

pdm09含有ワクチンの接種による、A(H1N1)pdm09抗体価の持続性を検討した。

B. 研究方法

対象者

大阪、福岡の医療機関において、2009/10シーズンにA(H1N1)pdm09ワクチンを接種し、2010/11シーズンに3価不活化インフルエンザワクチンを接種した者42人である。

ワクチン接種

2009/10シーズンの使用ワクチンは、新型インフルエンザHAワクチン(ロット番号:HP01A、ビケン)であり、ワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm、HA含量は30 μ g/mlであった。また、2010/11シーズンの使用ワクチンは、3価不活化インフルエンザHAワクチン(ロット番号:HA101E、ビケン)で、ワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)、B/ブリスベン/60/2008、各株のHA含量は30 μ g/mlであった。1回あたりの用量は0.5mlで、用法は3~4週間開けて2回の接種(皮下注)とした。

情報収集

登録時に、自記式質問票を用いて、以下の情報を収集した:性別、生年月、基礎疾患、インフルエンザ罹患歴、インフルエンザワクチン接種歴、等

血清採取および抗体価測定

対象者から、2009/10シーズンのワクチン接種前(S0)、1回目接種3週後(S1)、2回目接種4週後(S2)、2010/11シーズンのワクチン接種前(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)の計7回、採血を行った(図1)。

採取した血清は、測定までの期間、-80 $^{\circ}$ Cで保存し、各シーズンの終了後に(財)阪大微生物病研究所サーベイランスセンターにて、定法により赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

解析

免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、sero-response proportion(HI価4倍以上上昇の割合)、sero-protection proportion(HI価1:40以上の割合)を算出した。なお、計算過程において、HI価<1:10は1:5として計算した。HI価は対数変換を行った上で各指標の算出

を行い、算出した数値を指数変換でoriginal scaleに戻したものを結果として記載した。

さまざまな交絡因子の影響を考慮するため、以下の層化解析を行った:年齢(3分位)、性別、基礎疾患、接種前抗体価(<1:10、1:10-1:20、 \geq 1:40)。カテゴリー内における幾何平均抗体価の上昇倍数の有意性は、Wilcoxon signed-rank sum testにより評価した。また、幾何平均抗体価および上昇倍数のカテゴリー間での比較はWilcoxon rank sum testあるいはKruskal-Wallis testによりP値の算出を行った。sero-response proportionやsero-protection proportionのカテゴリー間の比較は、Chi-square testやMantel-extension methodを使用した。

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・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象者42人のうち、1人がS2からS3の間にインフルエンザに罹患し、1人がS5で脱落、2人がS5からS6の間にインフルエンザに罹患(不顕性感染例を含む)したため、これらの対象者は当該イベント以降のデータを解析から除外した。

1. 対象者の特性(表1)

対象者42人の年齢は平均41.1歳で、男性が半数を占めた。基礎疾患を有する者は4人(10%)であった。

2. 幾何平均抗体価と上昇倍数の推移(表2)

全対象者では、幾何平均抗体価は7(S0)から39(S1)に上昇し、上昇倍数は5.8であった。2回目接種後の抗体価(S2)は43であり、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。2010/11シーズンの接種前(S3)には23まで抗体価が減少していたが、1回目接種後(S4)には47、2回目接種後(S5)には46まで上昇した。2010/11シーズンにおいても、2回目接種による抗体上昇をほとんど認めなかった。また、シーズン終了後(S6)には33まで減少していた。

性別、年齢、基礎疾患の有無による差異は認めなかった。両シーズンとも接種前抗体価が高い者では、ワクチン接種後の上昇倍数が低く、シーズン後の抗体価が高く維持されていた。

3. sero-response proportionの推移(表3)

全対象者では、2009/10シーズンの1回接種後の sero-response proportionは71%、2回接種後では79%であり、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。2010/11シーズンにおいても sero-response proportionは1回接種後22%、2回接種後25%であり、2回目接種による抗体上昇はわずかであった。

性別、年齢、基礎疾患、接種前抗体価による差異は明らかではなかった。

4. sero-protection proportionの推移(表4)

全対象者では、2009/10シーズン接種前に1:40以上の抗体価を有した者は1人(2%)のみであったが、1回接種後には67%、2回目接種後には74%まで上昇した。しかし、この割合は2010/11シーズンの接種前には39%まで低下していた。2010/11シーズンのワクチン接種により1回接種後78%、2回接種後78%の者が1:40以上の抗体価を獲得したが、シーズン終了後に1:40以上の抗体価を維持した者は55%であった。

性別、年齢、基礎疾患による差異は明らかではなかった。しかし、両シーズンとも接種前抗体価が高い者では、シーズン後の sero-protection proportionも高く維持されていた。

D. 考察

本研究の結果、健常成人に対するA(H1N1)pdm09ワクチンの接種は1回接種で十分な免疫原性を示した。また、新型インフルエンザが流行した翌シーズンのワクチン接種についても1回接種で十分であるとの論拠を提示した。各国におけるこれまでの研究においても、健常成人に対するA(H1N1)pdm09ワクチン接種は1回接種で十分であるという結果が得られている¹⁻⁴⁾。また、季節性インフルエンザワクチン接種においても、健常成人に対しては通常1回接種で実施されている⁵⁾。本研究結果は、これまでの研究結果を支持するものである。

A(H1N1)pdm09に対する抗体の持続性に関しては、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。これらの結果は、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を示唆するものである。

これまで、インフルエンザワクチンの抗体持続に

ついて検討した報告は、ほとんどない。対象者の中には、シーズン中にインフルエンザに罹患したり、不顕性感染をする者が生じるため、ワクチン接種による真の抗体持続を検討することが困難であることも、その理由の一つであろう。しかし、本研究では、対象者のインフルエンザ様症状およびインフルエンザ診断を追跡することにより、期間中にインフルエンザに罹患した者、血清学的に不顕性感染が疑われた者については、厳密に解析から除外した。従って、感染者の影響を最小限にして、ワクチン接種による抗体の持続性を検討できているものと考えている。

E. 結論

健常成人を対象に、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。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。抗体価持続性に関しては、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。

参考文献

- 1) Liang XF, Wang HQ, Wang JZ, et al. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccines in China: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 56-66.
- 2) Greenberg ME, Lai MH, Hartel GF, et al. Response to a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine. *N Engl J Med* 2009; 361: 2405-13.
- 3) Zhu FC, Wang H, Fang HH, et al. A novel influenza A (H1N1) vaccine in various age groups. *N Engl J Med* 2009; 361: 2414-23.
- 4) Nolan T, McVernon J, Skeljo M, et al. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in infants and children. *JAMA* 2010; 303: 37-46.
- 5) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. *MMWR* 2009; 58: RR-8.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohfuji 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) 大藤さとし、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) 大藤さとし、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) 大藤さとし、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

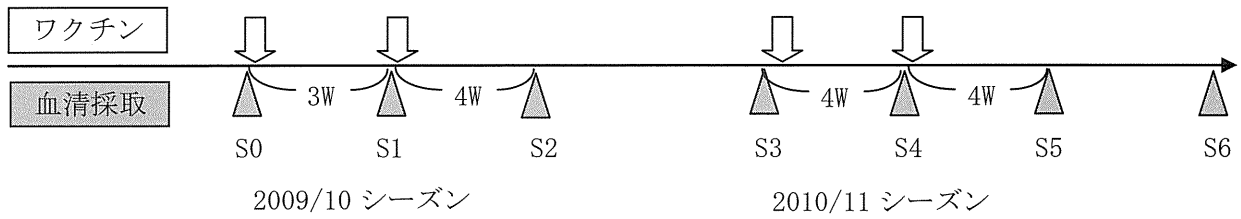


図1. ワクチン接種および血清採取の概要図

表1. 対象者の特性

特性		対象者 (N=42)
施設	大阪	20 (48)
	福岡	22 (52)
年齢 (歳)	mean (SD)	41.1 (12.8)
	median (range)	37 (24-71)
	<34	14 (33)
	34-43	14 (33)
	44+	14 (33)
性別	男	21 (50)
	女	21 (50)
基礎疾患	なし	38 (90)
	あり	4 (10)
	ぜんそく	1 (2)
	腎疾患	1 (2)
	高血圧	1 (2)
	甲状腺機能亢進症	1 (2)

表内の数値は、n (%)またはmedian (range)

表2. 幾何平均抗体価の推移と上昇倍数

Category	N	Geometric mean ¹							Fold rise ¹			
		2009/10シーズン			2010/11シーズン				S1/S0	S3/S2 ²	S4/S3 ²	S6/S5 ^{2,3,4}
		Pre vac (S0)	Post first vac (S1)	Post second vac (S2)	Pre vac (S3) ²	Post first vac (S4) ²	Post second vac (S5) ^{2,3}	Post season (S6) ^{2,3,4}				
全対象者	42	7	39	43	23	47	46	33	5.8 (P=0.000)	0.5 (P=0.000)	2.1 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)
年齢(歳)												
<34	14	7	33	38	27	49	46	34	4.9 (P=0.000)	0.7 (P=0.031)	1.8 (P=0.008)	0.7 (P=0.094)
34-43	14	6	30	34	20	50	50	34	4.6 (P=0.000)	0.5 (P=0.004)	2.5 (P=0.004)	0.6 (P=0.008)
44+	14	7	62	62	22	44	42	30	8.8 (P=0.000)	0.4 (P=0.000)	2.0 (P=0.002)	0.7 (P=0.016)
		(P=0.819)	(P=0.129)	(P=0.228)	(P=0.719)	(P=0.792)	(P=0.746)	(P=0.934)	(P=0.307)	(P=0.026)	(P=0.440)	(P=0.359)
性別												
男	21	7	39	41	25	36	37	30	5.4 (P=0.000)	0.6 (P=0.000)	1.4 (P=0.004)	0.8 (P=0.031)
女	21	6	40	46	21	61	57	36	6.3 (P=0.000)	0.5 (P=0.000)	3.0 (P=0.000)	0.6 (P=0.000)
		(P=0.536)	(P=0.928)	(P=0.659)	(P=0.419)	(P=0.016)	(P=0.067)	(P=0.583)	(P=0.648)	(P=0.148)	(P=0.002)	(P=0.059)
基礎疾患												
なし	38	7	37	41	22	45	43	31	5.5 (P=0.000)	0.5 (P=0.000)	2.0 (P=0.000)	0.7 (P=0.000)
あり	4	7	80	80	28	80	80	48	11.3 (P=0.125)	0.4 (P=0.125)	2.8 (P=0.500)	0.6 (P=0.500)
		(P=0.466)	(P=0.115)	(P=0.145)	(P=0.454)	(P=0.199)	(P=0.175)	(P=0.188)	(P=0.271)	(P=0.404)	(P=0.803)	(P=0.743)
2009/10シーズン接種前抗体価												
<1:10	30	5	36	40	19	45	43	29	7.1 (P=0.000)	0.5 (P=0.000)	2.4 (P=0.000)	0.6 (P=0.000)
1:10-1:20	11	12	45	48	31	48	48	38	3.8 (P=0.002)	0.6 (P=0.047)	1.6 (P=0.031)	0.8 (P=0.219)
1:40+	1	80	160	160	160	160	160	160	2.0 (P=1.000)	1.0	1.0	1.0
		(P=0.284)	(P=0.284)	(P=0.036)	(P=0.351)	(P=0.311)	(P=0.151)	(P=0.014)	(P=0.087)	(P=0.226)	(P=0.469)	
2010/11シーズン接種前抗体価												
<1:10	3				5	13	13	7			2.5 (P=0.500)	0.4 (P=0.500)
1:10-1:20	22				15	40	39	22			2.7 (P=0.000)	0.6 (P=0.000)
1:40+	16				54	77	73	64			1.4 (P=0.031)	0.9 (P=0.250)
					(P=0.002)	(P=0.002)	(P=0.000)			(P=0.015)	(P=0.002)	

1 Wilcoxon signed-rank test for intra-category comparisons, and either the Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

2 1 subjects who experienced 4 fold-rise between 4 weeks after 2009 second vaccination (S2) and 2010 first vaccination (S3) was excluded.

3 Serum sample of 1 subject was not taken at 4 weeks after 2010 second vaccination (S5).

4 2 subject who experienced 4 fold-rise between 4 weeks after 2010 second vaccination (S5) and time after influenza season (S6) was excluded.

表3. Sero-response proportion (HI価4倍以上上昇の割合)の推移

Category	2009/10シーズン		2010/11シーズン	
	S1/S0	S2/S0	S4/S3	S5/S3
全対象者	30/42 (71)	33/42 (79)	9/41 (22)	10/40 (25)
年齢(歳)				
<34	10/14 (71)	11/14 (79)	2/14 (14)	3/14 (21)
34-43	8/14 (57)	10/14 (71)	5/13 (38)	5/13 (38)
44+	12/14 (86)	12/14 (86)	2/14 (14)	2/13 (15)
	(P=0.247)	(P=0.649)	(P=0.220)	(P=0.742)
性別				
男	14/21 (67)	15/21 (71)	1/20 (5)	3/20 (15)
女	16/21 (76)	18/21 (86)	8/21 (38)	7/20 (35)
	(P=0.495)	(P=0.454)	(P=0.021)	(P=0.273)
基礎疾患				
なし	26/38 (68)	29/38 (76)	7/37 (19)	8/36 (22)
あり	4/4 (100)	4/4 (100)	2/4 (50)	2/4 (50)
	(P=0.308)	(P=0.561)	(P=0.204)	(P=0.256)
2009/10シーズン接種前抗体価				
<1:10	23/30 (77)	25/30 (83)	8/29 (28)	8/28 (29)
1:10-1:20	7/11 (64)	8/11 (73)	1/11 (9)	2/11 (18)
1:40+	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)
	(P=0.199)	(P=0.108)	(P=0.180)	(P=0.385)
2010/11シーズン接種前抗体価				
<1:10			1/3 (33)	1/3 (33)
1:10-1:20			6/22 (27)	7/21 (33)
1:40+			2/16 (13)	2/16 (13)
			(P=0.252)	(P=0.182)

表内の数値はn/N (%)

P値は χ^2 検定あるいはMantel-extension methodにより算出

表4. Sero-protection proportion (HI価1:40以上の割合)の推移

Category	2009/10シーズン			2010/11シーズン			
	S0	S1	S2	S3	S4	S5	S6
全対象者	1/42 (2)	28/42 (67)	31/42 (74)	16/41 (39)	32/41 (78)	31/40 (78)	21/38 (55)
年齢(歳)							
<34	0/14 (0)	9/14 (64)	10/14 (71)	6/14 (43)	12/14 (86)	11/14 (79)	8/14 (57)
34-43	0/14 (0)	9/14 (64)	10/14 (71)	4/13 (31)	11/13 (85)	11/13 (85)	7/12 (58)
44+	1/14 (7)	10/14 (71)	11/14 (79)	6/14 (43)	9/14 (64)	9/13 (69)	6/12 (50)
	(P=0.221)	(P=0.692)	(P=0.671)	(P=0.761)	(P=0.176)	(P=0.577)	(P=0.727)
性別							
男	1/21 (5)	15/21 (71)	15/21 (71)	9/20 (45)	13/20 (65)	14/20 (70)	10/19 (53)
女	0/21 (0)	13/21 (62)	16/21 (76)	7/21 (33)	19/21 (90)	17/20 (85)	11/19 (58)
	(P=1.000)	(P=0.513)	(P=0.726)	(P=0.444)	(P=0.049)	(P=0.451)	(P=0.744)
基礎疾患							
なし	1/38 (3)	24/38 (63)	27/38 (71)	13/37 (35)	28/37 (76)	27/36 (73)	17/34 (50)
あり	0/4 (0)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/4 (75)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)
	(P=1.000)	(P=0.283)	(P=0.558)	(P=0.281)	(P=0.559)	(P=0.557)	(P=0.113)
2009/10シーズン接種前抗体価							
<1:10	0/30 (0)	18/30 (60)	21/30 (70)	8/29 (28)	21/29 (72)	20/28 (71)	13/26 (50)
1:10-1:20	0/11 (0)	9/11 (82)	9/11 (82)	7/11 (64)	10/11 (91)	10/11 (91)	7/11 (64)
1:40+	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
		(P=0.140)	(P=0.341)	(P=0.016)	(P=0.180)	(P=0.166)	(P=0.267)
2010/11シーズン接種前抗体価							
<1:10				0/3 (0)	1/3 (33)	1/3 (33)	0/2 (0)
1:10-1:20				0/22 (0)	15/22 (68)	14/21 (67)	5/20 (25)
1:40+				16/16 (100)	16/16 (100)	16/16 (100)	16/16 (100)
					(P=0.003)	(P=0.002)	(P=0.000)

表内の数値はn/N (%)

P値は χ^2 検定あるいはMantel-extension methodにより算出

インフルエンザ感染症における鼻汁中のウイルス残存と ワクチン接種歴との関係に関する予備研究

研究分担者：中野 貴司（川崎医科大学小児科学教室）

共同研究者：田中 敏博（JA静岡厚生連静岡厚生病院小児科）

研究要旨

近年、インフルエンザ感染症におけるワクチン接種は、感染防止よりも感染した場合の重症化阻止の効果が重視されつつある。そこで、インフルエンザに罹患した小児患者から鼻汁を経時的に採取し、そこに含まれるインフルエンザウイルスの量を病勢のマーカーとして、ワクチン接種歴を含む要因との関連性を検討する予備研究を行った。インフルエンザと診断された14例から複数回の鼻汁検体を確保し、インフルエンザウイルスの分離・同定を行った。いずれの症例も、最終の検体は解熱して寛解期と判断される時期に採取した。ワクチン接種回数が2回であった4例のうち3例で第6病日までにウイルスが消失していた。一方、接種回数が1回か未接種であった10例では同時期までのウイルス消失は2例にとどまっていた。十分なサンプル数を確保して評価を試みる余地は残されているが、インフルエンザに罹患した場合に、ワクチン接種歴が臨床経過に影響を及ぼす可能性があるか否かを、鼻汁中のインフルエンザウイルス量の推移から検討していく意義はあるものと考えられる。

A. 研究目的

インフルエンザウイルス感染症の対策は、ワクチンによる予防と、抗インフルエンザ薬による治療とに大別される。いったんインフルエンザに罹患すると、どの抗インフルエンザ薬を選択するかという治療方法に焦点があたりがちである。しかし、ワクチン接種によって予め獲得された免疫が作働することにより、症状の軽減や罹病期間の短縮がもたらされることが期待される場所である。実際、ワクチンの効果について、かつては感染防止に関する議論が中心であったが、昨今は重症化阻止に重点がシフトしつつある。

本研究では、鼻汁中のインフルエンザウイルスの量を病勢のマーカーとみなし、実際の診療の中で捉えられるウイルスの動向について、ワクチン接種歴を踏まえて分析を試みた。鼻汁中のウイルス量の推移が、ワクチンの効果を評価する指標となり得るか否か、パイロット的に探索することを目的としたものである。

B. 研究方法

1) 対象

2010/2011シーズンに当科においてインフルエンザ感染症を疑われ、迅速検査を施行された小児。

2) 検体の採取と保存

トラップ付き気管吸引チューブを用いて、愛護的に鼻汁を吸引して採取した。次いで1mLの生理食塩水を新たに吸引してチューブ内に残存した鼻汁をトラップ内に確保した。これを用いて迅速検査を実施した後、別の滅菌スピッツにデカントして、速やかに検査室の冷凍庫（マイナス80℃）で凍結保存した。

最初の迅速検査を実施した時点のほか、そこでAまたはB型が陽性と判定され、かつ保護者と、年長児では本人の同意も得られた場合に、外来では治療後の再診の際、入院では退院まで連日、あらためて検体を採取した。

3) 検体の分析

検体は、シーズン終息後に一括して川崎医科大学微生物学教室（大内正信教授）に送付し、インフルエンザウイルスの分離および同定を行った。ウイルスが同定された場合に、鼻汁検体の感染価、すなわち

鼻汁中のウイルス量をMDCK細胞を用いて測定し、TCID₅₀で0.1mlあたりに換算して表記した。

4) 倫理面への配慮

鼻汁の吸引は、日常診療においても鼻閉対策として、また培養検査や迅速検査の目的で実施されることがある。しかしながら、若干の苦痛を伴う行為ではあり、特に小児では嫌悪されがちな手技である。各回最大限に愛護的に実施した。

検体保存用のスピッツには、本研究用のID番号を記入したラベルを貼付した。研究はすべてこの研究用IDを用いて進め、個人を特定できる情報(病院の患者ID、住所、氏名、生年月日等)とは切り離して扱った。データは、IDとパスワード/指紋認証を用いないとログインできない病院のパソコンに保管し、データベースを構築するEXCELファイルにはパスワードをつけて、研究担当医師以外は自由にアクセスできないように管理した。

C. 研究結果(資料参照)

インフルエンザの迅速検査で陽性と判定され、治療経過中もしくは治療後にも鼻汁検体が採取できた症例14例であった。年齢は11ヶ月から14歳(中央値8.5歳)、男児6例/女児8例、A型8例(うち1例が入院例)/B型6例であった。A型のうち7例がH1N1pdm、1例がH3N2と同定された。最初の検体の採取は、発熱当日が4例、翌日が7例、翌々日が3例。最終の検体採取は、発熱日を起点として最長第9病日であった。ワクチン接種歴は、なしが8名、1回が2名、2回が4名であった。鼻汁中のインフルエンザウイルス量の推移は、資料のごとくである。

D. 考察

ワクチンの効果を評価する方法として、死亡率や入院率等の疫学的データや、発熱や罹病期間といった臨床データがこれまでは用いられてきた¹⁾。また血中抗体価は、ワクチンの効果を客観化する最も一般的な指標として知られているが、その値は罹患した際の臨床症状を直接的に反映するものではない。

本研究では、インフルエンザ感染症に普遍的に認められる鼻汁を検体として、その中に含まれるインフルエンザウイルスの量を測定して、病勢の指標として用いた。鼻汁検体の採取は、インフルエンザと診断した際と、症状が沈静化して外来を再診した際、および症例によってはその経過中と、複数回実施す

ることにより、ウイルス量の推移を追跡できるように努めた。

検体を最終的に採取したタイミングは、唯一の入院例である症例1では退院当日、それ以外の外来管理の症例では登校・登園の許可を得るための再診、すなわち解熱から少なくとも一日は経過した時点である。つまり、いずれの症例も、発熱を中心とする諸症状が落ち着き、臨床的に軽快または治癒と判断される状態に至っている。その時点においても、分析の結果、鼻汁中にウイルスが検出された症例が6例に上り、最高で $3 \times 10^3/0.1\text{mL}$ であった。この結果は、臨床症状の回復が生体からのウイルスの消失を意味しないという従来の報告^{2,3)}に合致する。

臨床的には14例中10例が第5病日までに 37.5°C 以上の発熱がみられない状態となっており、ワクチン接種回数との関連に一定の傾向は認められない。一方で、ワクチン接種回数が2回である4例のうち3例は、第6病日までにウイルスの消失を確認できたが、接種歴がないか1回である10例においては、それが2例にとどまっている。ワクチン接種歴が鼻汁中におけるウイルス消失までの期間に影響を及ぼすことを示唆している可能性もあるが、症例数が少ないことから検討の余地が大である。

同様に、年齢、性別、基礎疾患、インフルエンザへの罹患歴、過去のワクチン接種歴、ウイルスの型、治療に用いられた抗インフルエンザ薬、および家庭や就学・就園先の流行状況等、多因子の関わりも含めて議論するために、症例数を増やして検討を重ねていく必要がある。

E. 結論

十分なサンプル数を確保して評価を試みる余地は残されているが、インフルエンザに罹患した場合に、当該シーズンにおけるワクチン接種歴が臨床経過に影響を及ぼす可能性があるか否か、鼻汁中に検出されるインフルエンザウイルス量の推移から検討していく意義はあるものと考えられる。

文献

- 1) 中野貴司. 【ワクチン入門】今日のワクチン事情 インフルエンザワクチン 予防効果の現状と今後の開発動向は?. 薬局 2011;62:2987-2992.
- 2) Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of

volunteer challenge studies. Am J Epidemiol
2008;167:775-85. Epub 2008 Jan 29.

- 3) Sato M, Hosoya M, Kato K, Suzuki H. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:931-932.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田中敏博、川出博江、中野貴司、大内正信、山下誠. 2011. 鼻汁吸引液中のインフルエンザウイルスにみる抗インフルエンザ薬の治療効果（第43回日本小児感染症学会総会・学術集会、岡山市、2011.10）
- 2) 田中敏博、中野貴司、大内正信、山下誠. 2012. 抗インフルエンザ薬による治療と鼻汁吸引液中のインフルエンザウイルス（第86回日本感染症学会総会・学術講演会、長崎市、2012.4予定）

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

資料. 鼻汁中のインフルエンザウイルス量の推移
(ウイルス量: TCID₅₀/0.1mL) により測定)

症例	年齢	性別	ウイルス型	発熱日	2病日	3病日	4病日	5病日	6病日	7病日	8病日	9病日	治療	ワクチン
1*	11ヶ月	M	H1N1pdm		<10			3*10 ⁵	3*10 ³	1*10 ¹	1*10 ³	1*10 ²	ペラミビル	0
2	2歳	M	H1N1pdm		1*10 ⁷			1*10 ²					オセルタミビル	0
3	3歳	F	H1N1pdm		3*10 ⁴							<10	オセルタミビル	0
4	7歳	F	H1N1pdm	3*10 ⁴			3*10 ³						オセルタミビル	0
5	4歳	F	B			3*10 ²			3*10 ⁵			<10	オセルタミビル	0
6	8歳	M	B		1*10 ⁴			<10					オセルタミビル	0
7	9歳	F	B		3*10 ⁵			3*10 ²					オセルタミビル	0
8	10歳	F	B		3*10 ⁴				<10				ラニナミビル	0
9	12歳	M	H1N1pdm						1*10 ³		<10		ラニナミビル	1
10	14歳	M	H1N1pdm	1*10 ⁷			1*10 ¹						ザナミビル	1
11	12歳	M	H1N1pdm	1*10 ⁶					<10				オセルタミビル	2
12	9歳	F	H3N2	1*10 ⁵				<10					オセルタミビル	2
13	7歳	F	B		3*10 ³	3*10 ⁵				3*10 ¹			オセルタミビル	2
14	8歳	F	B			3*10 ²			<10				オセルタミビル	2

37.5℃以上の発熱がみられなくなった日
*入院症例

2009/2010シーズンおよび2010/2011シーズンを通じた同一乳幼児における A(H1N1)pdm09ワクチンの免疫原性

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：高崎 好生（高崎小児科医院）
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 敬吾（医療法人しばおクリニック）
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：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：石橋 元規（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5施設（福岡県5）において、2009/2010シーズンに0歳、1歳、2歳、3歳、それぞれの各グループ30名合計120名にA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株によるワクチンを接種し、前向きコホート研究を行った。1年後の2010/2011シーズンに前年度に接種した対象児にA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)、A/ビクトリア/210/(H3N2)、B/ブリスベン/60/2008を接種し、1回目接種前(S3)、1回目接種4週後(S4)、2回目接種4週後(S5)、さらに6カ月(S6)後の幾何平均HI抗体価、免疫応答率、有効抗体保有率の推移などの免疫応答について検討した(表1)。全経過中、臨床的にインフルエンザ罹患が証明された21例、ならびに血清学的に罹患が証明された2例、転居などによる脱落28例を除いた症例は1年後69例で、さらにそれから6カ月後は65例であり、それらを最終解析対象例とした。

2009/2010シーズン2回接種後の幾何平均抗体価は、年齢により差があり、1歳児で有意に高かった。しかし、有効抗体保有率、応答率は、1歳児で高いものの、有意差は認められなかった。幾何平均抗体価、有効抗体保有率は2010/2011シーズンの接種前には、いずれの年齢層でも2009/2010シーズン2回接種後に比べ、有意差をもってHI抗体価が半分以下に減少していた。2010/2011シーズンではいずれの年齢層でも、1回接種による抗体応答(幾何平均抗体価、応答率、有効抗体保有率)が良かったのは前年度のプライミングによる効果が推測された。0~1歳児で、幾何平均抗体価、応答率、有効抗体保有率ともに有意の差を持って高かった。シーズン終了後には、いずれの年齢層でも有意差をもってHI抗体価が半分以下に減少していた。

A. 研究目的

わが国および世界的に生じたA(H1N1)pdm09ウイルスによるインフルエンザの流行は、乳幼児にとって初めての経験であり、免疫反応も比較的単純に反応することが想定される。これまでに経験していないインフルエンザウイルスの抗原刺激(A(H1N1)pdm09ワクチン)により免疫反応がどのように応答するかを

観察することは有意義であると考えられる。本研究では0歳児から3歳児の同一乳幼児に対して、1年半にわたって連続的に免疫応答を観察し、年齢層間の差異、時間経過による有効抗体保有状況の推移を検討した。

B. 研究方法

2009年10月から11月のシーズン中に小児科診療所5

施設(福岡県内5)において、0歳から3歳までの乳幼児120例を対象として、阪大微研製A(H1N1)pdm09ワクチンを接種し多施設共同前向きコホート研究を実施した。

1歳未満は0.1ml、1歳以上は0.2mlを3週間から4週間間隔をあけて2回皮下注射し、1回目接種前(S0)、2回目接種前(S1)、2回目接種4週間後(S2)に採血を行い、赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定し、グループ間でのHI価の幾何平均と抗体陽転率を検討した。なお、幾何平均においてHI価は対数変換して処理し、抗体陽転率は接種前HI価 $<1:10$ かつ接種後 $\geq 1:40$ 、または接種前HI価 $\geq 1:10$ かつ上昇倍数 ≥ 4 の場合とした。副反応に関する調査票を家族に手渡し、接種後48時間体温測定と接種部位を観察して記載してもらった。以上のことはすでに前回の本班会議で発表を行った。

今回は2009/2010シーズンに接種を行った0歳児から3歳児の同一対象児に(1歳未満0.1ml、1歳以上0.2ml)、1年後の2010/2011シーズンの10月から11月の期間に、市販三価不活化インフルエンザ ワクチン阪大微研製フルービックHA(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1), A/ビクトリア/210/(H3N2), B/ブリズベン/60/2008)を年齢相応の接種量を皮下接種した。接種前(S3)、1回接種4週後(S4)、2回接種4週後(S5)、S5から6カ月後(S6)に血清を採取した。

2010/2011シーズンでの解析の対象は、2009/2010シーズンに接種を行った0歳から3歳までの乳幼児120例のうち、経過中に臨床的にインフルエンザ罹患が証明された例、ならびに血清学的に罹患が証明された例、転居などにより脱落した例を除いた69名、さらに6カ月後は4名の脱落があり65名(0歳代15名、1歳代15名、2歳代19名、3歳代16名)を今回A(H1N1)pdm09ワクチンによる免疫原性研究の最終解析対象者とした(表1, 2)。

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。

免疫原性の評価は幾何平均HI価の上昇倍数、Sero-protection proportion(有効抗体保有率)(HI価 $1:40$ 以上の対象者の割合)、Sero-conversion proportion(陽転率)(接種前抗体価 $1:10$ 未満の場合、接種後抗体価 $1:40$ 以上)、Sero-response proportion(応答率)(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。

(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了承を得た。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、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。

C. 研究結果

1. 年齢別抗体価

2シーズンともに研究に参加した全69例(0歳児16例、1歳児16例、2歳児20例、3歳児17例)の年齢別HI抗体価を表示した。なお、以降の解析からは臨床的に明らかに罹患した児20例、血清学的に罹患が疑われた2例、脱落児29例を除外した(解析から除外した例を色分けして表示した。)(表3, 4, 5, 6)。

2. 年齢別幾何平均HI抗体価(GMT)の推移(図1)

2009/2010シーズンの接種前抗体価(S0)は、全年齢階級で $1:10$ 未満であった。1回接種4週後(S1)のHI抗体応答は各年齢ともほぼ $1:10$ 以上に上昇したが年齢による差は認めなかった。2回接種4週後(S2)は0歳、2歳、3歳に比べ1歳児の幾何平均抗体価のみ $1:40$ と接種前に対し有意に上昇した。(P=0.009)

1年後の2010/2011シーズンの接種前の抗体価(S3)は全年齢階級で $1:10$ 未満に低下していたが、1回目接種に対する抗体応答は年齢にかかわらず良好であり、特に0~1歳と1~2歳児では良好な抗体応答を示した(S4)。2回目接種4週後(S5)の抗体価は各年齢階級とも高値が維持され、1~2歳児では接種前に対し幾何平均抗体価が111まで上昇した(S5)。2010/2011シーズン2回目接種6ヶ月後(S6)の抗体価は1~2歳児で $1:40$ を維持していたものの他の年齢階級では $1:40$ 以下に低下していた(P=0.098)。なお最低値は3~4歳階級の幾何平均HI抗体価 $15:1:10$ 以上を維持していた。

3. 年齢別応答率(4倍以上上昇)の推移(図2)

2009/2010シーズンの1回目接種4週後(S1/S0)の応答率は17~32%、2回目接種4週後(S2/S0)の同割合は33~81%であり、1回接種による応答は不良であった。一方、2010/2011シーズンの1回目接種4週後(S4/S3)の応答率は80~100%、2回目接種4週後(S5/S3)の応答率は75~100%であり、1回接種での応答は良好であった。

4. 有効抗体保有率(抗体価1:40以上)の推移(図3)

2009/2010シーズンでは2回目接種4週後(S2)の年齢別の有効抗体保有率は1歳児が最も高く60%を示した。2010/2011シーズンの接種前抗体価(S3)は全年齢階級で1:10未満に低下していたが、1回接種4週後(S4)の有効抗体保有率は全年齢階級で高い値を示し(60%~94%)、2回接種4週後(S5)にもそれを維持していた(55~100%)。特に1回目4週後(S4)の0~1歳児での上昇が顕著であった(P=0.005)。2回目接種4週後(S5)の有効抗体保有率も年齢による差を認めた(P=0.004)。なお、2010/2011シーズン6ヶ月後(S6)では、1~2歳児で67%を持続していたが、0~1歳、2~3歳、3~4歳は32~44%と低かった。また、1~2歳は1:40であったがそれ以外は1:10~1:30であった。

5. 2009/2010と2010/2011シーズンの有効抗体保有率(1:40以上)(図4)

2009/2010シーズン2回目接種4週後(S2)の年齢別有効抗体保有率は、0~1歳児で29%、1~2歳児58%、2~3歳児41%、3~4歳児26%であり、1~2歳児が58%と最も高かった。

しかし、2010/2011シーズンの2回目接種4週後(S5)では0~1歳児では88%、1~2歳児では100%、2~3歳児85%、3~4歳児55%と前シーズンに比較して高い抗体保有率が得られた。なお、年齢が高くなるに従って抗体保有率は下がる傾向がみられた。

D. 考察

今回我々は2009/2010、2010/2011の2シーズンのにわたり同一集団でのワクチンH1N1株に対する免疫応答を検討した。1シーズン目では十分な抗体応答をえるためには2回接種を必要としたが2シーズン目では1回接種でかなり高い抗体応答が得られた。また、2009/2010シーズンの2回目接種後に1:40以上の抗体価が得られた集団では1:40未満であった集団に比べ2010/2011シーズンの抗体応答はより良好であった。これはH1N1株におけるプライミング効果を示唆するものである。なお、2010/2011シーズンでは年齢が高くなるに従って抗体応答は低くなる傾向がみられたがその理由については、さらなる検討が必要であると考えられる。

E. まとめとむすび

今回の研究では、初年度の1回目接種および2回目接種では1歳を除き全年齢とも有効なHI抗体上昇(1:

40倍以上)はほとんど認められなかったが、2年目の1回目接種では0歳児>1歳児>2歳児>3歳児の順で反応が良く、全年齢層で1:40倍以上に急激に上昇していた。これは前年度のプライミングによる効果が推測された。

また、2回目接種では1歳児だけが上昇していたが、ほかの年齢は1回目接種時より下がっていた。特に、3歳児の下がり方が著名であった。その理由については現時点では明確な説明ができない、この事は今後の検討事項であると考ええる。2回目接種6カ月後では全年齢ともHI抗体価が半分以下に低下し、3歳児以外では全て1:40以下になっていた。

以上の結果により、乳幼児に対しては毎年くり返しワクチン接種が必要であることが示唆された。また、ワクチンを1シーズンに2回接種する現行の方法については、毎年くり返し接種する場合は、1回目接種での抗体上昇が良好なことから、真に必要なかは、今後の検討課題であると思われる。

過去にA(H1N1)pdm09ウイルスの流行がなく、罹患したことが無いと考えられる乳幼児(0~4歳未満)を対象として、はじめて抗原刺激としてA(H1N1)pdm09ワクチンを接種することにより、どのような免疫応答が起こるかを2シーズン(1年6カ月にわたり)HI抗体の推移を観察した。このような研究はこれまでほとんど報告がなく非常に貴重な研究と考える。

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

第468回日本小児科学会福岡地方会例会(平成24年4月14日開催)

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

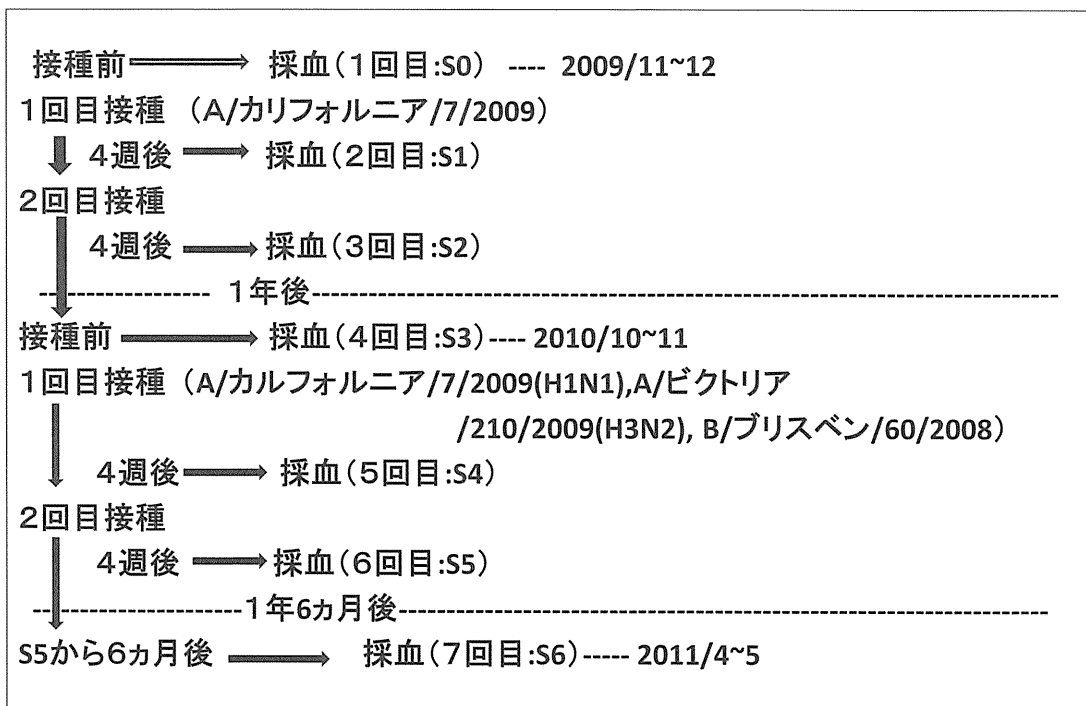
3. その他

なし

対 象 (表1)

調査の期間		2009/11~12	2010/10~11				2011/4~5	
初年度の年齢	平均月齢	人数(人)	人数(人)				人数(人)	
		全対象	脱落例	対象	罹患例	解析対象例	脱落例	解析対象例
0歳 (6~11M)	9.0M	30	10	20	4	16	1	15
1歳 (12~23M)	16.9M	30	9	21	5	16	1	15
2歳 (24~35M)	28.7M	30	7	23	3	20	1	19
3歳 (36~47M)	42.7M	30	5	25	8	17	1	16
合計 (6~47M)	24.4M	120	31	89	20	69	4	65

方 法 (表2)



0～1歳児結果 (表3)

時期 ワクチン株 採血時期	2009年10月～11月接種			2010年10月～11月接種											
	AH1N12009			AH1N12009				H3N2				B			
	接種前 (S0)	1回目接種後 (S1)	2回目接種後 (S2)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)
1	<10	<10	<10	<10	40	20	<10	<10	10	20	10	<10	<10	20	<10
2	<10	<10	<10	<10	80	80	10	<10	20	40	640	<10	<10	20	<10
3	<10	<10	<10	10	160	160	10	<10	20	20	<10	<10	<10	20	80
4	<10	<10	40	<10	80	160	80	<10	160	80	20	<10	80	40	10
5	<10	80	検体なし	160	320	640	80	<10	20	40	10	<10	<10	10	<10
6	40	320	160	160	640	640	320	<10	320	160	40	10	320	160	40
7	<10	<10	20	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
8	<10	<10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
9	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
10	<10	20	80	<10	320	320	160	20	80	80	20	<10	20	20	<10
11	<10	<10	20	<10	40	40	10	<10	20	80	20	<10	20	40	<10
12	<10	<10	<10	<10	40	40	20	<10	40	40	20	<10	160	160	40
13	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
14	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
15	<10	<10	<10	<10	40	40	10	<10	10	20	10	<10	10	20	<10
16	<10	10	20	<10	40	40	20	<10	10	10	10	<10	<10	20	<10
17	<10	20	320	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
18	<10	<10	10	<10	20	10	<10	<10	10	10	10	<10	<10	<10	<10
19	<10	<10	20	<10	80	40	40	<10	20	40	20	<10	<10	10	<10
20	<10	<10	160	40	640	320	80	<10	40	80	20	<10	20	20	10
21	<10	10	10	<10	80	80	40	<10	10	1280	320	<10	10	40	10
22	<10	10	20	<10	80	40	<10	<10	20	20	<10	<10	20	10	<10
23	<10	10	<10	<10	80	80	20	<10	40	40	20	<10	20	10	<10
24	<10	80	40	10	320	160	80	<10	20	20	10	<10	20	10	<10
25	<10	10	20	<10	1280	検体なし	640	<10	40	検体なし	40	<10	40	検体なし	10
26	<10	<10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
27	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
28	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
29	<10	<10	<10	<10	80	80	検体なし	<10	10	20	検体なし	<10	<10	<10	検体なし
30	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし

1～2歳児 (表4)

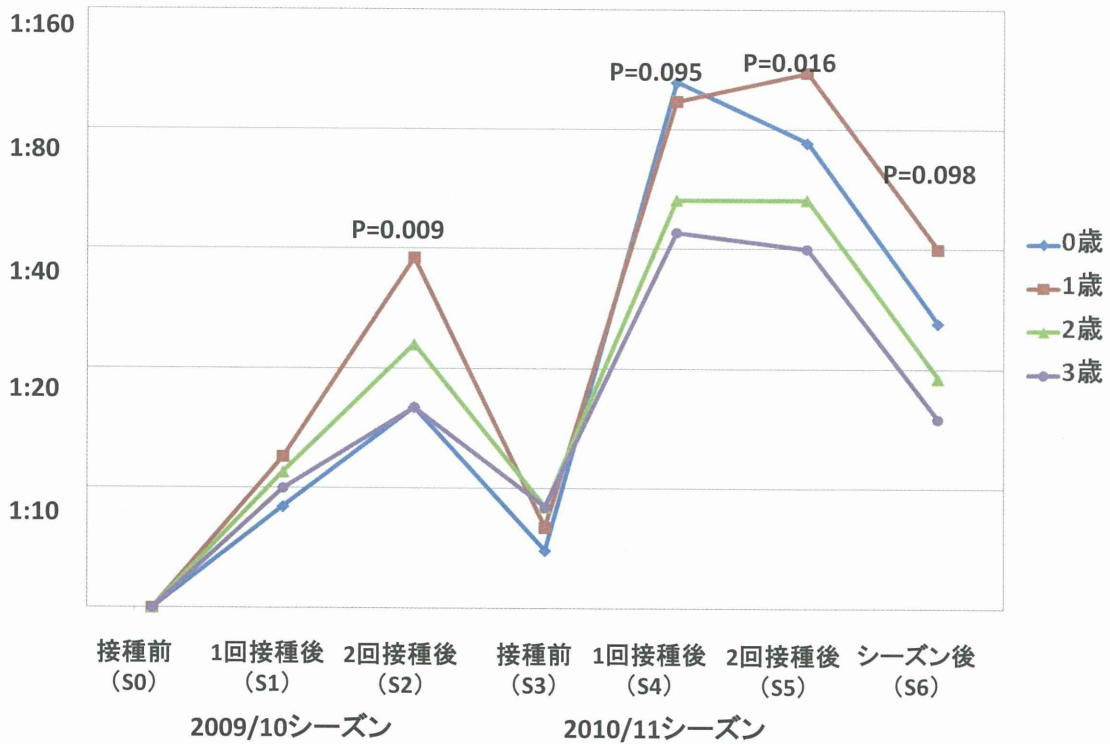
接種時期 ワクチン株 採血時期	2009年10月～11月接種			2010年10月～11月接種											
	AH1N12009			AH1N12009				H3N2				B			
	接種前 (S0)	1回目接種後 (S1)	2回目接種後 (S2)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)
1	<10	10	10	<10	80	40	10	<10	80	40	10	<10	40	20	<10
2	<10	20	160	10	160	80	160	10	640	320	20	<10	40	40	10
3	<10	80	検体なし	160	320	160	320	<10	20	20	20	<10	<10	20	<10
4	<10	40	160	20	160	160	20	<10	10	10	<10	<10	<10	10	<10
5	<10	20	40	<10	160	160	80	<10	10	20	20	<10	<10	20	<10
6	<10	<10	40	<10	320	160	20	<10	160	80	20	<10	160	40	10
7	<10	<10	40	40	160	160	80	<10	40	80	40	<10	10	20	<10
8	<10	<10	20	<10	320	320	160	<10	80	40	20	<10	20	10	<10
9	<10	20	20	<10	20	320	40	<10	<10	40	10	<10	<10	80	<10
10	<10	検体なし	検体なし	20	1280	640	160	<10	40	80	80	80	160	80	40
11	<10	10	20	10	80	80	40	<10	40	40	20	<10	80	40	10
12	<10	<10	20	10	80	80	80	<10	20	20	10	<10	20	20	10
13	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
14	<10	10	20	10	80	80	40	10	20	20	20	<10	40	40	20
15	<10	10	80	<10	160	80	10	<10	40	20	20	<10	40	40	<10
16	<10	80	640	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
17	<10	20	40	40	160	160	80	10	160	160	80	<10	80	160	160
18	<10	10	160	20	160	160	80	<10	20	40	20	<10	<10	80	10
19	10	20	160	<10	80	80	320	80	640	640	320	<10	10	<10	<10
20	10	<10	20	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
21	<10	20	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
22	<10	<10	80	20	160	80	40	<10	40	40	20	10	80	40	20
23	<10	10	20	<10	40	40	<10	<10	20	20	40	<10	20	10	<10
24	<10	10	10	<10	80	160	40	<10	20	40	80	<10	<10	10	<10
25	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
26	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
27	<10	<10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
28	<10	<10	160	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
29	<10	40	80	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
30	<10	10	40	<10	20	40	検体なし	10	80	80	検体なし	<10	<10	40	検体なし

2～3歳児 (表5)

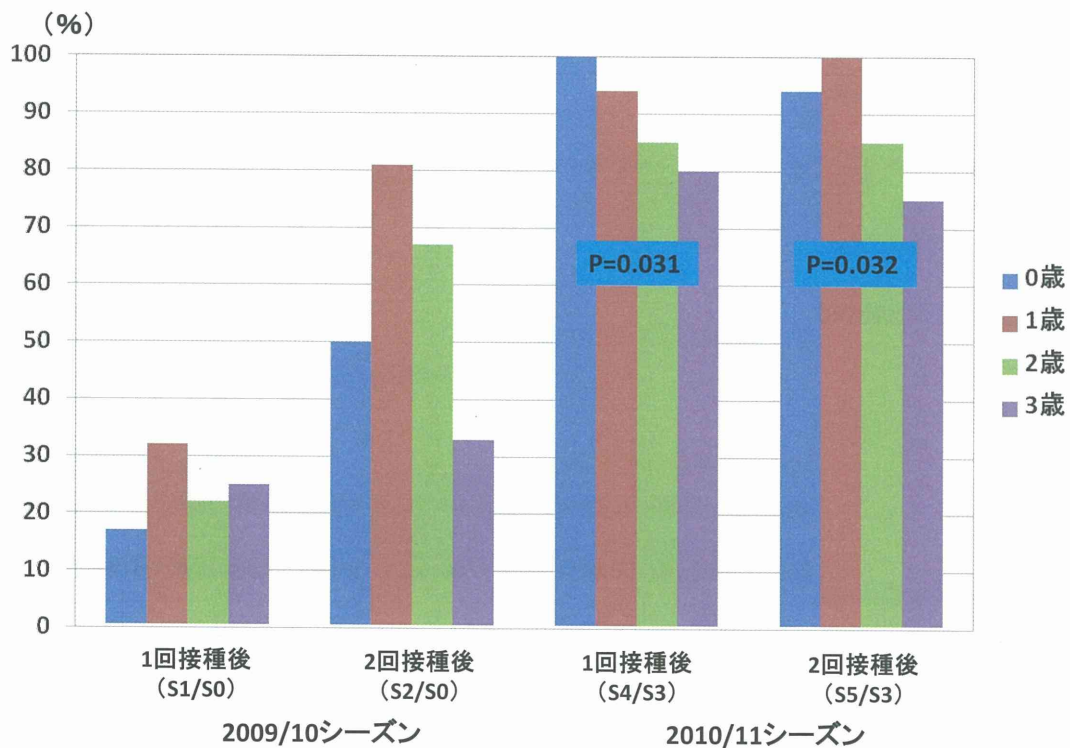
接種時期 ワクチン株 採血時期	2009年10月～11月接種							2010年10月～11月接種							
	AH1N12009			AH1N12009				H3N2				B			
	接種前 (S0)	1回目接種後 (S1)	2回目接種後 (S2)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)
1	<10	20	20	<10	80	40	20	20	80	160	40	<10	40	40	20
2	<10	10	<10	<10	10	10	<10	10	20	40	160	160	160	160	80
3	<10	<10	20	<10	20	40	10	<10	40	40	20	<10	10	20	<10
4	<10	40	40	10	160	80	20	10	80	80	10	<10	40	20	320
5	<10	<10	20	<10	40	80	40	<10	80	160	640	<10	40	80	40
6	<10	<10	10	20	80	80	40	10	80	80	40	80	160	160	80
7	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	10	10	80	<10	<10	<10	40
8	<10	<10	<10	<10	40	40	10	<10	20	20	20	<10	40	40	20
9	<10	検体なし	検体なし	80	320	320	160	10	40	40	10	<10	20	20	80
10	<10	80	160	10	640	320	80	<10	20	40	20	<10	10	40	10
11	<10	<10	20	10	40	40	40	<10	80	80	40	<10	40	40	<10
12	<10	検体なし	検体なし	160	1280	1280	320	<10	20	80	20	<10	10	40	20
13	10	160	320	80	320	320	160	10	80	40	10	<10	10	20	40
14	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
15	<10	<10	160	40	80	80	80	<10	10	40	160	10	1280	1280	640
16	10	20	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
17	<10	10	<10	<10	160	80	20	<10	20	20	20	<10	40	20	<10
18	<10	160	320	40	160	160	80	10	80	80	40	<10	40	80	20
19	<10	10	40	<10	20	40	10	<10	20	20	<10	<10	10	10	<10
20	<10	<10	20	10	40	80	20	<10	20	40	20	<10	40	40	20
21	<10	10	20	<10	40	40	10	<10	20	40	20	<10	20	40	20
22	<10	10	10	<10	80	40	10	320	640	320	320	<10	40	40	20
23	<10	<10	<10	<10	20	40	10	<10	<10	10	80	<10	<10	<10	<10
24	<10	<10	10	10	20	20	<10	10	20	20	20	10	40	20	10
25	<10	10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
26	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
27	<10	<10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
28	<10	10	20	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
29	<10	20	40	20	80	80	検体なし	10	80	80	検体なし	<10	160	80	検体なし
30	<10	10	40	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし

3～4歳児 (表6)

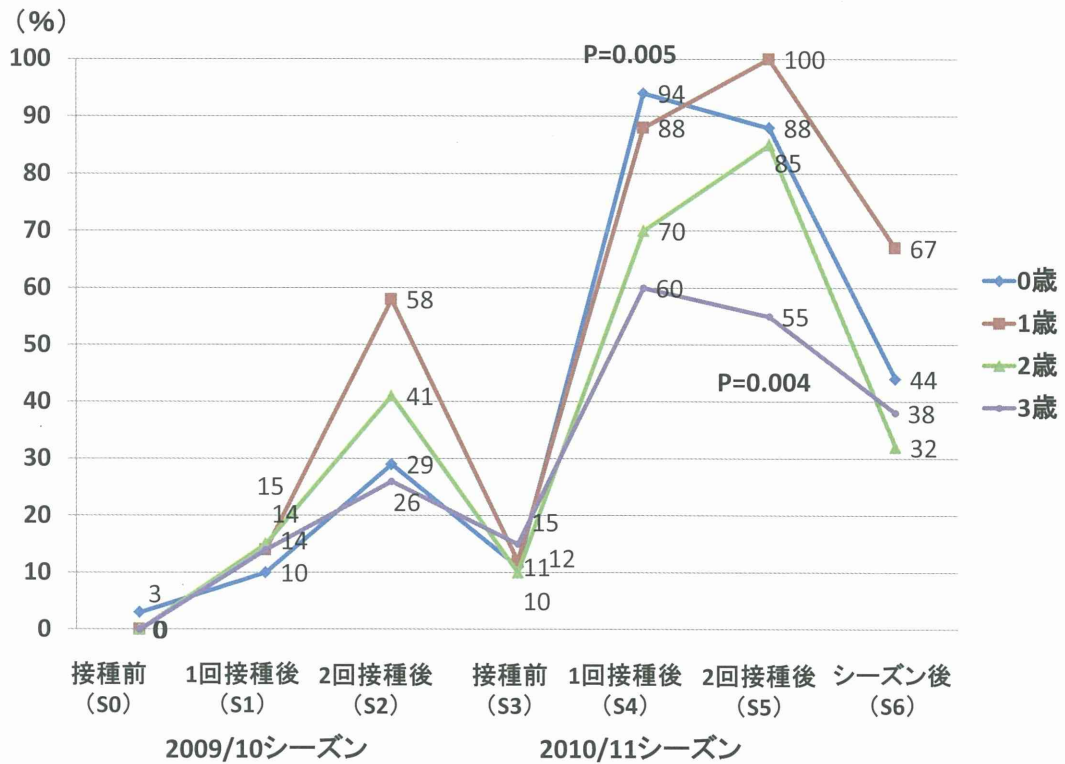
接種時期 ワクチン株 採血時期	2009年10月～11月接種							2010年10月～11月接種							
	AH1N12009			AH1N12009				H3N2				B			
	接種前 (S0)	1回目接種後 (S1)	2回目接種後 (S2)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)	接種前 (S3)	1回目接種後 (S4)	2回目接種後 (S5)	6ヵ月後 (S6)
1	<10	40	160	10	160	160	40	<10	40	80	80	<10	<10	20	<10
2	<10	<10	<10	20	80	80	20	<10	10	10	10	<10	10	10	160
3	<10	<10	<10	<10	40	20	<10	20	40	80	20	80	80	80	80
4	<10	<10	10	<10	20	20	<10	<10	10	10	<10	<10	10	10	<10
5	<10	160	検体なし	40	80	320	80	<10	10	40	80	<10	10	<10	<10
6	<10	20	40	10	80	80	320	80	160	160	160	<10	10	10	<10
7	<10	<10	20	40	160	80	40	20	40	40	20	20	40	80	40
8	<10	80	80	10	160	160	80	40	80	80	320	80	160	160	80
9	<10	<10	<10	<10	40	20	<10	10	20	20	320	<10	20	20	<10
10	<10	10	1280	40	160	160	80	10	20	20	10	<10	10	20	160
11	<10	40	40	20	320	160	80	40	80	80	80	20	40	40	80
12	<10	<10	<10	80	160	320	160	10	20	20	20	<10	10	10	160
13	<10	<10	10	<10	20	10	<10	10	20	20	160	<10	20	20	160
14	<10	10	20	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
15	<10	10	40	10	80	80	20	<10	<10	10	80	<10	<10	<10	<10
16	<10	10	10	<10	20	20	80	10	10	10	160	<10	20	10	<10
17	<10	<10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
18	10	80	160	40	80	80	40	10	40	80	40	40	40	80	20
19	<10	<10	10	<10	20	40	320	20	80	80	40	<10	10	10	<10
20	<10	<10	10	<10	10	20	10	40	80	160	80	<10	<10	20	<10
21	<10	<10	10	10	10	10	<10	20	160	80	40	<10	10	10	<10
22	<10	<10	10	<10	10	20	<10	<10	10	10	80	<10	10	20	80
23	<10	20	10	<10	80	80	20	<10	40	20	10	<10	20	20	80
24	20	2560	320	160	640	320	320	<10	20	40	80	<10	10	20	320
25	<10	<10	10	<10	40	40	<10	40	80	80	40	10	40	40	20
26	<10	20	160	40	160	80	40	160	640	640	320	<10	80	40	160
27	<10	<10	<10	<10	<10	<10	検体なし	20	40	40	検体なし	160	160	160	検体なし
28	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
29	<10	<10	<10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし
30	<10	10	10	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし	検体なし



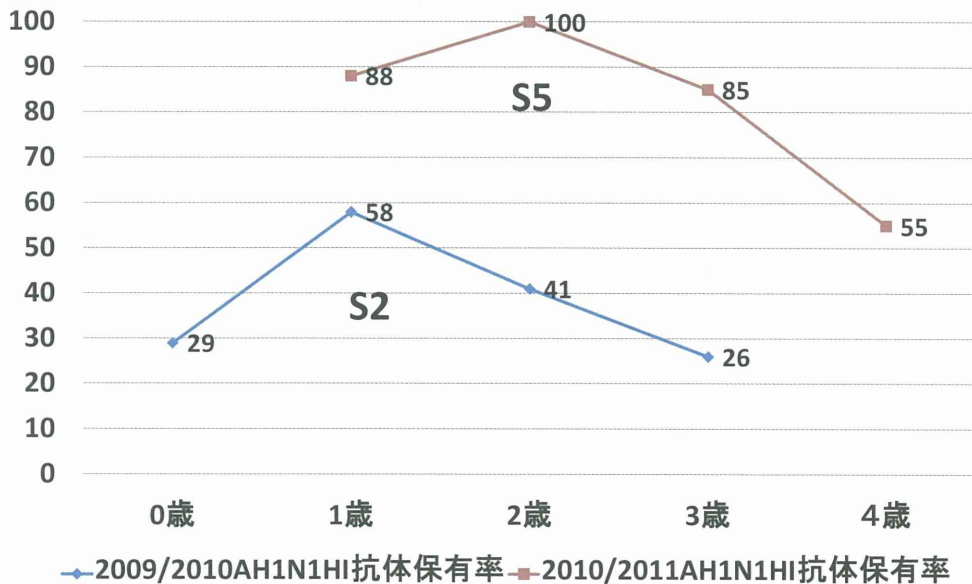
幾何平均HI抗体価の推移(年齢別) (図1)



応答率(4倍以上上昇)の推移(年齢別) (図2)



抗体保有率(抗体価1:40以上)の推移(年齢別) (図3)



2009/2010と2010/2011シーズンのAH1N1 HI抗体保有率(1:40以上) (図4)

リウマチ性疾患患者におけるH1N1pdmインフルエンザワクチンの 免疫原性に関する研究

研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック院長）
研究協力者：洲崎みどり（医療法人相生会ピーエスクリニック）
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教室）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ピーエスクリニック）
共同研究者：前田 一洋（財団法人阪大微生物学研究会サーベイランスセンター）

研究要旨

関節リウマチをはじめとしたリウマチ性疾患の治療はステロイドや免疫抑制剤などによる免疫抑制療法が中心である。このため多くの患者は免疫抑制状態であり合併症として感染症の頻度が高いことが知られている。感染予防においてワクチンは有効な手段であり、インフルエンザワクチンはインフルエンザ感染症の予防や重症化の予防に有効と考えられる。しかし免疫抑制状態の患者に対するワクチンの免疫原性についての検討が必要と考えられる。今回我々は2009/2010年のシーズンに関節リウマチ患者に対するH1N1pdm、いわゆる新型インフルエンザワクチンの免疫原性についての検討を行った。医療法人相生会ピーエスクリニックにて加療中の関節リウマチ患者126名を対象とし年齢・性別・接種前HI抗体価・併用薬剤・プレドニソロン換算量・MTXの有無につき層別解析を行った。年齢では高齢群で抗体陽転率の低下を認めたが性別、接種前抗体価・併用薬剤・プレドニソロン換算・MTXの有無では抗体陽転率において有意な差は認めなかった。しかし併用薬剤による層別解析ではインフリキシマブ群はconventional DMARDs群と比較し応答率・保有率が有意に低下することが示された。この結果からインフリキシマブにて加療中の患者の管理においてワクチン接種者においても抗インフルエンザ薬の予防投与や早期の使用を考慮する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチは自己免疫性疾患であり、自然経過では関節破壊を来し、生命予後を悪化させる事が知られている。このため近年では関節破壊の抑制を主目的とした治療方針が提唱されている。2008年米国リウマチ学会(American College of Rheumatology, ACR)のrecommendationでは早期にメソトレキセート(MTX)を含む抗リウマチ薬(Disease modifying anti rheumatic drugs, DMARDs)を投与しMTXで効果不十分の患者では生物学的製剤の投与が推奨されている¹⁾。また、2010年の欧州リウマチ学会(European league of anti rheumatism, EULAR)のrecommendation²⁾では予後不良因子を有する関節リウマチ患者には当初よりMTXにて治療を開始すべきであり、MTXで効果不十分の患者に対しては抗TNF α 療法を施行することが勧められ

ている。しかしMTXや生物学的製剤は免疫抑制作用が薬理作用の本態であることから、これらの薬剤を投与中の患者では感染症に対する注意が喚起されており、実際に、これらの患者では肺炎等の呼吸器感染症の頻度は高く重要な合併症として認識されている。

インフルエンザワクチンはインフルエンザの感染予防・重症化の予防に有効と考えられており一般に広く用いられている。また関節リウマチ患者等を対象とした免疫抑制状態の患者に接種した際の免疫原性・安全性についての検討も少なくない。しかしながら季節性インフルエンザワクチン接種による検討では接種前の感染歴や不顕性感染による抗原暴露により、ワクチン接種前の抗体価が高い症例も多く、インフルエンザワクチンの正確な免疫原性についての議論は困難と思われる。2009/2010年のシーズンはH1N1pdm、