysia/2506/2004



Entire Group

S0 < 1:10

S0 = 1:10

S0 = 1:20

S0 ≥ 1:40

legend: Age class (number of subjects)

図1. 接種前抗体価で層化した年齢階級別幾何平均抗体価

Age	S1			S2		
	SPR>70%	SCR>40%	S1/S0 >2.5	SPR>70%	SCR>40%	S2/S0 >2.5
A/New Caledonia/20/99 (N1)						
0					○	○
1		○		○	○	○
2	○	○	○	○	○	○
3	○	○	○	○	○	○
A/New York/55/2004 (N2)						
0					○	
1					○	
2			○	○		○
3		○	○		○	○
B/Shanghai/361/2002						
0						
1		○			○	○
2		○			○	○
3		○	○		○	○

○: Satisfying the criteria.

图2. EMEA基準

透析患者に対するインフルエンザワクチンの効果

研究分担者：鷲尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部）
研究協力者：東 治道（聖マリア病院腎臓内科）
研究協力者：西地 令子（聖マリア学院大学看護学部）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部）
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）
共同研究者：菅原 宏治（聖マリア病院腎臓内科）

研究要旨

維持血液透析患者に対し、季節性インフルエンザワクチンを投与しその効果と臨床的背景を検討した。対象：福岡県内の一施設にて維持血液透析施行中の患者のうちワクチンの接種と研究に同意した悪性腫瘍の合併のない183名。（男性115名、女性68名、平均年齢 62.0 ± 13.0 歳）、原疾患が糖尿病性腎症の者は48名（26.2%）にみられた。方法：08/09シーズン中に183名中17名に上気道炎を伴う38.0度以上の発熱を認め、この17名をインフルエンザ罹患群とし、以前のワクチン接種の有無、原疾患・性別・透析期間などの基本属性などを検討した。結果：基本属性および基礎疾患には両群に差は見られなかった。インフルエンザ群は非インフルエンザ群に比し2007年のワクチン接種率は有意に低く、2008年のワクチン接種率も低い傾向にあった。結論：慢性維持血液透析患者へのインフルエンザワクチン接種はインフルエンザ様疾患（上気道炎症状を伴う38.0度以上の発熱）を予防する可能性が示唆された。

A. 研究目的

透析患者は免疫能力が低下しており、感染症のハイリスク者であり、感染症は透析患者の死因の第二位を占めている¹⁾。透析患者の免疫能力が低下している理由としては、①細胞性免疫機能の低下^{1,2)}、②各種免疫抑制物質（尿毒症毒素）の蓄積^{1,2)}、③低栄養^{1,2)}などが挙げられる。透析患者の細胞性免疫の低下に関しては特にhelper T細胞、natural killer細胞の減少と機能低下が著しい¹⁾。日本透析医学会統計（2007年末）では、感染症は透析患者の死因の18.9%を占め、心不全（24.0%）について多い³⁾。

透析患者が感染しやすいウイルス感染としては、B型肝炎やC型肝炎が良く知られているが、腎不全患者はインフルエンザのハイリスクグループの一つであり⁴⁾、インフルエンザに罹患した後に、入院や死亡のリスクが増えることが知られており、インフルエンザも感染を予防すべき重要な疾患の一つである。慢性血液透析患者は集団で透析治療を受けているため、

施設内にインフルエンザウイルスが持ちこまれると施設内流行を起こしやすく、その予防は特に大切である。

今回、透析患者に対するインフルエンザワクチン接種の効果を評価する目的で調査を行ったので報告する。

B. 対象と方法

福岡県内の一施設で研究参加の同意が得られた慢性維持透析患者186名から悪性腫瘍合併者3名を除いた183名（男性115名、女性68名、平均年齢 62.0 ± 13.0 歳）を解析対象とした。透析導入の原因疾患は慢性糸球体腎炎96名（52.5%）、糖尿病性腎症48名（26.2%）。08/09シーズン（2008年11月から2009年3月の間）中に183名中17名にインフルエンザ様疾患（上気道炎症状を伴う38.0度以上の発熱）を認めた。この17名をインフルエンザ群とし、非インフルエンザ群166名との間で、2006年、2007年、2008年のインフルエンザワ

ワクチン接種の有無、基本属性、透析導入の原因疾患、基礎疾患、生化学データ等を比較した。なお、ワクチン接種者(率)は、2006年146名(79.8%)、2007年163名(89.1%)、2008年156名(83.9%)であった。

統計解析にはSASを使用した。2群の比較にはカイ二乗検定とMann-WhitneyのU検定で行ない、危険率5%未満を有意とした。

(倫理的配慮)

本研究は聖マリア学院大学研究倫理委員会ならびに聖マリア病院倫理委員会の承認を得て行った。対象者からの同意は書面で得た。

C. 結果

インフルエンザ群と非インフルエンザ群の間で、年齢、性、原因疾患に占める糖尿病の割合、ヘモグロビン、尿素窒素、血清クレアチニンに差を認めず、認知症、脳血管疾患、心臓病、慢性肺疾患を有する者の割合に差を認めなかった。

インフルエンザ群は非インフルエンザ群に比べ、2006年のワクチン接種率に差を認めなかった(70.6% vs. 80.7%, $p=0.32$)が、2007年のワクチン接種率が有意に低く(70.6% vs. 91.0%, $p=0.02$)、2008年のワクチン接種率は低い傾向を示した(70.6% vs. 86.8%, $p=0.07$)。2006年/2007年/2008年の全ての年にワクチン接種を行った者の割合は両者で差を認めなかった(64.7% vs. 78.3%, $p=0.20$)が、2006年/2007年/2008年いずれかの年に少なくとも1回のワクチン接種を行った者の割合はインフルエンザ群が非インフルエンザ群に比べ、少なかった(76.5% vs. 93.4%, $p=0.02$)。

D. 考察

慢性血液透析患者は免疫能力が低下しており、易感染者である。また、週3回、集団で治療を受けているため、施設内へのインフルエンザの持込は集団感染の原因となる。このため、透析施設でのインフルエンザの予防は非常に大切である。

今回の調査では、インフルエンザ群は非インフルエンザ群に比べ、2007年のワクチン接種率は有意に低く、2008年のワクチン接種率ならびに、2006年から2008年までの3年間のいずれかの年に少なくとも1回のワクチン接種を行った者の割合は低い傾向を示した。

高齢者や糖尿病患者は易感染者であり、腎不全患者とともにインフルエンザワクチン接種の勧告の対

象者となっている⁴⁾。今回の調査では、高齢透析患者の割合や透析導入の原疾患が糖尿病腎症である者の割合はインフルエンザ群と非インフルエンザ群で差を認めなかった。高齢者や糖尿病患者等のインフルエンザのハイリスク者⁴⁾はインフルエンザを予防しなければいけないという意識が透析以外のリスクを持たない者に比べ、患者本人だけではなく、医療関係者、家族とも強いと考えられるが、今回の調査では、インフルエンザ群は非インフルエンザ群と比較して、基本属性や、透析導入の原因疾患、基礎疾患に差を認めず、インフルエンザワクチン接種はインフルエンザシーズンにおける透析患者のインフルエンザ様疾患(発熱を伴う上気道炎)に対して予防効果を有する可能性が示唆された。

今回の研究で、一部のシーズンでしか、ワクチンの有効性を認めることができなかった理由としては、サンプル数が少ないこと、ワクチン接種率が高いこと、インフルエンザの流行が小さかったことなどが考えられる。今回の研究ではサンプル数が小さいため、他の要因を補正した解析を行っておらず、年齢や基礎疾患が結果にバイアスを与えている可能性も否定できないが、両群で年齢や基礎疾患に差を認めないにもかかわらず、ワクチン接種率には差を認めていることから、ワクチン接種がインフルエンザ様疾患の予防に有効である可能性が示唆された。

慢性血液透析患者はインフルエンザに罹患しやすく、我々が九州地区で2009年3月に行った調査においても、65.0%の施設で患者にインフルエンザ様疾患の罹患、47.2%に検査確定インフルエンザの罹患を認め、50.8%の施設で患者に抗インフルエンザ薬の投与を行っていた⁵⁾。透析施設ではベッドの間隔が狭く、感染者が一人発症すると施設内での流行に結び付きやすい。一般の施設ではインフルエンザ罹患者を隔離して透析を行うことは困難であり、予防が第一であり、透析患者へのワクチン接種は不可欠である。

E. 結論

慢性血液透析患者は免疫能力が低下しているが、インフルエンザワクチン接種は透析患者のインフルエンザ様疾患の予防に有効であると考えられた。透析患者は易感染者であり、週3回、集団で治療を受けているため、施設内へのインフルエンザの持込は集団感染の原因となるので、透析施設でのインフルエンザの予防は非常に大切である。高齢透析患者に限

定せず、透析患者全員に対して積極的にインフルエンザのワクチン接種を行うべきと考えられた。

文献

- 1) 信楽園病院腎センター：免疫異常、透析療法マニュアル、改訂第6版(鈴木正司監修)、p416-420、日本メディカルセンター、2005。
- 2) 横地章生：透析療法と主要合併症、初学者から専門医までの腎臓病学入門、改訂第2版(日本腎臓学会編集委員会編)、p187-198、東京医学社、2009。
- 3) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国における慢性透析療法の現況(2007年12月31日現在)、透析会誌 42: 1-45, 2009。
- 4) 廣田良夫、葛西 健監訳：米国疾病管理センター(CDC)予防接種諮問委員会(ACIP)勧告2008年版、インフルエンザの予防と対策、日本公衆衛生協会、2009。
- 5) 鷺尾昌一、豊島泰子、今村桃子、他：九州地区における透析患者のインフルエンザ罹患、施設内流行と職員のワクチン接種、臨牀と研究 87: 384-389, 2010。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広瀬かおる、鈴木幹三、鷺尾昌一：愛知県の高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの接種状況、臨牀と研究 87: 702-706, 2010。
- 2) 鷺尾昌一、斎藤重幸、大西浩文、他：老年内科・循環器内科医のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの使用状況、臨牀と研究 87(10): 1473-1481, 2010。
- 3) 今村桃子、橋口ちどり、鷺尾昌一：保健師過程卒業生のワクチンに関する知識と意識—インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンならびにヒトパピローマウイルスワクチンについて—、臨牀と研究 87: 1731-1736, (2010)。

2. 学会発表

国内

- 1) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、荒井由美子：高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況、第69回日本公衆衛生学会、

東京、平成22年10月27日-29日。

- 2) 高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、橋本智江：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設のインフルエンザワクチン接種状況、第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 3) 井手三郎、井手悠一郎、堤 千代、鷺尾昌一、廣田良夫：血液悪性腫瘍患者における季節性インフルエンザワクチンの免疫応、第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 4) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、福島若葉、大藤さとこ：インフルエンザの予防と対策に関する啓発、第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日。
- 5) 小泉由美、高山直子、橋本智江、泉キヨ子、鷺尾昌一：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設職員のインフルエンザワクチン接種状況、第30回日本看護科学学会、札幌、平成22年12月3日-4日。
- 6) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：小学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討、第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。
- 7) 豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：中学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討、第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。
- 8) 井手悠一郎、井手三郎、堤 千代、井福ゆか、滝麻衣、鷺尾昌一、今村 豊、古賀正久、大藤さとこ、原めぐみ、入江 伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン血液悪性腫瘍患者における新型インフルエンザワクチンの副反応調査、第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。
- 9) 井手悠一郎、井手三郎、堤 千代、滝 麻衣、西地令子、鷺尾昌一、東 治道、金谷晶子、菅原宏治、古賀正久、大藤さとこ、原 めぐみ、入江 伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン維持透析患者における新型インフルエンザワクチンの副反応調査、第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日。

国際学会

- 1) Masakazu Washio, Yasuko Toyoshima, Hiroaki Takahashi, Kazuyuki Ohkuma, Yumiko Arai. How novel influenza influences the attitudes on influenza vaccination among elementary and junior high school students. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul,

Korea, Feb11-12, 2011.

- 2) Toko Imamura, Yasuko Toyoshima, Kazumi Iyonaga, Masakazu Washio. Education about infection control in home nursing for nursing college students in Japan. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, Feb11-12, 2011.
- 3) Naoko Takayama, Masakazu Washio, Yumi Koizumi, Tomoe Hashimoto. Vaccination status of novel and seasonal influenza among residents and workers in the long-term care facilities for the elderly during the 2009-2010 influenza season in Japan. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul, Korea, Feb11-12, 2011.

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. インフルエンザ群と非インフルエンザ群の比較：基本属性

	インフルエンザ群 (n=17)	非インフルエンザ群 (n=166)	p 値
年齢(歳)	68.1±12.3	64.0±13.1	0.94
性別 男性(%)	9(52.9%)	106(63.9%)	0.38
透析期間(年)	11.5±8.8	12.0±8.4	0.82
原疾患 糖尿病腎症(%)	4(23.5%)	44(26.5%)	0.79
ヘモグロビン(g/dl)	11.1±1.1	11.1±1.1	0.77
尿素窒素(mg/dl)	62.4±14.3	64.2±12.8	0.72
クレアチニン(mg/dl)	10.4±2.8	10.7±2.3	0.65

表2. インフルエンザ群と非インフルエンザ群の比較：基礎疾患

	インフルエンザ群 (n=16)	非インフルエンザ群 (n=164)	p 値
認知症(%)	0(0%)	5(3.1%)	0.47
脳血管疾患(%)	1(6.3%)	31(18.9%)	0.21
心臓病(%)	2(12.5%)	35(21.5%) ^a	0.40
肺疾患(%)	1(6.3%)	4(2.4%)	0.38
		a: n=163	

表3. インフルエンザ群と非インフルエンザ群の比較：ワクチン接種歴

インフルエンザワクチン	インフルエンザ群 (n=17)	非インフルエンザ群 (n=166)	p 値
2006 年接種	12(70.6%)	134(80.7%)	0.32
2007 年接種	12(70.6%)	151(91.0%)	0.02
2008 年接種	12(70.6%)	144(86.8%)	0.07
06/07/08 全て接種	11(64.7%)	130(78.3%)	0.20
06/07/08 いずれか接種	13(76.5%)	155(93.4%)	0.02

施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果

研究分担者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
研究分担者：森 満（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
共同研究者：坂内 文男（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
研究協力者：大浦 麻絵（札幌医科大学医学部公衆衛生学）
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）
共同研究者：丸山 玲緒（慈啓会病院）
共同研究者：陣野原庸治（慈啓会病院）
共同研究者：宮地 佐栄（慈啓会病院）
共同研究者：垣内 英樹（慈啓会病院）
共同研究者：東出 俊之（慈啓会病院）
共同研究者：川原田 信（慈啓会病院）

研究要旨

高齢者入所施設の入所に対するインフルエンザワクチンの効果を検討するための調査を行った。対象は北海道札幌市内の高齢者入所施設の入所者（4施設、3シーズンのべ1257人、平均83.7±7.6歳）。2002/03、2003/04および2004/05シーズン（11月から翌年3月の間）の3シーズンに起こったインフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う発熱、37.5℃以上、38.0度以上、38.5度以上の各々）、肺炎、入院、死亡に対するインフルエンザワクチン接種の予防効果をインフルエンザワクチン接種群と非接種群とで比較した。インフルエンザワクチン接種者は非接種者に比べ、認知症の者、寝たきりの者の割合が多かったにもかかわらず、インフルエンザシーズン中に入院した者の割合が少なかった。ワクチン接種はインフルエンザ様疾患（呼吸器症状を伴う37.5℃以上、38.0度以上、38.5度以上の発熱の各々）、肺炎、死亡には予防効果を認めなかったが、入院のリスク（性年齢補正ハザード比=0.20、95%信頼区間=0.60～0.63）を低下させ、施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種はインフルエンザシーズン中の入院の予防に対して有効である可能性が示唆された。

A. はじめに

北半球においては毎年冬にインフルエンザは流行し、数百万に及ぶ人々が健康被害を受ける¹⁾。このため、インフルエンザ対策は公衆衛生上の重要課題であるとの認識のもとに、欧米諸国では特に高齢者などのハイリスク者に対する予防接種を強力に推進している²⁾。

また、施設入所高齢者は、閉鎖的な環境で密接な集団生活を営んでいるため、いったんインフルエンザウイルスが施設内に持ち込まれると集団発生に結びつく可能性が高い²⁾。このため、多くの国が施設入所高齢者への予防接種を勧告しており、それらの対象者へ

の接種費用は国または社会保険で負担されている³⁾。

欧米各国では1980年以降、インフルエンザワクチンの配布量が増加していたのに対し、わが国では、インフルエンザワクチンの配布量は1987年ごろから減少し、1994年には激減した^{2,3)}。この背景としては、1993年の公衆衛生審議会より提出された「今後の予防接種制度の在り方について」に基づき、1994年に「予防接種法および結核予防法の一部を改定する法律」が施行されたことによると考えられる^{2,4)}。これにより、インフルエンザは、痘瘡、コレラ、ワイル病とともに予防接種法が定める対象疾患から外れることになった。その一因としては、インフルエ

ンザワクチンの効果を判定する研究者が、かぜとインフルエンザを混同し、「ワクチン接種者も風邪にかかるのでインフルエンザワクチンは効かない」とワクチン接種の効果を不当に過小評価したことである⁴⁾。なかでも、前橋医師会の学童に対するインフルエンザワクチンの有効性に関する報告はインフルエンザワクチンの学童接種の見直しに大きな影響を与えた⁵⁾。その後、見直しが行われ、2001年に予防接種法が改正され、II類疾病という概念が確立され、対象者を65歳以上の高齢者としてインフルエンザワクチンの接種が勧奨されるようになっていく^{2,6)}。

今回、我々は高齢者入所施設の入所に対するインフルエンザワクチンの効果について調査を行い、検討を加えたので報告する。

B. 対象と方法

対象は北海道札幌市内の高齢者入所施設の入所者(4施設、3シーズンのべ1257人、平均83.7±7.6歳)。2002/03、2003/04および2004/05シーズン(11月から翌年3月の間)の3シーズンに起こったインフルエンザ様疾患(呼吸器症状を伴う発熱)、肺炎、入院、死亡に対するインフルエンザワクチン接種の予防効果をインフルエンザワクチン接種群と非接種群とを比較することで、検討した。統計解析はSASを使用し、2群の割合の比較には χ^2 検定を行い、セルが5未満のときはYatesの連続補正を行った。また、比例ハザードモデルを用いて、ハザード比と95%信頼区間を求めた。 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理的配慮)

札幌医科大学の倫理委員会の承認を得た。研究参加については文書で説明し、入所者本人(認知症等があり、本人の意思が確認できない場合にはその家族)から同意を得た。

C. 結果

表1に示すようにワクチン接種者は非接種者に比べ、認知症の者、寝たきりの者の割合が多かった。後期高齢者の割合、女性の割合、低アルブミン血症の割合、貧血の割合にワクチン接種者と非接種者で差を認めなかった。表2に示すように、基礎疾患(副腎皮質ステロイド服用者、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患、心疾患等)にはワクチン接種者と非接種者で差を認めなかった。

表3に示すように、ワクチン接種者は非接種者に比

べ、入院した者の割合が少なく、ワクチン接種はインフルエンザシーズン中の入院のリスクを約80%低下させた。呼吸器症状を伴う発熱(インフルエンザ様疾患)、肺炎、死亡の割合はワクチン接種者と非接種者で差を認めず、ワクチンはこれらの発症リスクに影響を与えなかった。

D. 考察

インフルエンザはワクチン接種により予防可能な疾患である。高齢者は加齢に伴う生理機能の低下および予備能の低下により、インフルエンザに関連する肺炎などの重篤な合併症を起こしやすい。このため、65歳以上の高齢者はワクチン接種の対象として第一に挙げられている。高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果に関してはワクチン株と流行株が良好に合致した場合、検査確定インフルエンザに対する有効率は58%、施設入所高齢者の急性呼吸器疾患に対する有効率は20%~40%、インフルエンザ関連の死亡に対するワクチンの有効率は80%とされている⁷⁾が、今回の調査ではインフルエンザワクチン接種は施設入所高齢者の入院のリスクを低下させたが、インフルエンザ様疾患の罹患や肺炎に対する予防効果を示すことはできなかった。症例数が少ないこと、ワクチン接種者にインフルエンザ罹患や肺炎発症のリスク因子(認知症、寝たきり)を有する者の割合が多かったこともその一因と考えられた。対象者数が少ないため、それらの要因を補正した解析は行なわなかったが、インフルエンザワクチン接種者は非接種者に比べ、認知症の者、寝たきりの者の割合が多かったにもかかわらず、インフルエンザシーズン中に入院した者の割合が少なかったことより、インフルエンザワクチンはインフルエンザシーズン中の入院の予防に有効であると考えられた。

E. 結論

インフルエンザワクチン接種者は非接種者に比べ、認知症の者、寝たきりの者の割合が多かったにもかかわらず、インフルエンザシーズン中に入院した者の割合が少なかった。ワクチン接種はインフルエンザ様疾患、肺炎には予防効果を認めなかったが、インフルエンザシーズン中の入院のリスクを低下させ、施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチン接種はインフルエンザシーズン中の入院の予防に対して有効である可能性が示唆された。

文献

- 1) 小田切孝人. インフルエンザの流行学、インフルエンザとかぜ症候群、改定2版(加地正郎編). 東京：南山堂、2003; 131-140.
- 2) 廣田良夫. インフルエンザ対策と疫学研究、インフルエンザとかぜ症候群、改定2版(加地正郎編). 東京：南山堂、2003; 141-189.
- 3) 廣田良夫. インフルエンザ対策の国際動向、日本公衛誌 1996; 43: 946-953.
- 4) 廣田良夫. インフルエンザ対策と疫学研究、インフルエンザとかぜ症候群(加地正郎編). 東京：南山堂、1997; 139-184.
- 5) 菅谷憲夫. 学童集団接種の再評価、インフルエンザ 2002; 3: 209-214.
- 6) 出口安裕. インフルエンザワクチン接種の実際、臨床と研究 2002; 79: 2112-2112.
- 7) 廣田良夫, 喝西 健 監訳. 米国予防接種諮問委員会 (ACIP) 勧告「インフルエンザの予防と対策」、季節性インフルエンザに関する勧告・新型インフルエンザに関する勧告. 東京：日本公衆衛生協会、2009.
- 東京、平成22年10月27日-29日.
- 2) 高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、橋本智江：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設のインフルエンザワクチン接種状況. 第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日.
- 3) 井手三郎、井手悠一郎、堤 千代、鷺尾昌一、廣田良夫：血液悪性腫瘍患者における季節性インフルエンザワクチンの免疫応. 第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日.
- 4) 小笹晃太郎、鷺尾昌一、福島若葉、大藤さとこ：インフルエンザの予防と対策に関する啓発. 第69回日本公衆衛生学会、東京、平成22年10月27日-29日.
- 5) 小泉由美、高山直子、橋本智江、泉キヨ子、鷺尾昌一：新型インフルエンザ流行時における高齢者施設職員のインフルエンザワクチン接種状況. 第30回日本看護科学学会、札幌、平成22年12月3日-4日.
- 6) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：小学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討. 第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日.
- 7) 豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、荒井由美子：中学生のインフルエンザワクチン接種行動に影響を与える要因の検討. 第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日.
- 8) 井手悠一郎、井手三郎、堤 千代、井福ゆか、滝麻衣、鷺尾昌一、今村 豊、古賀正久、大藤さとこ、原めぐみ、入江 伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン血液悪性腫瘍患者における新型インフルエンザワクチンの副反応調査. 第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日.
- 9) 井手悠一郎、井手三郎、堤 千代、滝 麻衣、西地令子、鷺尾昌一、東 治道、金谷晶子、菅原宏治、古賀正久、大藤さとこ、原めぐみ、入江 伸、石橋元規、福島若葉、齊藤朋子、熊谷桂子、出口晃史、廣田良夫：2009/10シーズン維持透析患者における新型インフルエンザワクチンの副反応調査. 第21回日本疫学会、札幌、平成23年1月21日-22日.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 広瀬かおる、鈴木幹三、鷺尾昌一：愛知県の高齢者入所施設におけるインフルエンザワクチンの接種状況. 臨床と研究 87: 702-706, 2010.
- 2) 鷺尾昌一、斎藤重幸、大西浩文、他：老年内科・循環器内科医のインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの使用状況. 臨床と研究 87(10): 1473-1481, 2010.
- 3) 今村桃子、橋口ちどり、鷺尾昌一：保健師過程卒業生のワクチンに関する知識と意識—インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンならびにヒトパピローマウイルスワクチンについて—. 臨床と研究 87: 1731-1736, (2010).

2. 学会発表

国内

- 1) 鷺尾昌一、豊島泰子、高橋裕明、荒井由美子：高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況. 第69回日本公衆衛生学会、

国際学会

- 1) Masakazu Washio, Yasuko Toyoshima, Hiroaki Takahashi, Kazuyuki Ohkuma, Yumiko Arai. How novel influenza influences the attitudes on influenza vaccination among elementary and junior high school students. 14th East Asian Forum of Nursing Scholars, Seoul,