

妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性（第2報）

研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所感染症対策課課長）
研究分担者：出口 昌昭（大阪市立総合医療センター周産期センター部長）
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講師）
研究協力者：川端 和女（川端産婦人科院長）
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研究員）
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教授）

研究要旨

2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時、妊婦を対象に新型インフルエンザワクチンの有効性を検討する疫学研究を実施し、厚生労働省研究班「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」（研究代表者：廣田良夫）の平成22年度総括・分担研究報告書に研究結果の第1報を報告した。今回、「呼吸器症状による医療機関受診」をアウトカムとして詳細解析を行ったので、第2報として報告する。

大阪市内の2医療機関を受診した妊婦135人（平均年齢：30歳）を対象に、新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した（2009/10シーズン、前向き cohort study）。2009年11月、対象者全員に新型ワクチン0.5ml（ロット番号：NM001A、北里研究所）の1回目接種を実施した。2010年3月28日まで毎週のハガキ調査（自記式）を行い、「呼吸器症状による医療機関受診」の報告を依頼した。ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法により評価し、1回目接種3週後に $\geq 1:40$ の赤血球凝集抑制抗体価（HI価）を有した者と有しなかった者でアウトカムの発生割合を比較した。Antibody efficacyと達成率の積はワクチン有効率に相当する。Antibody efficacyは、全観察期間（1回目接種3週後～2010年3月28日まで）、期間A（2010年2月21日まで）、期間B（2010年1月31日まで）の3期間で検討した。

接種前HI価が $< 1:40$ であった125人のうち、接種後に $\geq 1:40$ のHI価を獲得した者は109人であった（達成率：109/125, 87%）。対象者全員についてみると、「接種後HI価 $\geq 1:40$ 」と「呼吸器症状による医療機関受診」に負の関連を認めたものの、統計学的有意には到らなかった。第1三半期あるいは第2三半期の者に限ると、総ての観察期間について負の関連がより鮮明となり、期間A、期間Bで統計学的に有意な関連を得た（いずれもオッズ比: 0.09, 95%信頼区間: 0.004-0.93, antibody efficacy: 91%）。達成率が87%であったことから、ワクチン有効率は79%に相当すると算出された。

A. 研究目的

妊婦はインフルエンザ関連合併症のリスクが高いとされており、米国では妊娠週数にかかわらずインフルエンザワクチン接種の勧告対象となっている¹⁾。妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性および有害事象については、2009/10シーズンの新型インフルエンザワクチンを含めて数編の研究結果が報告されており、いずれも良好な免疫応答と高い安全性を確認

している²⁻⁸⁾。一方、有効性を検討した報告は極めて少なく、一貫した結果は得られていない^{9,10)}。現行の接種勧告は、妊婦におけるインフルエンザの公衆衛生上のインパクト、およびインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性データによるところが大と考えられるため、有効性についても論拠の蓄積が望まれる。

厚生労働省研究班「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」（研

究代表者：廣田良夫)では、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時、妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性を検討する疫学研究を実施し、平成22年度総括・分担研究報告書に研究結果の第1報を報告した¹¹⁾。今回、「呼吸器症状による医療機関受診」をアウトカムとして詳細解析を行ったので、第2報として報告する。

B. 研究方法

デザインは前向きコホート研究である。2009年11月に大阪市内の2医療機関(大阪市立十三市民病院、川端産婦人科)を受診した妊婦のうち、新型インフルエンザワクチン接種を希望した150人(平均年齢30.5歳、十三市民病院100人、川端産婦人科50人)を登録した。

登録時の情報は、自記式質問票および医師記入用調査票を用いて収集した。自記式質問票で収集した項目は、健康関連(身長、体重、基礎疾患など)、ワクチン関連(季節性インフルエンザワクチン接種歴など)、および生活関連(喫煙状況、同居家族数など)の情報である。医師記入用調査票により、妊娠週数、妊娠合併症などの情報を収集した。

登録時、対象者全員に新型インフルエンザワクチンの1回目接種を実施した(2009年11月7日～27日)。使用したワクチンは、北里研究所製・シリンジタイプの新型インフルエンザワクチン0.5ml(ロット番号：NM001A)である。1接種あたり15 μ gの抗原が含まれており、保存剤やアジュバントは添加されていない。2回目の接種は1回目接種3週後に実施した(2009年12月3日～18日)。

赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定するため、ワクチン接種前、1回目接種3週後、2回目接種4週後に全血5ccを採取した。血清を分離した後、-20℃以下で保存し、2010年2月に北里研究所で定法によりHI価を測定した。

対象者の追跡は2010年3月28日まで行い、毎週のハガキ調査(自記式)により「呼吸器症状による医療機関受診」の情報を収集した。

本研究の対象者は全員がワクチン接種を受けているため、ワクチン有効性は「antibody efficacy」の手法により評価した。すなわち、ワクチン接種後に $\geq 1:40$ のHI価を有した者と有しなかった者で発病割合を比較し、HI価 $\geq 1:40$ のオッズ比(OR)を算出した(antibody efficacy[%]=(1-OR) \times 100)。なお、antibody

efficacyと達成率(接種前HI価 $< 1:40$ であった者のうち、接種後HI価 $\geq 1:40$ となった者の割合)の積は、ワクチン有効率に相当する^{12,13)}。なお、本研究の対象集団では、1回接種による抗体応答が極めて良好であり、2回目接種によるHI価のさらなる上昇はわずかであったことを報告している⁷⁾。そのため、本研究でのantibody efficacyは、1回目接種3週後に $\geq 1:40$ のHI価を有した者と有しなかった者の比較により算出した。

2009/10シーズンにおける、大阪府の定点あたりインフルエンザ報告患者数を図1に示す。本研究のワクチン有効性は、①全観察期間(1回目接種3週後から2010年3月28日まで)、②期間A：定点あたり報告患者数が1人以上の期間(2010年2月21日まで)、③期間B：定点あたり報告患者数が5人以上の期間(2010年1月31日まで)の3つの期間で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究への参加にあたっては、対象者から文書による同意を得た。また、研究計画については、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。

C. 研究結果

解析段階で除外した者は、新型インフルエンザワクチン1回目接種から接種3週後までの期間にA型インフルエンザに罹患したと報告した者(1人)、「呼吸器症状による医療機関受診」に関するハガキ調査の返送が不完全であった者(14人、回答率：135/149, 91%)である。すなわち、135人を解析対象とした。接種前HI価が $< 1:40$ であった者125人のうち、接種後に $\geq 1:40$ のHI価を獲得した者は109人であった(達成率：109/125, 87%)。

1. 特性比較(表1)

年齢の平均値、中央値はともに30歳であった。妊娠三半期別にみると、第3三半期(第28週以降)の者が約半数を占めていた。接種後HI価 $< 1:40$ の者は、 $\geq 1:40$ の者と比べて、「今シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種あり」の割合が高く、喫煙について「全く吸ったことがない」者の割合が高かった(それぞれ $p=0.03$, 0.06)。ほとんどの者が妊娠合併症を有していなかった。

2. 「呼吸器症状による医療機関受診」をアウトカムとした場合の発病率(表2)

対象者全員でみると、「呼吸器症状による医療機関受診」を報告した者の割合は、接種後HI価 $< 1:40$

の者で19~31%、 $\geq 1:40$ の者で8~11%であった。妊娠三半期別にみると、登録時に第1三半期あるいは第2三半期(それぞれ、妊娠第13週まで、妊娠第14週~27週)であった者では、観察期間(全観察期間、期間A、期間B)にかかわらず、接種後HI価 $< 1:40$ であった者で「呼吸器症状による医療機関受診」の割合が高かった(30% vs. 6~8%)。第3三半期の者に限った場合は、一定の傾向を認めなかった。

3. 「呼吸器症状による医療機関受診」に対する、接種後HI価 $\geq 1:40$ のオッズ比(表3)

対象者全員についてみると、交絡因子の影響を補正したadjusted OR (95%信頼区間、CI)は、全観察期間で0.28 (0.06-1.24)、期間Aで0.47 (0.09-2.84)、期間Bで0.35 (0.06-2.24)であり、いずれも統計学的有意には到らなかった。第1三半期あるいは第2三半期の者に限ると、総ての観察期間について負の関連がより鮮明になり、期間A、期間Bでは統計学的に有意な関連を得た(いずれもOR: 0.09, 95%CI: 0.004-0.93, antibody efficacy: 91%)。達成率が87%であったことから、ワクチン有効率は79%に相当すると算出された。第3三半期の者に限って検討した場合、全観察期間では有意な関連を認めなかった。期間Aと期間Bでは、接種後HI価 $< 1:40$ の者で「呼吸器症状による医療機関受診」を認めなかったため、ORを計算できなかった。

D. 考察

2009/10シーズンに、妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性を検討した。妊娠第1三半期あるいは第2三半期の者に限った場合、「呼吸器症状による医療機関受診」に対して91%のantibody efficacy、79%のワクチン有効率が示唆された。

本研究の長所は、対象者全員が新型インフルエンザワクチンの接種を受けたことである。観察研究で接種者と非接種者の発病割合を比較する場合、選択バイアスや適応による交絡の影響を慎重に考慮しなくてはならない。無作為化比較試験(RCT)を選択することが最も望ましいとはいえ、2010年に米国予防接種諮問委員会が「月齢6ヵ月以上の総ての人に対する毎年のインフルエンザワクチン接種」を勧告したことに鑑みると¹⁾、RCTの選択は、ほとんどの対象集団において現実的ではなくなりつつある。Antibody efficacyはワクチン株毎に有効性を評価することから、結果の解釈が難しいという指摘もある。

しかし、2009/10シーズンの流行株はほとんど総てがA(H1N1)pdm09株であったこと、新型ワクチンも単価であったことから、当該シーズンはantibody efficacyの利点を生かすことができる稀有な機会であったかもしれない。

本研究は、ワクチン有効性を検出するにあたって非常に厳しい環境にあった。研究開始時、新型インフルエンザの流行はすでにピークを過ぎつつあった。対象者の大部分が1回のワクチン接種により良好な免疫応答を獲得したことは、アウトカム発生数の低下を導いたかもしれない。また、当時は新型ワクチンの供給が限られていたため、多くの対象者を登録することができなかった。

本研究の対象者のうち、呼吸器症状による医療機関受診を報告した者の割合は、全観察期間でみると約25%であった。この割合は、カナダで実施された一般住民ベースの大規模コホート研究の結果と同程度である¹⁴⁾。なお、本研究の対象者は妊娠中に定期的に産科を受診していたため、何らかの呼吸器症状を自覚した場合、定期受診時にかかりつけの産科医に相談したことを「呼吸器症状による医療機関受診」として報告したかもしれない。しかし、本研究の対象者は全員が新型ワクチンを接種しており、接種後のHI価を知らされていなかった。そのため、報告に誤分類があるとしてもnon-differentialであると期待できる。

妊婦を対象にインフルエンザワクチンの有効性を検討した報告は極めて少なく、結論も一致していない。バングラデシュで行われた無作為化比較対照試験では、妊娠週数が28週以上の妊婦に対するワクチン接種により、妊婦の有熱性呼吸器疾患が29%減少した⁹⁾。一方、米国で実施された後ろ向き研究で、Kaiser Permanente社による1997~2002年の診療録データを用いた検討では、接種を受けた妊婦においてインフルエンザ様疾患の減少を認めなかった¹⁰⁾。

現時点で検索しうる限りでは、妊婦におけるインフルエンザワクチンの有効性を妊娠三半期別に検討した報告はない。本研究では、妊娠三半期にかかわらず抗体応答が良好であったことを確認しているが⁷⁾、ワクチン有効性は第1三半期あるいは第2三半期の者でのみ有意に検出された。なお、「呼吸器症状による医療機関受診」が産褥期に発生した割合をみると、第1三半期あるいは第2三半期の者では14%であったのに対し、第3三半期では73%であった。妊婦でインフルエンザ

合併症のリスクが上昇する理由として、妊娠による心血管・呼吸器系の変化(心拍数や酸素消費量の増加、肺容量の減少)や免疫系の変化(細胞性免疫の抑制)が報告されている^{15,16)}。産褥期の女性についてもインフルエンザ合併症のリスクが高いことが報告されているものの¹⁾、妊婦と比べると相対的にリスクは低いかもしれない。

E. 結論

2009/10シーズンに、新型インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦135人を対象に前向きコホート研究を実施した。今回、「呼吸器症状による医療機関受診」をアウトカムとして詳細解析を行った結果を第2報として報告した。第1三半期あるいは第2三半期の者に限ると、流行期において、「接種後HI価 \geq 1:40」と「呼吸器症状による医療機関受診」に有意な負の関連を認めた(いずれもオッズ比: 0.09, 95%信頼区間: 0.004-0.93, antibody efficacy: 91%)。達成率が87%であったことから、ワクチン有効率は79%に相当すると算出された。

文献

- 1) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresee JS, Cox NJ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010 Aug 6;59(RR-8):1-62.
- 2) Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.
- 3) Murray DL, Imagawa DT, Okada DM, St Geme JW. Antibody response to monovalent A/New Jersey/8/76 influenza vaccine in pregnant women. *J Clin Microbiol* 1979;10:184-7.
- 4) Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993;168:647-56.
- 5) Munoz FM, Greisinger AJ, Wehmanen OA, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 6) Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:547-52.
- 7) Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis* 2011;203:1301-8.
- 8) Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, et al. Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118:887-94.
- 9) Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555-64.
- 10) Black SB, Shinefield HR, France EK, Fireman BH, Platt ST, Shay D; Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol*. 2004 Aug;21(6):333-9.
- 11) 吉田英樹, 大藤さとし, 福島若葉, 出口昌昭, 川端和女, 前田章子, 廣田良夫. 妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性. 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)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22年度総括・分担研究報告書, 27-34頁.
- 12) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiura J, Kataoka K, Goto S, Oka T. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*. 1997 Jun;15(9):962-7.
- 13) 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*. 2010 Aug 9;28(35):5664-8.
- 14) Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *CMAJ* 2007;176:463-8.

- 15) Rasmussen SA, Jamieson DJ, Bresee JS. Pandemic influenza and pregnant women. Emerg Infect Dis 2008; 14: 95-100.
- 16) Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. Emerg Infect Dis 2006; 12: 1638-1643.

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

- 1) Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Effectiveness of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women. Options for the control of influenza VII. 3-7 September 2010, Hong Kong SAR, China.
- 2) 福島若葉, 大藤さとこ, 吉田英樹, 畑山英明, 前田章子, 廣田良夫. 妊婦における新型インフルエンザワクチンの有効性. 第69回日本公衆衛生学会総会. 2010年10月27～29日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

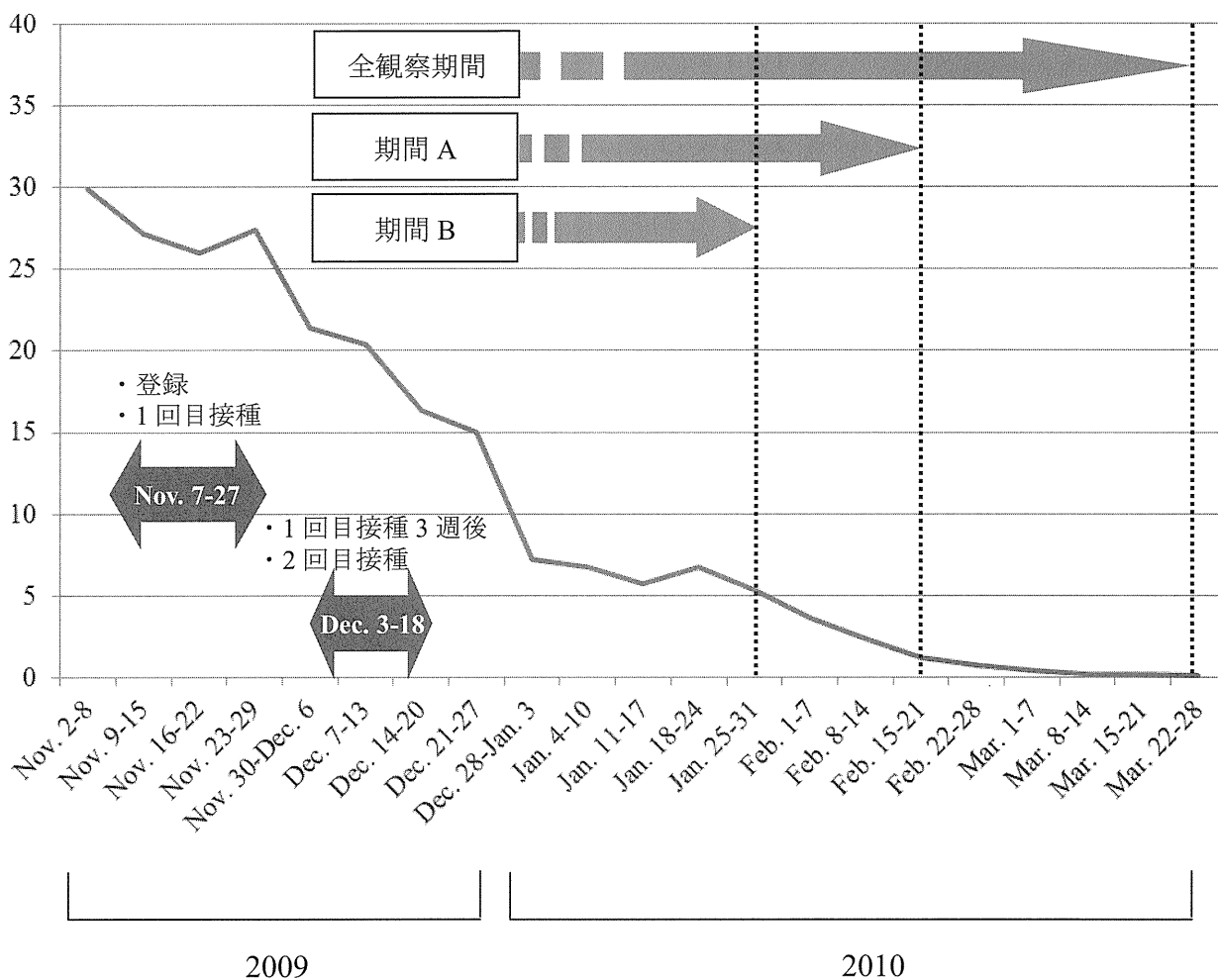
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(報告患者数/定点)



(注)

全観察期間：1回目接種3週後～2010年3月28日

期間 A：1回目接種3週後～2010年2月21日（定点あたりインフルエンザ報告患者数 \geq 1人）

期間 B：1回目接種3週後～2010年1月31日（定点あたりインフルエンザ報告患者数 \geq 5人）

図1. 大阪府における、定点あたりインフルエンザ報告患者数（2009/10シーズン）

表 1. 特性比較

登録時の情報	接種後 HI 価 ^a		P 値 ^b
	<1:40 (N=16)	≥1:40 (N=119)	
年齢 (歳)	30 (21-37)	31 (17-41)	0.52
妊娠前の BMI (kg/m ²)	19 (18-22)	20 (17-31)	0.28
基礎疾患 ^c (あり)	0 (0)	8 (7)	0.60
食餌・薬剤アレルギー (あり)	2 (13)	24 (20)	0.74
喫煙			
全く吸ったことがない	15 (94)	77 (65)	
禁煙した	1 (6)	37 (31)	
現在吸っている	0 (0)	5 (4)	0.06
2009/10 シーズンの季節性ワクチン接種 (あり)	8 (50)	25 (21)	0.03
2008/09 シーズンの季節性ワクチン接種 (あり) — no./total no. (%)	8/16 (50)	45/118 (38)	0.36
2008/09 シーズンの医師診断インフルエンザ (あり) — no./total no. (%)	1/16 (6)	7/117 (6)	1.00
家族数 (本人も含めて)	3 (1-5)	3 (1-7)	0.43
過去の妊娠回数	1 (0-4)	1 (0-8)	0.50
過去の出産回数	1 (0-3)	1 (0-4)	0.46
就学年数 (年)	14 (10-16)	14 (9-20)	0.33
妊娠三半期			
第 1 三半期 (～第 13 週)	4 (25)	17 (14)	
第 2 三半期 (第 14～27 週)	6 (38)	36 (30)	
第 3 三半期 (第 28 週～)	6 (38)	66 (55)	0.30
妊娠合併症			
高血圧 (あり) — no./total no. (%)	0/16 (0)	1/117 (1)	1.00
貧血 (あり) — no./total no. (%)	0/16 (0)	4/117 (3)	1.00
糖尿病 (present) — no./total no. (%)	0/16 (0)	0/116 (0)	-

表中の数値は、特に記載がない場合は中央値 (範囲) あるいは n (%).

^a 1 回目接種 3 週後の HI 価。

^b 連続変数については Wilcoxon の順位和検定、カテゴリー変数についてはカイ 2 乗検定あるいは Fisher の直接確率検定。

^c 基礎疾患：慢性肺疾患 (含：喘息)、心血管疾患 (除：高血圧)、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経筋疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病およびアトピー。

表2. 「呼吸器症状による医療機関受診」をアウトカムとした場合の発病率（観察期間、接種後HI価別^a）

	全観察期間		期間 A ^b		期間 B ^c	
	(~2010年3月28日)		(~2010年2月21日)		(~2010年1月31日)	
	<1:40	≥1:40	<1:40	≥1:40	<1:40	≥1:40
対象者全員	5/16 (31)	13/119 (11)	3/16 (19)	10/119 (8)	3/16 (19)	9/119 (8)
第1・2三半期 (~第27週)	3/10 (30)	4/53 (8)	3/10 (30)	3/53 (6)	3/10 (30)	3/53 (6)
第3三半期 (第28週~)	2/6 (33)	9/66 (14)	0/6 (0)	7/66 (11)	0/6 (0)	6/66 (9)

表中の数値は no./total no. (%).

^a 1回目接種3週後のHI価。

^b 大阪府における定点あたりインフルエンザ報告患者数≥1人に相当。

^c 大阪府における定点あたりインフルエンザ報告患者数≥5人に相当。

表 3. 「呼吸器症状による医療機関受診」に対する、接種後 HI 価 \geq 1:40^a のオッズ比

	全観察期間 (~2010年3月28日)	期間 A ^b (~2010年2月21日)	期間 B ^c (~2010年1月31日)
対象者全員			
Crude OR (95%CI)	0.27 (0.08-0.96)	0.40 (0.11-1.94)	0.35 (0.09-1.75)
Adjusted OR (95%CI) ^d	0.24 (0.07-0.91)	0.41 (0.10-2.07)	0.38 (0.09-1.97)
Adjusted OR (95%CI) ^e	0.28 (0.06-1.24)	0.47 (0.09-2.84)	0.35 (0.06-2.24)
第1・2 三半期 (~第27週)			
Crude OR (95%CI)	0.19 (0.03-1.13)	0.14 (0.02-0.88)	0.14 (0.02-0.88)
Adjusted OR (95%CI) ^f	0.16 (0.03-1.01)	0.13 (0.02-0.83)	0.13 (0.02-0.83)
Adjusted OR (95%CI) ^g	0.16 (0.02-1.34)	0.09 (0.004-0.93)	0.09 (0.004-0.93)
第3 三半期 (第28週~)			
Crude OR (95%CI)	0.32 (0.05-2.51)	NA	NA
Adjusted OR (95%CI) ^f	0.32 (0.05-2.51)	NA	NA
Adjusted OR (95%CI) ^g	0.36 (0.05-3.30)	NA	NA

OR：オッズ比、CI：信頼区間、NA：計算できず。

^a 1回目接種3週後の HI 価。

^b 大阪府における定点あたりインフルエンザ報告患者数 \geq 1人の期間に相当。

^c 大阪府における定点あたりインフルエンザ報告患者数 \geq 5人の期間に相当。

^d 調整変数：年齢（連続変数）、妊娠三半期（第1/2/3三半期）。

^e 調整変数：年齢（連続変数）、妊娠三半期（第1/2/3三半期）、妊娠前の BMI（連続変数）、喫煙状況（全く吸ったことがない/禁煙した・現在吸っている）、2009/10シーズンの季節性ワクチン接種（あり/なし）、2009/10シーズンの医師診断インフルエンザ（あり/なし）。

^f 調整変数：年齢（連続変数）。

^g 調整変数：年齢（連続変数）、妊娠前の BMI（連続変数）、喫煙状況（全く吸ったことがない/禁煙した・現在吸っている）、2009/10シーズンの季節性ワクチン接種（あり/なし）、2009/10シーズンの医師診断インフルエンザ（あり/なし）。

肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性および その他のインフルエンザ関連要因

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講師）

共同研究者：田守 昭博（大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵病態内科学准教授）

共同研究者：木岡 清英（大阪市立総合医療センター肝臓内科部長）

共同研究者：倉井 修（大阪市立十三市民病院消化器内科部長）

研究要旨

肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。また、同データを用いて、新型インフルエンザ罹患および入院に関連する要因を検討した。

2009年11月～2010年1月の期間に、大阪市内の3医療機関を受診したC型慢性肝疾患患者409人(新型ワクチン接種者133人、非接種者276人)を対象とした。シーズン中の発病に関しては、登録時から2010年4月18日(第18週)までの期間、毎週のハガキ調査を行い、インフルエンザ、入院等に関する情報を得た。入院の報告があった場合は、病院診療録から入院時病名に関する情報を収集した。解析では logistic regression model を用いて、①検査診断インフルエンザ、②入院、③インフルエンザ関連入院、に対する新型ワクチン接種のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。評価期間は、全観察期間(4月18日まで)、流行期(2月21日まで)の2種類を設定した。

全観察期間による解析では、いずれの結果指標に対しても新型ワクチン接種の有効性は、統計学的有意差を認めなかった。しかし、新型インフルエンザ流行期に限った解析では、新型ワクチン接種者で各結果指標に対するORの低下を認めた。新型ワクチン接種のOR(95%CI)は、①検査診断インフルエンザに対して0.50(0.08–3.03)、②入院に対して0.41(0.14–1.18)、③インフルエンザ関連入院に対して0.61(0.06–6.53)であった。特に「入院」に対するOR低下は境界域の有意差を示した。これらの結果から算出した新型ワクチンの有効性は、流行期間中の①検査診断インフルエンザに対して50%(–203～92%)、②入院に対して59%(–18～86%)、③インフルエンザ関連入院に対して39%(–553～94%)であった。

A. 研究目的

基礎疾患を有する者はインフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている^{1,2)}。肝疾患患者においても、インフルエンザ罹患が肝不全や入院の引き金となりうる³⁾。2009年の新型インフルエンザ流行においても、インフルエンザ関連合併症を呈した患者の6%に肝疾患を有する者が存在したと報告されている⁴⁾。従って、肝疾患患者におけるインフルエンザ予防は、他疾患患者におけるインフルエンザ予防と同様に、重要な課題である。

インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ

の罹患や関連合併症を予防するための最良の手段である。そこで、米国では2007年以降、慢性肝疾患患者に対する毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨している⁵⁾。しかし、わが国では、慢性肝疾患患者に対するワクチン接種は、勧奨というよりむしろ本人の希望に基づき実施されている例がほとんどである。その背景には、肝疾患患者に対するインフルエンザワクチンの有効性に関する論拠の不足がある。これまでのところ、肝疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性について記載した論文は、わずか1編のみである⁶⁾。このような論拠の不足により、

医師の立場からも患者にワクチン接種をすすめるに
いとといった状況が生じている。

一方、肝疾患の病状により、インフルエンザやイン
フルエンザ関連合併症の発生リスクが異なること
も考えられる。過去の報告においても、インフル
エンザ罹患により肝不全を呈した症例は、進行期
の病態を有した者であった³⁾。インフルエンザ
ワクチン接種は、合併症のリスクが特に高い患者
に対して重点的に勧めることが合理的であると考
えられるため、ハイリスク状態の特定は重要であ
る。

そこで、2009年の新型インフルエンザ流行時に、
C型慢性肝疾患患者を対象に前向きコホート研究
を行い、新型インフルエンザワクチンの有効性を
検討した。また、同データを用いて、インフル
エンザ罹患および入院に対する関連要因を
検討することとした。

B. 研究方法

対象者

日本では、2009年10月16日に、新型インフル
エンザワクチンの流通が開始した。しかし、流通
初期はハイリスク者を対象とした段階的使用が
適用されていた。段階的使用の対象者および時
期は、①医療従事者(10月16日～)、②妊婦(11
月～)、③基礎疾患を有する者(11月～)、④小
児(1歳～小学3年)(12月～)、⑤1歳未満の
小児の保護者(2010年1月～)、を基準とし、
各自治体の状況に応じるものとされていた。

そこで、本研究では、C型慢性肝疾患患者に対
するワクチン接種が利用可能となった2009年11
月1日から2010年1月末日までの期間に、大
阪市内の3医療機関に通院していたC型慢性肝
疾患患者に、研究への参加を呼び掛けた。除外
基準は、ウイルスが陰転化している患者、既に
新型インフルエンザに感染していた患者、であ
る。その結果、本研究への参加に同意した患者
は417人であった。全対象者は、医療機関受
診時に主治医から本研究の目的、概要などに
ついてインフォームドコンセントを受け、書
面による同意を得た。

登録時の情報収集

登録時に、自記式質問票を用いて、以下の項
目に関する情報収集を行った：性別、年齢、身
長、体重、基礎疾患、過去6ヵ月以内のステ
ロイド治療歴、喫煙歴、飲酒歴、家族数、
居住スペースなど。自記式質問票では、新
型インフルエンザワクチンの接種状況

についても情報収集を行ったが、ワクチン接
種者のうち80人は、1参加医療機関におい
て研究者自身がワクチン接種を実施したも
のである。

また、医師記入用調査票により、以下の臨
床情報を収集した：IFN治療、肝がん、腹
水、肝性脳症、血液検査値(血小板数、ALT
値、アルブミン値、プロトロンビリン活性、
等)。これらのデータを用いて、定法により
Child-Pugh scoreを計算した⁷⁾。本研
究ではChild-Pugh score \geq 5を肝硬変と
みなした。

発病調査と結果指標

各対象者は、登録から2010年4月18日(第
15週)までの期間、毎週のハガキ調査によ
り前週の発熱、呼吸器症状、医療機関受診、
医師診断インフルエンザ、迅速診断の結果、
入院、の情報を記載し、大阪市立大学公衆
衛生学に送付した。入院の報告を確認した
場合には、参加医療機関の医療記録から入
院時病名に関する情報を収集した。

新型ワクチンの有効性およびその他のイン
フルエンザ関連要因の評価では、以下3つの
結果指標を使用した：①検査診断インフル
エンザ、②全入院、③インフルエンザ関連
入院。ハガキ調査による情報に基づき、医
師診断インフルエンザ+迅速診断結果陽性
であった者を「①検査診断インフルエンザ」
と定義した。また、「②全入院」のうち、明
らかにインフルエンザと関連がないもの(例
えば、インターフェロン導入、肝がんや静
脈瘤の治療、骨折、糖尿病治療など)を
除外し、残りを「③インフルエンザ関連
入院」と考えた。

新型インフルエンザの流行期

本研究では、大阪府の定点医療機関から
報告されるインフルエンザ患者数が1以上
の期間を、新型インフルエンザ流行期と定
義した。その結果、研究を開始した11月
は新型インフルエンザの流行ピークであり、
その流行は2010年2月21日まで持続して
いた⁸⁾。国立感染症研究所のインフル
エンザウイルス分離数の報告によると、同
期間に分離されたインフルエンザウイルス
の98%が新型インフルエンザウイルスA
(H1N1)であった⁹⁾。

解析

新型インフルエンザワクチン接種者と非
接種者の特性比較には、 X^2 検定、Wilcoxon
rank sum testを使

用した。また、Logistic regression modelを用いて、各結果指標に対する新型ワクチン接種のオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。多変量解析では、接種者と非接種者の特性比較で差を認めた変数(P<0.2)および医学的に各結果指標との関連が疑われる変数を、交絡因子としてモデルに含めた。ワクチン有効性は、 $(1 - \text{調整OR}) \times 100(\%)$ として計算した。また、同モデルで算出された各交絡因子のORおよび95%CIを、インフルエンザ関連要因として表に示した。

検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。解析にはSAS Ver. 9.1.3(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究計画については、大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会、十三市民病院・倫理審査委員会、大阪市総合医療センター・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象としたC型慢性肝疾患患者417人のうち、8人の非接種者は発病調査の情報が不完全であったため、解析から除外した。最終的に合計409人(ワクチン接種者113人、非接種者276人)を解析対象とした。

1. ワクチン接種者と非接種者の登録時の特性比較 (Table 1)

ワクチン接種者は、女性が多く(77% vs. 59%, $P=0.001$)、喫煙者や飲酒者が少ない傾向があった。一方、インフルエンザ罹患や入院との関連が疑われる因子(年齢、BMI、基礎疾患、過去6カ月のステロイド治療、家庭内の人口密度、インターフェロン治療、肝がん、肝硬変を示唆する血液検査所見)については、ワクチン接種群、非接種群で同様に分布していた。

2. 結果指標の発生状況 (Fig)

研究対象集団における「①検査診断インフルエンザ」、「③インフルエンザ関連入院」の報告は、ほとんど新型インフルエンザ流行期に集中していた。特に「①検査診断インフルエンザ」に関しては、流行が収束してからの報告は認めなかった。しかし、「②入院」の報告は、全追跡期間を通じて散見された。

3. 新型インフルエンザワクチン有効性 (Table 2)

全追跡期間では、いずれの結果指標に対しても、新型ワクチン接種のORは有意差を認めなかった。し

かし、「①検査診断インフルエンザ」に対する新型ワクチン接種の調整ORは0.5であり、ワクチンの有効性を示唆していた。

新型インフルエンザ流行期に限定した解析では、「①検査診断インフルエンザ」に対するORのみならず、「②入院」や「③インフルエンザ関連入院」に対する新型ワクチン接種のORも1を下回った(調整ORはそれぞれ0.41と0.61)。特に「②入院」に対するOR低下は境界域の有意性を認めた。「③インフルエンザ関連入院」に関しては、結果指標の発生数が少なかったため、信頼区間の幅が広くなり、有意差を認めるには到らなかった。

4. 流行期間中のインフルエンザ、入院に関連するその他の因子 (Table 3)

「①検査診断インフルエンザ」に対して関連を認めた項目は、過去に飲酒習慣を有した者(OR=7.83)、一人当たりの居住スペースが狭い(1m²減少毎のOR=1.07)であった。過去6カ月のステロイド治療歴に関しては約7倍のOR上昇を示したものの有意差を認めるには到らなかった。

「②入院」に対して関連を認めた項目は、過去6カ月のステロイド治療歴(OR=6.79)、アルブミン値が3.5g/dl未満に減少している者(OR=8.10)であった。

「③インフルエンザ関連入院」に対しては、結果指標の発生数が少ないため、不安定な結果となったが、BMIが高い者(1kg/m²上昇毎のOR=1.16)で有意なOR上昇を認めた。また、アルブミン値が3.5g/dl未満に減少している者では、有意差は認めないものの「②入院」に対する関連と同様にORの上昇を認めた。

D. 考察

慢性肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性について報告したのは、本研究が初めてである。本研究では、結果指標の発生が少なかったために統計学的有意性を示すには到らなかったが、新型ワクチンの有効性は、新型インフルエンザ流行期の「①検査診断インフルエンザ」に対して50%(95%CI: -203-92%)、「②入院」に対して59%(-18-86%)、「③インフルエンザ関連入院」に対して39%(-553-94%)と算出された。特に「②入院」に対するワクチン有効性は境界域の有意性を示していた。これらの結果は、慢性肝疾患患者に対するインフルエンザワクチンの有用性を示唆するものである。

新型インフルエンザワクチンの有効性に関するこれまでの報告では、健常成人で「①検査診断インフルエンザ」の発生を90%以上予防しえたという報告が散見される¹⁰⁻¹⁵⁾。これらの研究結果と比べると、本研究対象集団における新型インフルエンザワクチンの有効性は低いものであるかもしれない。この有効性の差異は、対象集団の違いに起因するものと考ええる。季節性インフルエンザワクチンの研究においても、基礎疾患を有する者におけるワクチン有効性は、健常成人と比較して低いことが報告されている¹⁶⁾。また、その理由として、治療薬、病態による免疫能低下、などの影響が考えられている¹⁶⁾。慢性肝疾患患者においてもその治療薬が有効性に影響した可能性がある。日本では、慢性肝疾患の治療として強力ネオミノファーゲンCの投与が行われる。強力ネオミノファーゲンCはステロイド様の構造を示しているため、投与中の患者では免疫能が低下する¹⁷⁾。この影響により、本研究対象集団におけるワクチン有効性が、他の健常成人を対象とした研究と比べて低く検出されたのかもしれない。

本研究では、流行期間中の「②入院」に対するワクチン有効性は、境界域の有意性を示していた。インフルエンザワクチンは、発症予防に加えて重症化予防も目的としており、本研究結果はこれを支持するものである。しかし、「②入院」はインフルエンザ特異性がやや低い結果指標であるため、誤分類の可能性を懸念されるかもしれない。過去の研究においても、全入院のうちわずかに10%がインフルエンザ関連入院であったことを指摘している¹⁸⁾。そこで、本研究では、誤分類の可能性を最小限にするため、①結果指標の発生を新型インフルエンザ流行期に限定する、②インフルエンザと関連がないと思われる入院を除外して「インフルエンザ関連入院」という結果指標を設定する、などの工夫を凝らした¹⁹⁾。その結果、「③インフルエンザ関連入院」に関しては結果指標の発生数が少ないために、やや不安定な結果となったが、流行期間に限定した場合の「②入院」に対するORは1を下回り、境界域の有意性を検出した。これは、結果指標を新型インフルエンザ流行期に限定したことで、結果指標のインフルエンザ特異性が高まった結果と考えられる¹⁹⁾。

ワクチン以外の関連因子として、「①検査診断インフルエンザ」に対して飲酒歴の影響が考えられた。しかし、「①検査診断インフルエンザ」に対しては

オッズ比の上昇を認めたものの「②入院」に対してはオッズ比の低下を示している。また、マウスを対象とした実験研究では、飲酒がインフルエンザ罹患や死亡、肺組織の炎症を増加させたという報告があるが²⁰⁾、ヒトを対象とした研究では飲酒とインフルエンザの関連を報告したものはない。これらを考慮すると、飲酒歴との関連については、現時点で関連因子というには論拠が希薄であると考えられる。

一方、居住スペースと「①検査診断インフルエンザ」との関連については、過去の研究報告においても同様の結果が得られている^{21,22)}。また、インフルエンザウイルスは飛沫感染により伝播するため、感染には密な接触が必要である⁵⁾。これらを考慮すると、居住スペースの狭さが「①検査診断インフルエンザ」に関連しているという結果は合理的であろう。

ステロイド治療がインフルエンザおよびその合併症のリスク因子であることはよく知られている⁵⁾。本研究では、ステロイド治療を受けていた者で「①検査診断インフルエンザ」に対するオッズ比が約8倍に上昇し、「②入院」に対しても約7倍のオッズ比上昇を認めた。従って、本研究結果はこれまでの研究結果と一致している。

疾患の重症度は、インフルエンザのリスク因子になる可能性がある。本研究では、疾患重症度の指標として、肝がん、血液検査所見から示唆される肝硬変を考慮した。その結果、肝がんや肝硬変の保有状況と「①検査診断インフルエンザ」との関連は明らかではなかったが、「②入院」や「③インフルエンザ関連入院」のリスクを増加させる可能性が考えられた。特にアルブミン減少との関連は統計学的有意性を保持していた。

しかし、本研究には、以下の限界点がある。まず、結果指標の発生が少なかったことによる統計学的検出力の不足がある。このため、「①検査診断インフルエンザ」や「③インフルエンザ関連入院」に対するワクチン有効性が統計学的有意には到らなかった。また、関連要因についても幾分不安定な結果となった可能性がある。

また、「①検査診断インフルエンザ」について、医療機関における迅速診断の実施が「①検査診断インフルエンザ」に対するワクチン有効性に影響した可能性がある。過去の研究においても、医療機関における迅速診断の実施が、対象者のワクチン接種状況の影響しうる可能性を指摘している²³⁾。しかし、

日本ではインフルエンザ様疾患を呈した患者のほとんどが迅速診断を受ける。特に2009年の新型インフルエンザ流行では、抗ウイルス薬の早期治療がインフルエンザ関連合併症を予防するための手段であると考えられていたため、ワクチン接種状況に関わらず迅速診断を実施するといった状況が生じていた。従って、迅速診断の実施に関するpotential biasの可能性は日本での研究では少ないと考えている。

一方、「②入院」に関しては、ワクチン接種状況によるbiasの影響を比較的受けにくい結果指標であると考えている。しかし、インフルエンザ以外の入院が含まれてしまうという誤分類の問題がある。そこで、本研究では、「②入院」の誤分類を最小限にするため、「②入院」の発生を流行期に限定する、「③インフルエンザ関連入院」を設定するなどの工夫を行ったことは前述のとおりである。

本研究では、新型インフルエンザワクチン接種により流行期間中の「①検査診断インフルエンザ」や「②入院」、「③インフルエンザ関連入院」の発生を低下させる可能性を示した。しかし、本研究は例数不足の影響等も懸念されるため、肝疾患患者に対してワクチン接種を積極的に推進する根拠とするにはさらなる論拠の蓄積が必要であろう。

E. 結論

2009年新型インフルエンザ流行期において、C型慢性肝疾患患者の新型インフルエンザワクチン有効性を検討したところ、流行期間中の「①検査診断インフルエンザ」に対して50%(-203~92%)「②入院」に対して59%(-18~86%)、「③インフルエンザ関連入院」に対して39%(-553~94%)であった。

参考文献

- 1) Tomizuka T, Takayama Y, Shobayashi T, Fukushima Y, Suzuki Y. Underlying medical conditions and hospitalization for pandemic (H1N1) 2009, Japan. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:1646-7.
- 2) Helferty M, Vachon J, Tarasuk J, Rodin R, Spika J, Pelletier L. Incidence of hospital admissions and severe outcomes during the first and second waves of pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2010; 182:1981-7.
- 3) Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry M, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med* 2000; 160:113-5.
- 4) Naseem A, Satti S, Khan MA, Saeed W. A Clinical account of hospitalized 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011; 21(2): 97-102.
- 5) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR* 2009; 58: RR-8
- 6) Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Hwang IS, Kee SY, Jeong HW, Lee CG, Kim WJ. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. *J Clin Virol* 2007; 39 (3): 159-63.
- 7) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 1973; 60:646-9.
- 8) Osaka Prefectural Institute of Public Health. The weekly number of clinical influenza cases reported by sentinels. Available at: <http://www.iph.pref.osaka.jp/infection/2-old.html>. Accessed 23 May 2011.
- 9) National Institute of Infectious Diseases and Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health, Labor and Welfare. 2009/10 influenza season, Japan. *Infectious Agents Surveillance Report*. Available at: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/367/tpc367.html>. Accessed 23 May 2011.
- 10) Song JY, Cheong HJ, Heo JY, et al. Effectiveness of the pandemic influenza A/H1N1 2009 monovalent vaccine in Korea. *Vaccine* 2011; 29:1395-8.
- 11) Puig-Barbera J, Arnedo-Pena A, Pardo-Seeano F, et al. The members of the Surveillance and Vaccine Evaluation Group during the autumn 2009 H1N1 pandemic wave in Castellon, Spain. Effectiveness of seasonal 2008-2009, 2009-2010 and pandemic vaccines, to prevent influenza hospitalizations during the autumn 2009 influenza pandemic wave in Castellon, Spain. A test-negative, hospital-based, case-control study. *Vaccine* 2010; 28:7460-7.
- 12) Hardelid P, Fleming DM, Andrews N, et al. Effectiveness of pandemic and seasonal influenza vaccine in preventing pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection in England and Scotland 2009-2010. *Euro Surveill* 2011; 16:19763.
- 13) Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al.

Effectiveness of AS03 adjuvanted pandemic H1N1 vaccine: case-control evaluation based on sentinel surveillance system in Canada, autumn 2009. *BMJ* 2011; 342:c7297.

- 14) Ortqvist A, Berggren I, Insulander M, de Jong B, Svenungsson B. Effectiveness of an adjuvanted monovalent vaccine against the 2009 pandemic strain of influenza A (H1N1) v, in Stockholm county, Sweden. *Clin Infect Dis* 2011; 52:1203-11.
- 15) Wu J, Xu F, Lu L, et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing. *N Engl J Med* 2010; 363:2416-23.
- 16) Herrera GA, Iwane MK, Cortese M, et al. Influenza vaccine effectiveness among 50-64 years old persons during a season of poor antigenic match between vaccine and circulating influenza virus strains: Colorado, United States, 2003-2004. *Vaccine* 2007; 25: 154-60.
- 17) Zhang YH, Isobe K, Iwamoto T, Nakashima I. Bidirectional control by glycyrrhizin of the growth response of lymphocytes stimulated through a receptor-by passed pathway. *Immunol Lett* 1992; 32: 147-52.
- 18) Talbot HK, Griffin MR, Chen Q, Zhu Y, Williams JV, Edwards KM. Effectiveness of seasonal vaccine in preventing confirmed influenza-associated hospitalizations in community dwelling older adults. *J Infect Dis* 2011; 203:500-8.
- 19) Ochiai H, Fujieda M, Ohfuj S, Fukushima W, Kondo K, Maeda A, Nakano T, Kamiya H, Hirota Y; for the Influenza Vaccine Epidemiology Study Group. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan- With special reference to minimizing outcome misclassification. *Vaccine*. 2009; 27(50): 7031-5.
- 20) Meyerholz DK, Edsen-Moore M, McGill J, Coleman RA, Cook RT, Legge KL. Chronic alcohol consumption increases the severity of murine influenza virus infections. *J Immunol* 2008; 181:641-8.
- 21) Hirota Y, Takeshita S, Ide S, et al. Various factors associated with the manifestation of influenza-like illness. *Int J Epidemiol* 1992; 21:574-82.
- 22) Moser MR, Bender TR, Margolis HS, Noble GR, Kendal AP, Ritter DG. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979; 110:1-6.
- 23) Ozasa K. The effect of misclassification on evaluating the

effectiveness of influenza vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6462-5.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohfuj S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine Among Pregnant Women: Lowered Antibody Response by Prior Seasonal Vaccination. *J Infect Dis*. 2011;203(9):1301-8.

2. 学会発表

- 1) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性」、第70回日本公衆衛生学会総会、秋田、平成23年10月
- 2) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「肝疾患患者における新型インフルエンザワクチンの有効性」、第15回日本ワクチン学会学術集会、東京、平成23年12月
- 3) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫「慢性肝疾患患者における新型インフルエンザの発生関連要因」、第22回日本疫学会学術総会、東京、平成24年1月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

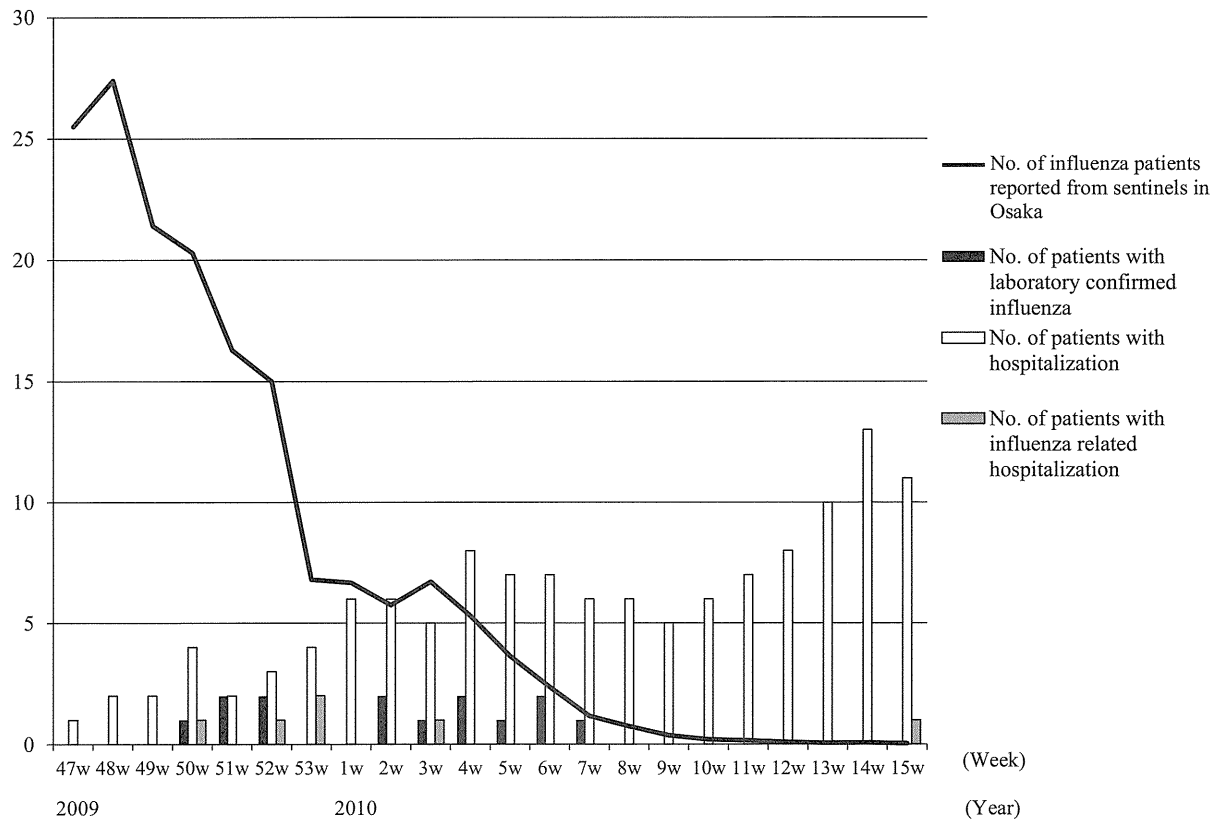


Figure 1. Data from regional surveillance (line) and from follow-up of study subjects (bars).

Table 1. Baseline characteristics according to 2009 influenza A(H1N1) vaccine status among patients with chronic hepatitis C.

Characteristics	Category	2009 influenza A (H1N1) vaccination		P ¹	
		Vaccinated (N=133)	Unvaccinated (N=276)		
Sex	Female	102 (77)	164 (59)	0.001	
Age (years)	Mean (SD)	66.4 (11.0)	65.8 (11.4)	0.775	
Body mass index (kg/m ²)	Mean (SD) Data missing	22.0 (3.4)	22.5 (3.9) 2	0.145	
Underling illnesses other than liver disease	Present Data missing	57 (43)	106 (39) 1	0.405	
Steroid treatment within the last 6 months	Received Data missing	5 (4) 1	5 (2)	0.227	
Smoking habit	Never Ever Current	104 (78) 16 (12) 13 (10)	176 (64) 53 (19) 47 (17)	0.013	
Alcohol drinking habit	Never Ever Current	103 (77) 21 (16) 9 (7)	181 (66) 57 (21) 38 (14)	0.034	
Room space per person (m ²)	Mean (SD) Unknown	42.9 (25.9) 3	40.8 (26.8) 6	0.440	
Interferon treatment	Received Data missing	41 (31)	105 (38) 1	0.146	
Ribabirin treatment	Received	34 (26)	70 (25)	0.965	
Hepatocellular carcinoma	Present Data missing	26 (20)	56 (21) 5	0.793	
Laboratory data					
	Platelet count (*10 ⁴ /mm ³)	< 10.0 Data missing	43 (32) 2	89 (32) 2	0.976
	Alanin amino transferase (IU/L)	45+	39 (29)	85 (31)	0.761
	Albumin level (g/dl)	< 3.5 Data missing	22 (17) 1	41 (15)	0.636
	Prothrombin activity (%)	< 80 Data missing	19 (18) 25	23 (13) 105	0.346
	Child-Pugh Score	A B C Data missing	37 (34) 5 (5) 1 (1) 25	62 (36) 10 (6) 0 (0) 106	0.798

NOTE. Data expressed as n (%) unless otherwise indicated. Abbreviation: SD, standard deviation.

¹ χ^2 test or Wilcoxon rank sum test were employed where appropriate.

Table 2. Odds ratios of 2009 influenza A (H1N1) vaccination for several outcomes by observation periods.

Observation period, Outcome	no.of outcome (%)	Univariate			Multivariate ¹		
	Vaccinated / Unvaccinated	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P		
Entire follow-up period							
For laboratory confirmed influenza	2 (2) / 7 (3)	0.59 (0.12-2.86)	0.510	0.50 (0.08-3.03)	0.447		
For hospitalization	18 (14) / 28 (10)	1.39 (0.74-2.61)	0.311	1.37 (0.66-2.82)	0.401		
For influenza-related hospitalization	2 (1) / 4 (1)	1.04 (0.19-5.74)	0.966	1.28 (0.19-8.62)	0.804		
Peak epidemic period of influenza A (H1N1)							
For laboratory confirmed influenza	2 (2) / 7 (3)	0.59 (0.12-2.86)	0.510	0.50 (0.08-3.03)	0.447		
For hospitalization	6 (5) / 22 (8)	0.55 (0.22-1.38)	0.200	0.41 (0.14-1.18)	0.099		
For influenza-related hospitalization	1 (0.8) / 4 (1)	0.52 (0.06-4.66)	0.555	0.61 (0.06-6.53)	0.682		

NOTE. Logistic regression model. Abbreviation: OR, Odds Ratio; CI, Confidence interval.

¹ Adjusted for all variables in Table 3.

Table 3. Adjusted odds ratios of other factors for laboratory confirmed influenza or hospitalization during the peak epidemic period of influenza A (H1N1).¹

Variables	Laboratory-confirmed influenza					Hospitalization					Influenza-related hospitalization					
	n	(%)	OR	(95%CI)	P	n	(%)	OR	(95%CI)	P	n	(%)	OR	(95%CI)	P	
Sex	Male	143	4 (3)	1.00		15 (10)	1.00				3 (2)	1.00				
	Female	266	5 (2)	1.05	(0.19-5.83)	0.956	13 (5)	0.40	(0.14-1.12)	0.081	2 (1)	0.93	(0.10-9.02)	0.951		
Age (years)	1 year increased			0.99	(0.93-1.05)	0.732			0.97	(0.93-1.01)	0.140			0.98	(0.89-1.07)	0.614
Body mass index (kg/m ²)	1 kg/m ² increased			0.91	(0.70-1.17)	0.460			1.01	(0.91-1.14)	0.804			1.16	(1.01-1.34)	0.036
Underling illnesses other than liver disease	Absent	245	4 (2)	1.00		12 (5)	1.00				1 (0.4)	1.00				
	Present	163	5 (3)	2.15	(0.51-9.10)	0.301	16 (10)	2.02	(0.85-4.80)	0.113	4 (2)	6.07	(0.52-71.3)	0.151		
Steroid treatment within the last 6 months	Not received	398	8 (2)	1.00		26 (7)	1.00				5 (1)					
	Received	10	1 (10)	7.74	(0.64-94.0)	0.108	2 (20)	6.79	(1.18-39.1)	0.032	0 (0)	NA				
Smoking habit	Never	280	5 (2)	1.00		18 (6)	1.00				2 (1)	1.00				
	Ever	69	3 (4)	0.95	(0.15-6.17)	0.959	6 (9)	0.86	(0.23-3.15)	0.815	2 (3)	2.73	(0.22-34.2)	0.436		
	Current	60	1 (2)	0.40	(0.03-4.72)	0.465	4 (7)	0.43	(0.11-1.71)	0.233	1 (2)	1.13	(0.07-18.1)	0.649		
					(Trend P=0.492)				(Trend P=0.247)					(Trend P=0.247)		
Alcohol drinking habit	Never	284	3 (1)	1.00		19 (7)	1.00				2 (1)	1.00				
	Ever	78	4 (5)	7.83	(1.14-54.1)	0.037	7 (9)	0.82	(0.26-2.59)	0.730	3 (4)	1.70	(0.17-16.8)	0.649		
	Current	47	2 (4)	4.60	(0.54-39.1)	0.162	2 (4)	0.35	(0.06-2.02)	0.239	0 (0)					
					(Trend P=0.125)				(Trend P=0.265)							
Room space per person (m ²)	1 m ² decreased			1.07	(1.00-1.14)	0.043			1.00	(0.99-1.02)	0.844			1.00	(0.96-1.04)	0.890
Interferon treatment	Not received	262	7 (3)	1.00		20 (8)	1.00				4 (2)	1.00				
	Received	146	2 (1)	0.41	(0.07-2.37)	0.319	8 (5)	0.74	(0.28-1.96)	0.547	1 (1)	0.37	(0.03-5.12)	0.457		
Hepatocellular carcinoma	Absent	322	7 (2)	1.00		16 (5)	1.00				3 (1)	1.00				
	Present	82	2 (2)	0.62	(0.08-4.72)	0.640	12 (15)	2.16	(0.79-5.89)	0.134	2 (2)	2.40	(0.28-20.8)	0.426		
Platelet count (*10 ⁴ /mm ³)	< 10.0	132	3 (2)	1.20	(0.24-5.92)	0.821	14 (11)	1.09	(0.43-2.72)	0.862	3 (2)	0.93	(0.11-8.00)	0.950		
	10.0+	275	6 (2)	1.00		14 (5)	1.00				2 (1)	1.00				
Albumin level (g/dl)	<3.5	63	2 (3)	1.75	(0.29-10.7)	0.545	15 (24)	8.10	(3.18-20.6)	<0.001	3 (5)	3.22	(0.43-24.3)	0.257		
	3.5+	345	7 (2)	1.00		13 (4)	1.00				2 (1)	1.00				

NOTE. Logistic regression model. Abbreviation: OR, Odds Ratio; CI, Confidence interval.

¹ Model includes 2009 pandemic influenza vaccination and all variables in this Table.

インフルエンザワクチン接種後の抗体持続について （2009/10および2010/11シーズンの健常成人調査）

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）
研究分担者：吉田 英樹（大阪市保健所感染症対策課担当課長）
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講師）
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研究員）
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薬剤師）
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企画部）
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院長）
共同研究者：前田 一洋（(財)阪大微生物病研究会）

研究要旨

健常成人42人（平均年齢41.1歳、男性21人）を対象に、2009/10シーズン、2010/11シーズンを通じたA(H1N1)pdm09含有ワクチン接種による免疫原性および抗体価の持続性を検討した（2009/10～2010/11シーズン、前向きcohort study）。

登録時には、年齢、性別、基礎疾患、等の情報を収集した。対象者には、2009/10シーズンに新型インフルエンザワクチン0.5mlを2回皮下接種し、接種前(S0)・1回目接種3週後(S1)・2回目接種4週後(S2)の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。また、2010/11シーズンにはA(H1N1)pdm09を含有した3価不活化インフルエンザワクチン0.5mlを2回皮下接種し、接種前(S3)・1回目接種4週後(S4)・2回目接種4週後(S5)・シーズン終了後(S6)のHI価を測定した。

幾何平均抗体価は、2009/10シーズンのワクチン接種により7(S0)→39(S1)→43(S2)に上昇した。また、2010/11シーズンのワクチン接種では、23(S3)→47(S4)→46(S5)に上昇した。しかし、シーズン終了後(S6)には33まで減少していた。

sero-response proportion (HI価4倍以上上昇の割合)に関しては、2009/10シーズン：1回接種後71%、2回接種後79%、2010/11シーズン：1回接種後22%、2回接種後25%であった。

sero-protection proportion (HI価1:40以上の割合)は、2009/10シーズン：2%(S0)→67%(S1)→74%(S2)に上昇した。しかし、2010/11シーズンの接種前(S3)には39%まで低下していた。2010/11シーズンのワクチン接種による同割合は、1回接種後78%(S4)、2回接種後78%(S5)であり、シーズン終了後には55%(S6)に低下していた。

両シーズンとも1回接種で十分な免疫応答が得られ、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。抗体持続に関しては、2009/10シーズンの接種後に1:40以上の抗体価を獲得していた者のうち、翌シーズンの接種前にも抗体価を維持できていた者は、約半数に過ぎなかった。2010/11シーズンにおいてもシーズン終了後まで抗体価を維持していた者は55%であった。同じ株のワクチンであっても、毎シーズン、ワクチン接種を行うことの必要性が示唆される。

A. 研究目的

2009年に新型インフルエンザが流行し、新たなインフルエンザワクチンの抗体応答を検討する機会が

得られた。また、翌2010/11シーズンの3価不活化インフルエンザワクチンには、A(H1N1)pdm09が含まれていた。そこで、2シーズンを通じたA(H1N1)