

いわゆる新型インフルエンザの流行を認め、過去に抗原に暴露された例は少ないと考えられるためワクチンの免疫原性についての検討に有効と考えられる。本研究ではリウマチ性疾患患者、特に関節リウマチ患者に対するH1N1pdmインフルエンザワクチンを接種し免疫原性について検討し免疫原性に影響する因子についての検討を行った。

B. 研究方法

対象：

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名を対象とした。

ワクチン接種：使用ワクチンは新型インフルエンザHAワクチン(ビケン、ロットHP01A)でありワクチン株はA/California/7/2009、HA含有量は30 μ g/mlであった。1回接種量は0.5mlであり、3週間隔にて2回接種した。

情報収集：

患者情報は医療法人相生会ピーエスクリニックの外來患者カルテより収集され、当該シーズンにおける感染症状については別途聴取した。副反応調査として接種後24時間以内の眼呼吸器症状、接種後48時間以内の全身反応・局所反応に対する情報収集を行った。

血清採取・抗体測定：

対象者から、接種前(S0)、1回目接種3週後=2回目接種前(S1)、2回目接種4週後(S2)の計3回採血を行った。採取した血清は測定までの期間-80 $^{\circ}$ にて保存した。2010年4月、(財)阪大微生物学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 rate (HI抗体価4倍以上上昇の割合)、sero-protection rate (HI抗体価1:40以上の割合)を算出した。なお計算過程においてHI抗体価1<1:10は1:5として計算した。HI抗体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。また交絡因子の影響を検討する為以下の階層化を行った。：年齢(3分位)、性別、接種前抗体価、併用薬物療法、ステロイド投与量、メトトレキサート(MTX)投与の有無。

またカテゴリー内における交絡因子の影響を検討する為にlogistic-regression modelによりS0/S2におけるsero-response rate およびsero-protection rateに対するOdds ratio (OR) および95% confidence interval (95%CI)を算出した。また抗体陽転率、すなわち接種前抗体価<1:10、かつ接種後 \geq 1:40または接種前HI価 \geq 1:10、かつ上昇倍率 \geq 4の割合を算定した。

(倫理面での配慮)

本研究は医療法人相生会臨床試験倫理審査委員会にて審査され承認され、被験者にたいし文書にて説明の上、同意を取得した。

C. 研究結果

平成21年11月4日から11月16日までに、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名に、初回ワクチン接種を施行した。季節性ワクチンと同時接種を受けた者はいなかった。また調査期間中にインフルエンザに罹患した者は無かった。

対象者の特性(表1, 2)

経口抗リウマチ薬単独(conventional DMARDs、生物学的製剤未使用)群59名、トシリズマブ群22名、エタネルセプト群18名、インフリキシマブ群27名であった。各群の平均年齢は57歳、54歳、63歳、48歳でありエタネルセプト群で年齢が高かった。各群における女性の割合はそれぞれ、76%、77%、83%、74%であり有意差は認めなかった。また接種前HI抗体価1:10以下の割合はそれぞれ61%、64%、72%、59%であり有意差は認めなかった。服用しているステロイド剤はプレドニン(PSL)換算で5mg未満の割合はそれぞれ27%、9%、17%、11%であり有意な差は認めなかった。MTX使用はそれぞれ71%、23%、44%、96%でありトシリズマブ群、エタネルセプト群で低かった。

また全症例を年齢、性別、併用薬物、PSL換算、MTX投与の有無で層別すると、年齢では22-51歳41例、52-61歳42例、62-81歳43例、性別では男性29例、女性97例、併用薬物群ではconventional DMARD群、59例、トシリズマブ群22例、エタネルセプト群18例、インフリキシマブ群27例であった。プレドニン換算量では5mg未満24例、5mg以上102例であった。MTX投与の有無では投与無45例、投与有り81例であった。これらの患者の接種前HI抗体価を表2に示す。

年齢層別解析(図1, 表3, 4, 5)では、応答率は22-51

歳に対し52歳-61歳群(OR0.34, 95%CI 0.11-1.07)は有意な差は認めなかったが低下傾向を認め、62-81歳群(OR0.24, 95%CI 0.08-0.75)では有意に低下を認めた。抗体保有率は22-51歳群に対し52歳-61歳群(OR0.70, 95%CI 0.21-2.30)、62歳-81歳群(OR0.32, 95%CI 0.10-1.02)で低下傾向を認めたが有意差は認めなかった。抗体陽転率では22-51歳群と比較し52歳-61歳群(OR0.80, 95%CI 0.30-2.14)では有意な差は認めなかったが62歳-81歳群(OR0.26, 95%CI 0.09-0.74)では有意に低いことが示された。性別(図2, 表3, 4, 5)では応答率は男性と比較し女性で(OR1.63, 95%CI 0.68-3.91)高い傾向であったが有意差は認めなかった。抗体保有率は女性(OR3.35, 95%CI 1.22-9.18)は有意に高かったが抗体陽転率(OR1.07, 95%CI 0.46-2.45)は差を認めなかった。接種前HI抗体価(図3, 表3, 4, 5)では<1:10群と比較し≥1:10群では応答率(OR0.34, 95%CI 0.14-3.91)は有意に低く、抗体保有率(OR4.50, 95%CI 1.55-13.06)は有意に高いことが示された。抗体陽転率(OR0.52, 95%CI 0.23-1.17)では有意差は認めなかった。併用薬物療法別の解析(図4, 表3, 4, 5)では応答率はconventional DMARDs群と比較しトシリズマブ群(OR1.10, 95%CI 0.31-3.98)は同等、エタネルセプト群(OR0.50, 95%CI 0.15-1.69)では低下傾向を認めたが有意ではなかった。インフリキシマブ群(OR0.21, 95%CI 0.07-0.64)は有意に低いことが示された。抗体保有率ではconventional DMARDs群と比較しトシリズマブ群(OR1.16, 95%CI 0.31-4.37)は同等であった。エタネルセプト群(OR0.76, 95%CI 0.20-2.79)は低下傾向を認めたが有意ではなかった。しかしインフリキシマブ群(OR0.20, 95%CI 0.06-0.70)では有意に低いことが示された。抗体陽転率はconventional DMARDs群と比較しトシリズマブ群(OR1.18, 95%CI 0.37-3.70)は同等であった。エタネルセプト群(OR1.52, 95%CI 0.48-4.80)は低下傾向を認めたが有意ではなかった。またインフリキシマブ群(OR0.65, 95%CI 0.23-1.83)と有意な低下は認めなかった。プレドニソロン換算(図5, 表3, 4, 5)では5mg未満と比較し5mg以上群では応答率(OR1.87, 95%CI 0.77-4.49)、抗体保有率(OR1.80, 95%CI 0.66-4.91)は高い傾向を認め、抗体陽転率(OR0.78, 95%CI 0.33-1.82)では低い傾向を認めたがいずれも有意で無かった。MTX投与の有無(図6, 表3, 4, 5)ではMTX無群と比較しMTX有群では応答率(OR1.86, 95%CI 0.67-5.19)・抗体保有率(OR1.60, 95%CI 0.53-4.83)は高い傾向を認め抗体陽転率(OR0.99, 95%CI 0.39-2.51)は同等であった。

副反応(表6)は1回目接種では37.5°以上の発熱を認めた者は無かったが2回目接種時に1名のみ37.5-37.5°の発熱を認めた。38.0°以上の発熱を認めた者は無かった。またその他の副反応も軽微であった。

D. 考察

関節リウマチ患者を対象としたインフルエンザワクチンの免疫原性の検討の報告は少なくない。しかし免疫原性については正常と変わらないとの報告を認める一方免疫原性の低下を認めるとの報告もあり一定していない。これは従来の季節性インフルエンザワクチンの場合、既往感染や無症候性感染のためワクチン接種前に抗原に暴露された患者が含まれるため背景因子が一定しない事が原因の一つと考えられる。今回の検討では2009年11月4日から短期間に1回目のワクチン接種を施行しており、本邦におけるH1N1pdmインフルエンザの流行前にワクチン接種を開始したことから正確な免疫原性と交絡因子の検討が可能と思われた。

年齢による層別解析は応答性・抗体保有率ともに年齢上昇に伴って低下することが示され、健常人における免疫反応の傾向と同様の結果であった。また性別による免疫原性は抗体保有率では女性で有意に高い結果であったが反応性・抗体陽転率では有意な差は認めず性差による反応性は同等と考えられた。投与前のHI抗体による層別解析ではlow of initial valueとして知られている現象と一致した結果であった。以上、年齢・性別・接種前抗体価による反応性は従来の報告と同様の結果であり関節リウマチ患者に特有の結果は認められなかった。したがって関節リウマチ患者に対するインフルエンザワクチン接種に際し、高齢者ではワクチンに対する応答性が劣る事を認識し、インフルエンザ流行期にはワクチン接種者であってもインフルエンザ感染を念頭に置いて、積極的なウイルス検出の検査が必要があると思われた。

薬剤による免疫原性についての検討では、ステロイド剤はプレドニソロン換算で5mg/day未満群と5mg以上群では有意差は認めず、今回の検討ではワクチンの免疫原性に影響を与えなかった。また、全身性エリテマトーデスの患者を対象とした報告³⁾ではステロイド剤および抗マラリア薬を除いた免疫抑制剤により免疫原性が障害されたとの報告が認められるが、今回の検討ではMTXの有無では免疫原性の差は認めず関節リウマチ患者ではMTX使用の有無は影響しなかった。しかし、今回は健常人を対照としていないため健常人

と比較して差を認めるか否かは判断できず、さらなる検討が必要と考えられた。生物学的製剤はインフリキシマブ群で応答率・抗体保有率の低下を認めたがエタネルセプト群ではconventional DMARDs群と比較して低下傾向を認めるものの有意差は認めず、トシリズマブ群は同等であった。トシリズマブは抗IL-6レセプター抗体であり、IL-6の作用を抑制することが薬理作用である。IL-6はB細胞の抗体産生に關与する抗体でありワクチン接種による特異抗体産生を抑制する可能性が考えられたが、特異抗体の産生に影響を認めなかった。一方、抗TNF α キメラ抗体であるインフリキシマブはTNFの作用を抑制しマクロファージの活性を抑制するとともに、マクロファージ表面の膜型TNFと結合し細胞障害作用を来す薬剤である⁴⁾。インフリキシマブ投与例で応答率・抗体保有率の低下を認めた原因として抗原提示細胞機能の低下が關与したことが示唆される。さらに、インフリキシマブは8週間隔投与であることからワクチンの2回接種の場合、初回ワクチン接種がインフリキシマブ投与と同時に投与の間際のタイミングの影響も考えられた。またエタネルセプト群はインフリキシマブ同様TNFを抑制する薬剤であるが、レセプター製剤であり細胞障害作用を有さないこと、インフリキシマブは点滴製剤であり最高血中濃度が高いが皮下注射製剤であることから最高血中濃度が上昇しにくいことから、インフリキシマブ群と異なりconventional DMARDs群と有意差が無かったと考えられる。またエタネルセプト群は年齢が相対的に高く、反応性の低いことが予想されるにも関わらず有意な低下を認めなかったことからインフルエンザワクチンの免疫原性に影響を与える可能性は少ないと思われた。

副反応については重篤なものは認めず、原疾患の増悪も認めなかったことから認容性は良好と考えられた。

E. 結論

関節リウマチ患者に対しH1N1pdmインフルエンザワクチンの免疫原性について検討した。全体的に免疫原性・抗体保有率、抗体陽転率は良好であり、認容性も良好と考えられた。使用薬剤による検討ではインフリキシマブ群で応答性・抗体保有率の低いことが示された。今回の検討では対照群は健常群ではないため、さらに検討が必要と考えられた。

参考文献

1) Kenneth G. Saag, et.al., American College of

Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis, Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) ,Vol. 59, No. 6, June 15, 2008, pp 762-784

- 2) Josef S Smolen, Robert Landewé Ferdinand C Breedveld et.al, EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs, ARD Online First, published on May 5, 2010 as 10.1136/ard.2009.126532
- 3) A. Mathian, I.H. Devilliers, A. Krivine, et.al, Factors Influencing the Efficacy of Two Injections of a Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Nonadjuvanted Vaccine in Systemic Lupus Erythematosus, ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 63, No. 11, November 2011, pp 3502-3511
- 4) Hiroki Mitoma, Takahiko Horiuchi, Hiroshi Tsukamoto et.al, Mechanisms for cytotoxic effects of anti-tumor necrosis factor agents on transmembrane tumor necrosis factor α -expressing cells: Comparison among infliximab, etanercept, and adalimumab, ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 58, No. 5, May 2008, pp 1248-1257

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) T.Tsuru, M. Suzaki, K. Ito et.al, Immunogenicity of H1N1pdm influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis, Annual European Congress of Rheumatology 2011, London

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

表1

対象者の特性

特性値	Conventional DMARDs	関節リウマチ		
		トシリズマブ	エタネルセプト	インフリキシマブ
例数	59	22	18	27
年齢				
平均(標準偏差)	57 (11)	54 (14)	63 (15)	48 (15)
中央値 (最小値最大値)	59 (28-79)	58 (23-73)	64 (36-81)	46 (22-75)
F-test		p<0.01		
性				
女性(%)	45 (76)	17 (77)	15 (83)	20 (74)
c ² -test		p=0.90		
接種前HI価				
<1:10(%)	36 (61)	14 (64)	13 (72)	16 (59)
c ² -test		p=0.82		
プレドニゾン換算値				
<5mg(%)	16 (27)	2 (9)	3 (17)	3 (11)
c ² -test		p=0.17		
メトトレキサート				
使用 ²	42 (71)	5 (23)	8 (44)	26 (96)
		p<0.01		

表2

接種前HI価

因子	例数	接種前抗体価				
		<1:10 (%)	1:10 (%)	1:20 (%)	1:40 (%)	1:80 (%)
年齢						
22-51	41	20 (49)	8 (20)	9 (22)	2 (5)	2 (5)
52-61	42	27 (64)	8 (19)	3 (7)	3 (7)	1 (2)
62-81	43	32 (74)	5 (12)	2 (5)	2 (5)	2 (5)
性						
男性	29	18 (62)	7 (24)	4 (14)	0 (0)	0 (0)
女性	97	61 (63)	14 (14)	10 (10)	7 (7)	5 (5)
併用薬物療法						
関節リウマチ						
Conventional DMARDs	59	36 (61)	12 (20)	4 (7)	5 (8)	2 (3)
トシリズマブ	22	14 (64)	3 (14)	4 (18)	0 (0)	1 (5)
エタネルセプト	18	13 (72)	0 (0)	3 (17)	1 (6)	1 (6)
インフリキシマブ	27	16 (59)	6 (22)	3 (11)	1 (4)	1 (4)
プレドニゾン換算値						
<5mg	24	14 (58)	4 (17)	3 (13)	3 (13)	0 (0)
≥5mg	102	65 (64)	17 (17)	11 (11)	4 (4)	5 (5)
メトトレキサート投与						
なし	45	31 (69)	5 (11)	5 (11)	1 (2)	3 (7)
あり	81	48 (59)	16 (20)	9 (11)	6 (7)	2 (2)

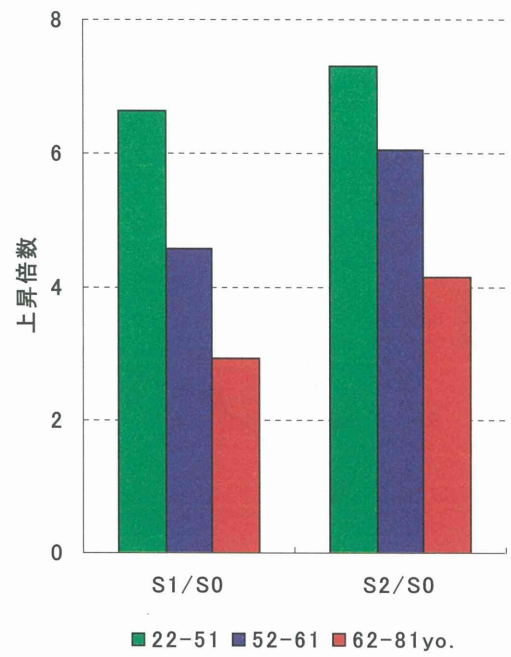
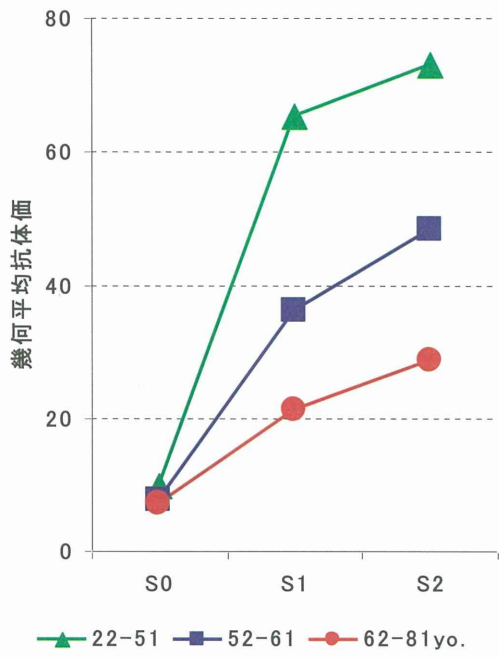


图1

GMT：年齡階級別

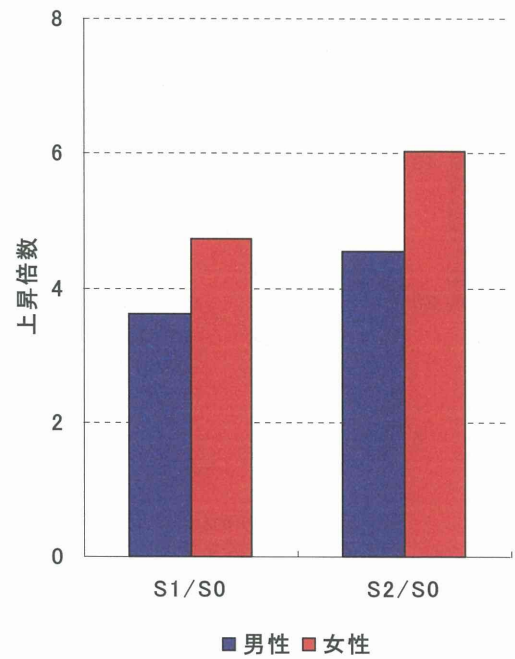
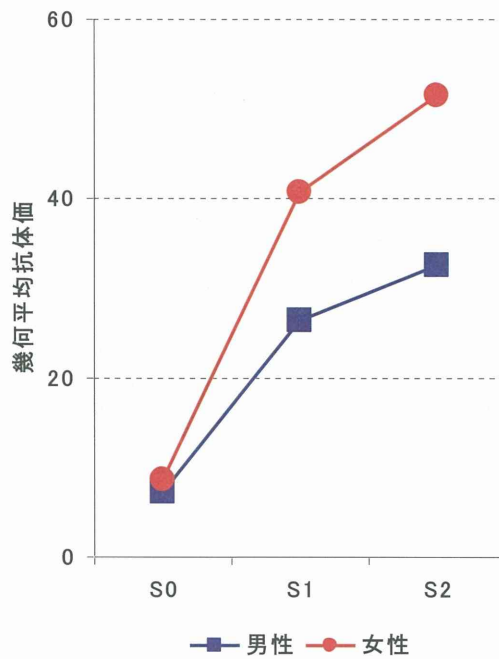


图2

GMT：性別

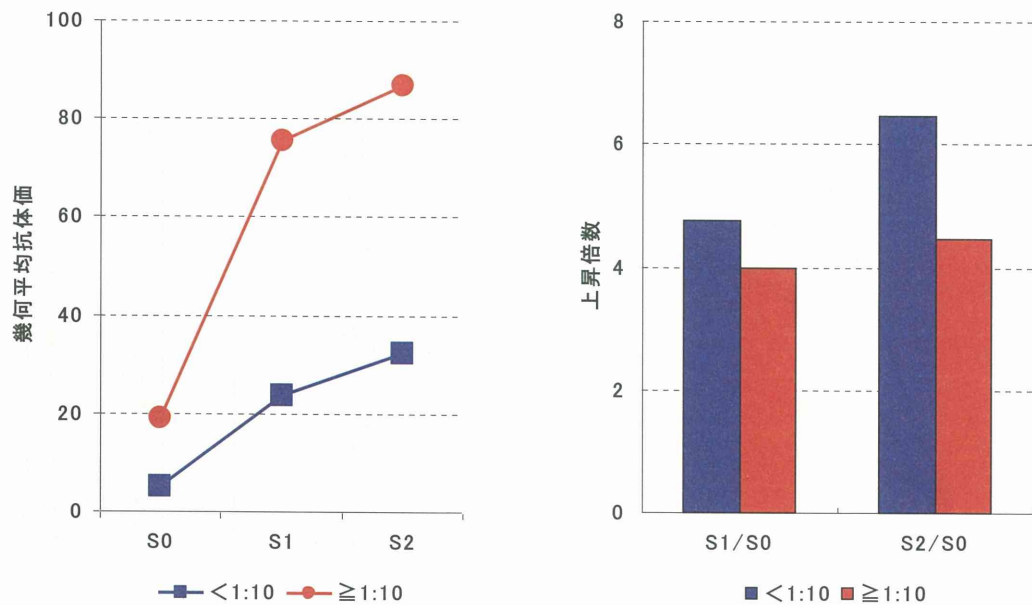


図3 GMT：接種前HI価別

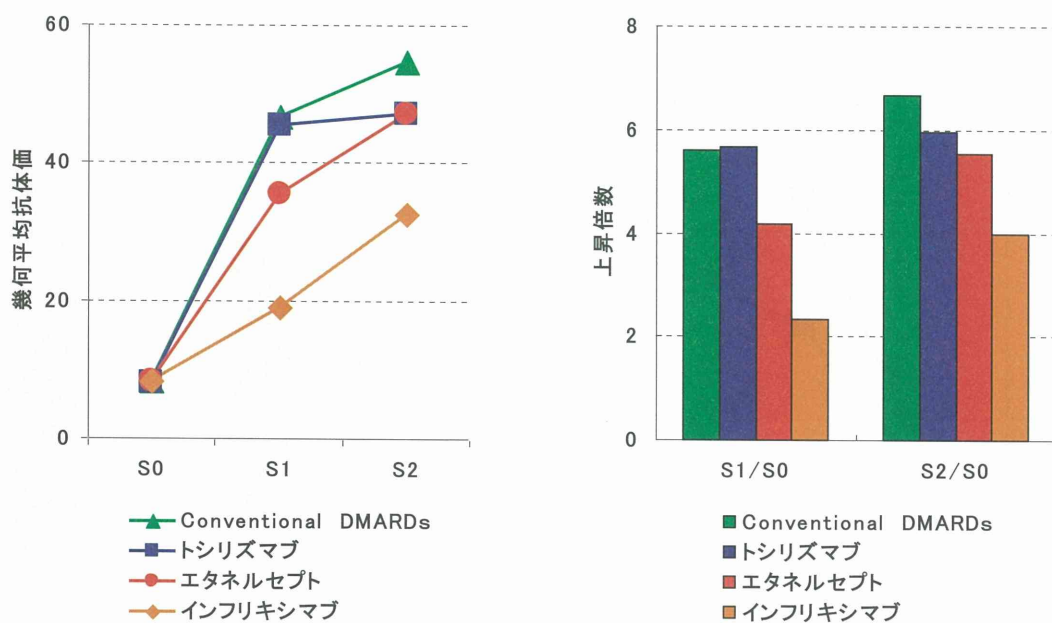


図4 GMT：併用薬物量療法別

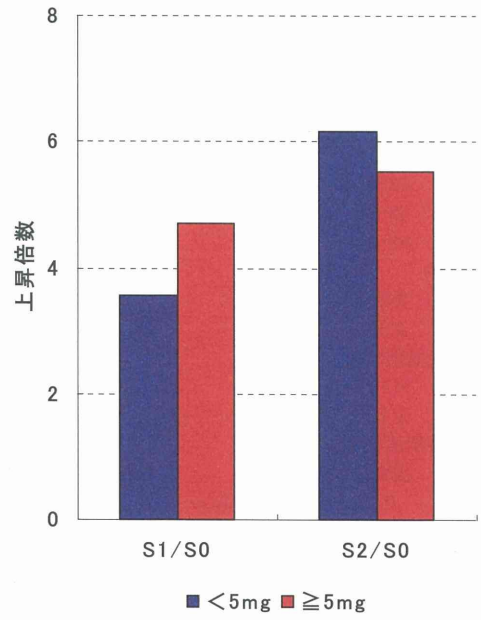
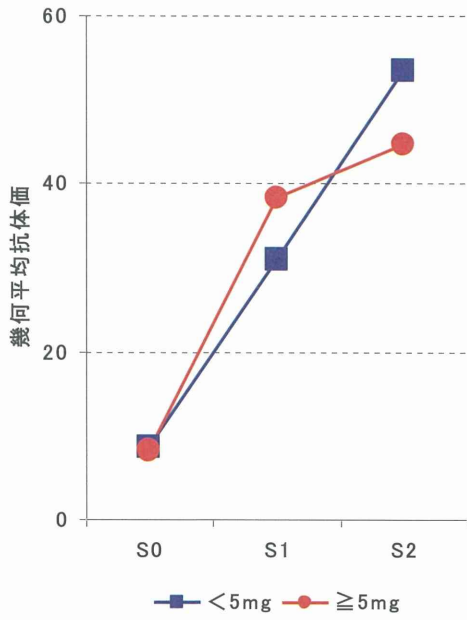


図5 GMT：プレドニゾン換算値別

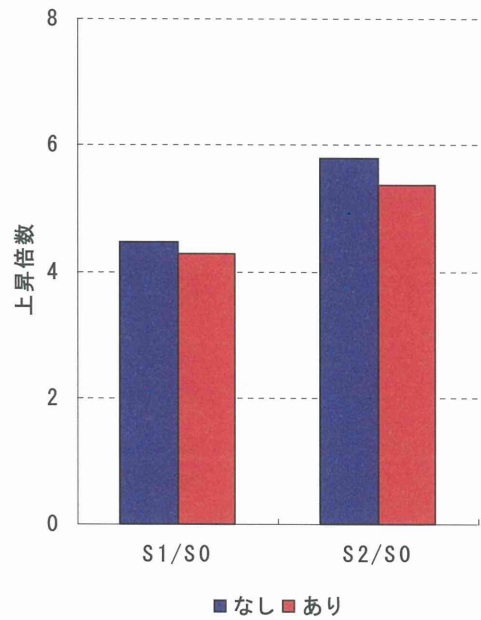
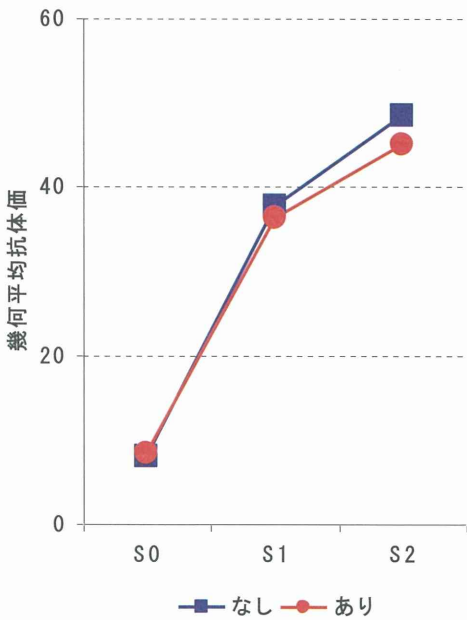


図6 GMT：メトトレキサート投与別

表3

応答率(上昇倍数 ≥ 4 の割合)

因子	例数	S1/S0 (%)	S2/S0 (%)	S2/S0 調整オッズ比 (95% 信頼区間)
年齢				
22-51	41	25/41 (61)	30/38 (79)	1.00
52-61	42	25/41 (61)	28/40 (70)	0.34 [0.11, 1.07]
62-81	43	19/42 (45)	23/40 (58)	0.24 [0.08, 0.75]
性				
男性	29	13/28 (46)	18/27 (67)	1.00
女性	97	56/96 (58)	63/91 (69)	1.63 [0.68, 3.91]
接種前HI価				
<1:10	79	43/77 (56)	55/75 (73)	1.00
$\geq 1:10$	47	26/47 (55)	26/43 (60)	0.34 [0.14, 0.82]
併用薬物療法				
関節リウマチ				
Conventional DMARDs	59	35/58 (60)	39/53 (74)	1.00
トシリズマブ	22	17/22 (77)	16/21 (76)	1.10 [0.31, 3.98]
エタネルセプト	18	9/17 (53)	11/17 (65)	0.50 [0.15, 1.69]
インフリキシマブ	27	8/27 (30)	15/27 (56)	0.21 [0.07, 0.64]
プレドニゾン換算値				
<5mg	24	12/24 (50)	16/24 (67)	1.00
≥ 5 mg	102	57/100 (57)	65/94 (69)	1.86 [0.77, 4.49]
メトトレキサート投与				
なし	45	29/45 (64)	30/43 (70)	1.00
あり	81	40/79 (51)	51/75 (68)	1.86 [0.67, 5.19]

表4

抗体保有率(HI価 $\geq 1:40$ の割合)

因子	例数	S1 (%), [95%信頼区間]	S2 (%), [95%信頼区間]	S2 調整オッズ比 (95% 信頼区間)
年齢				
22-51	41	27/41 (66) [52.56, 81.59]	28/38 (74) [61.00, 89.00]	1.00
52-61	42	23/41 (56) [42.13, 72.51]	29/40 (73) [59.91, 87.59]	0.70 [0.21, 2.30]
62-81	43	17/42 (40) [26.82, 56.51]	18/40 (45) [30.83, 61.67]	0.32 [0.10, 1.02]
性				
男性	29	12/28 (43) [26.31, 62.97]	13/27 (48) [31.15, 68.85]	1.00
女性	97	55/96 (57) [47.92, 67.71]	62/91 (68) [59.11, 78.26]	3.35 [1.22, 9.18]
接種前HI価				
<1:10	79	31/77 (40) [29.96, 51.86]	37/75 (49) [38.69, 61.31]	1.00
$\geq 1:10$	47	36/47 (77) [65.56, 89.76]	38/43 (88) [79.95, 99.12]	4.50 [1.55, 13.06]
併用薬物療法				
関節リウマチ				
Conventional DMARDs	59	34/58 (59) [46.81, 72.16]	36/53 (68) [56.30, 81.43]	1.00
トシリズマブ	22	14/22 (64) [45.81, 86.01]	15/21 (71) [54.49, 93.13]	1.16 [0.31, 4.37]
エタネルセプト	18	9/17 (53) [32.16, 79.61]	11/17 (65) [44.93, 90.36]	0.76 [0.20, 2.79]
インフリキシマブ	27	10/27 (37) [20.67, 57.10]	13/27 (48) [31.15, 68.85]	0.20 [0.06, 0.70]
プレドニゾン換算値				
<5mg	24	11/24 (46) [27.98, 67.85]	15/24 (63) [45.21, 83.95]	1.00
≥ 5 mg	102	56/100 (56) [46.77, 66.23]	60/94 (64) [54.65, 74.08]	1.80 [0.66, 4.91]
メトトレキサート投与				
なし	45	25/45 (56) [42.15, 71.18]	27/43 (63) [49.51, 78.40]	1.00
あり	81	42/79 (53) [42.79, 64.80]	48/75 (64) [53.80, 75.53]	1.60 [0.53, 4.83]

表5

抗体陽転率

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 \geq 4 の割合

因子	例数	S1 (%), [95%信頼区間]		S2 (%), [95%信頼区間]		S2 調整オッズ比 (95% 信頼区間)	
年齢							
22-51	41	19/41 (46)	[32.30, 62.82]	20/38 (53)	[38.07, 69.82]	1.00	
52-61	42	16/41 (39)	[25.31, 55.18]	21/40 (53)	[38.27, 69.23]	0.80	[0.30, 2.14]
62-81	43	11/42 (26)	[14.08, 40.68]	12/40 (30)	[17.05, 45.45]	0.26	[0.09, 0.74]
性							
男性	29	8/28 (29)	[13.62, 47.09]	10/27 (37)	[20.67, 57.10]	1.00	
女性	97	38/96 (40)	[30.32, 49.89]	43/91 (47)	[37.54, 58.06]	1.07	[0.46, 2.45]
接種前HI価							
<1:10	79	31/77 (40)	[29.96, 51.86]	37/75 (49)	[38.69, 61.31]	1.00	
\geq 1:10	47	15/47 (32)	[19.65, 46.31]	16/43 (37)	[23.92, 52.82]	0.52	[0.23, 1.17]
併用薬物療法							
関節リウマチ							
Conventional DMARDs	59	23/58 (40)	[27.93, 53.11]	25/53 (47)	[34.67, 61.55]	1.00	
トシリズマブ	22	11/22 (50)	[31.38, 73.17]	10/21 (48)	[28.64, 71.36]	1.18	[0.37, 3.70]
エタネルセプト	18	6/17 (35)	[15.52, 60.95]	8/17 (47)	[26.27, 73.73]	1.52	[0.48, 4.80]
インフリキシマブ	27	6/27 (22)	[8.39, 39.76]	10/27 (37)	[20.67, 57.10]	0.65	[0.23, 1.83]
プレドニゾン換算値							
<5mg	24	6/24 (25)	[9.76, 44.41]	9/24 (38)	[20.21, 58.95]	1.00	
\geq 5mg	102	40/100 (40)	[30.90, 50.10]	44/94 (47)	[37.25, 57.43]	0.78	[0.33, 1.82]
メトトレキサート投与							
なし	45	18/45 (40)	[26.80, 55.42]	19/43 (44)	[30.51, 60.19]	1.00	
あり	81	28/79 (35)	[25.53, 46.62]	34/75 (45)	[34.73, 57.27]	0.99	[0.39, 2.51]

表6

副反応

副反応	関節リウマチ			
	Conventional DMARDs	トシリズマブ	エタネルセプト	インフリキシマブ
1回目接種	58	22	17	27
接種後48時間以内				
発熱(°C)	5 (9)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
37.0-37.4	5 (9)	0 (0)	1 (6)	0 (0)
37.5-37.9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
38.0-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他全身反応	15 (26)	2 (9)	5 (29)	8 (30)
局所反応	12 (21)	8 (36)	4 (24)	7 (26)
医療機関受診	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2回目接種	53	21	17	27
接種後48時間以内				
発熱(°C)	2 (4)	2 (10)	0 (0)	2 (7)
37.0-37.4	1 (2)	2 (10)	0 (0)	2 (7)
37.5-37.9	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
38.0-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他全身反応	6 (11)	2 (10)	4 (24)	6 (22)
局所反応	18 (34)	10 (48)	6 (35)	11 (41)
医療機関受診	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

妊婦における2010/11シーズンインフルエンザワクチンの 免疫原性および臍帯血中の移行抗体に関する研究

研究分担者：井手 三郎（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究協力者：井手 信（聖マリア学院大学看護学部教授）
研究協力者：大町 福美（聖マリア学院大学看護学部准教授）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部講師）
研究協力者：中村 和代（聖マリア学院大学看護学部助教）
研究協力者：河野 勝一（聖マリア周産期母子総合医療センターセンター長）
研究協力者：古賀 正久（聖マリア病院中央臨床検査センター室長）
共同研究者：尾堂 浩一（財団法人化学及血清療法研究所第一製造部次長）
共同研究者：井手悠一郎（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学大学院生）

研究要旨

インフルエンザワクチンの有効性、免疫原性などに関し、ハイリスク集団別のデータが不足している。妊婦から胎児や新生児への移行抗体に関する報告は極めて少なく、A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチンの同様の報告例は未だ無い。周産期の妊婦や新生児について、特にA/H1N1pdm株に着目しながら検討を行う必要がある。妊婦における2010/11シーズンインフルエンザワクチンの免疫原性および臍帯血中の移行抗体について調査（前向き cohort study、免疫原性研究）を行った。

今回の調査では44人の妊婦から同意が得られ追跡対象とした。この追跡対象集団において追跡対象期間に出産があり、臍帯血から血清を確保できた妊婦35人を解析対象とし、妊婦の免疫原性及び臍帯血における抗体の移行を検討した。妊婦においては、A/H1N1：平均上昇倍数 (fold rise); 2.5, 抗体応答割合 (SRP); 37%, 抗体保有割合 (SPP); 71%、A/H3N2：fold rise; 5.0, SRP; 60%, SPP; 60%, B：fold rise; 3.6, SRP; 46%, SPP; 91%であり、妊婦の免疫原性は良好であった。また、接種4週後に防御抗体を持っていた妊婦の臍帯血中のSPPは、A/H1N1株で79%、A/H3N2株で83%、B株で76%であり、7~8割で抗体の移行が確認できた。尚、妊婦及び出生児においてインフルエンザワクチン接種に伴う重篤な副反応は確認されなかった。

A. 研究目的

周産期の妊婦及び新生児は、インフルエンザ流行時にハイリスク集団となる。特に、生後6ヶ月までの乳児はワクチン接種の適用外であり、ワクチンによる防御手段がない。一方、季節性インフルエンザワクチンにおける、妊婦から胎児や新生児への移行抗体に関する報告は極めて少なく¹⁻³⁾。A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチンの同様の報告例は未だ無い。本研究においては、2010/11シーズンにおいて、妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性およ

び臍帯血中の移行抗体に関して、HI抗体及び中和抗体を測定する前向き cohort study、免疫原性に関する研究調査を実施した。今回はHI抗体に関する妊婦の免疫原性と臍帯血中の移行抗体、及び副反応等ワクチンの安全性に関する結果の概要を報告する。

B. 研究方法

1. 対象

福岡県久留米市のM病院において、平成22年10月時点で出産の為、産婦人科外来を受診中であった妊

婦に季節性インフルエンザワクチンの任意接種を呼びかけた。文書による説明を行い、同意が得られた44人(臍帯血は第2子を含む40子分)を研究対象とした。尚、除外基準は、①文書による説明を理解し同意が得られない患者 ②接種当日38℃以上の発熱を認めるもの(後日接種は可能) ③インフルエンザワクチンの接種液の成分によってアナフィラキシーショックやアレルギーを呈したことがあるもの ④鶏卵、鶏肉、その他鶏由来の物質に対してアレルギーを呈する可能性のあるものとした。尚、原則的に⑤合併症妊娠であるものも除外した。

2. 方法

研究対象の44人全員に季節性の不活化インフルエンザワクチンを接種した。使用したワクチンは、化血研の同Lot(L53A)の3価の季節性インフルエンザHAワクチン(ワクチン株: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)とした。接種方法は被接種者の上腕伸側を消毒用エタノールで十分に消毒した後0.5ml皮下注射、1回接種とした。接種時期は、2010年11月初旬~12月の初・中旬にほぼ接種を完了した。被接種者の44人を追跡対象とし、接種直前、接種4週後、シーズン終了後に妊婦から採血を行い、また出産時に臍帯血を採取した。血液サンプルは血清分離・冷凍保存し、ワクチン製造元(化血研)にてそれぞれのHI価を一括測定した。

情報収集は、「インフルエンザ調査票(自記式)」、「医師記入用調査票」、「副反応調査票(自記式)」、追跡用ハガキ調査(妊婦用・毎週・自記式)、追跡用ハガキ調査(出生児用)、診療録等により行った。ワクチンの安全性の「副反応調査」については、2009/10のA/H1N1pdm流行時に本研究班で作成した共通の自記式調査票を用いて、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、及び呼吸器症状)、接種後48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感・筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、接種後48時間以内の局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛)の情報を収集した。

3. 解析

ワクチンを接種した妊婦44人の内、追跡期間中(シーズン終了後:3月末迄)にM病院で出産があり、かつ臍帯血から血清を確保できた妊婦35人を解析対象とし

た(母体での抗体価の上昇が見込まれない、接種後1週以内の出産例2例は除外)。また第2子が出生した場合はそれぞれの抗体価の平均値を解析に使用した。

インフルエンザワクチン接種による抗体価の評価指標は、以下の4つとした;幾何平均抗体価Geometric mean titer(GMT)、平均上昇倍数 fold rise、抗体応答割合 Seroreponse Proportion(SRP)、抗体保有割合 Seroprotective Proportion(SPP)。HI価が10未満の検査結果については5と置き換えて計算した。抗体応答割合は、ワクチン接種により4倍以上の抗体価の上昇があったものの割合とした。また抗体保有割合は、インフルエンザの発症抑制効果が有効⁴⁾とされている、HI価 $\geq 1:40$ の対象者の割合と定義した。統計解析にはSAS9.1(Ver.9.1.3)を使用した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、本研究の対象の妊婦に対して文書で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。また解析の際には、個人識別情報を削除した情報を使用した。本研究は聖マリア学院大学(H22-028)及びM病院(1010-01)の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 集団の特性

2010/11シーズンの3価の季節性インフルエンザHAワクチンを接種した妊婦35人のワクチン接種時の平均年齢は32.9歳(21-49歳)であり、妊娠前のBMIは20.6 kg/m²(15-29 kg/m²)であった。またワクチン接種時の平均妊娠週数は31週(21-38週)であり、接種から出産までの平均週数は7.6週(2-15週)であった(表1)。

2. 妊婦における免疫原性

接種前抗体価はA/H1N1株で $<1:10$ であったものが31%、 $1:10-1:20$ であったものが34%、 $\geq 1:40$ であったものが34%であった。A/H3N2株では $<1:10$ であったものが63%、 $1:10-1:20$ であったものが31%、 $\geq 1:40$ であったものが6%であった。B株では $<1:10$ であったものが29%、 $1:10-1:20$ であったものが49%、 $\geq 1:40$ であったものが23%であった(表1)。

いずれの株においてもワクチン接種により抗体価のピークがより高値に移動し、ワクチンの接種効果が伺える(図1-3)。また、シーズン終了後はワクチン接種により上昇した抗体価も減衰傾向を示した。各株における抗体応答は(表2)、A/H1N1株では、幾何

平均抗体価の上昇倍数(fold rise)は2.5倍、抗体応答割合(Seroresponse Proportion; SRP)は37%、抗体保有割合(Seroprotective proportion; SPP)は71%であった。年齢・BMI・接種前抗体価のレベルにより層化すると、接種前抗体価においてfold rise、SRPの有意な低下が見られた。また接種前に $\geq 1:40$ であったものが多かったためか(34%)、SRPの値は小さくなっている。しかしSPPで見ると71%と高い値が示された。A/H3N2株ではfold riseは5.0倍、SRPも60%と高い値を示したが、接種前抗体価が低いもの(<1:10)が多かったためか(63%)、SPPは60%とわずかに低い値を示した。層化解析では接種前抗体価のfold riseにおいてのみ有意性が見られた。B株ではfold riseで3.6倍、SRPが46%、SPPが91%といずれにおいても高い値が示された。また層化解析では接種前抗体価のfold riseとSRP以外にもBMIにおいて有意性が示された。

3. 臍帯血中の移行抗体

臍帯血全体のGMT、SPPはそれぞれA/H1N1株で30.9、57%、A/H3N2株で26.9、51%、B株で40.0、69%であった(表3a-b)。この結果を妊婦の特性ごとに見ると、接種4週後に防御抗体を持っていた群では(接種後4週以降に出産した例に限定)、A/H1N1株でGMTが49.8、SPPが79%、A/H3N2株でGMTが61.1、SPPが83%、B株でGMTが48.6、SPPが76%であった。BMIが19.1-21.0であった群でいずれの株でも高い値が示された(A/H1N1; GMT 50.4, SPP 75%, A/H3N2; GMT 63.5, SPP 92%, B; GMT 63.5, SPP 92%)。この群においては、接種後の抗体価も特に高い値を示していたため、その影響を受けている可能性も考えられる。

4. 副反応

ワクチンの安全性の「副反応調査」においては、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群(結膜充血、顔面腫脹、及び呼吸器症状)、接種後48時間以内の全身反応(発熱、全身倦怠感・筋肉・関節痛、頭痛、発疹)、接種後48時間以内の局所反応(発赤、腫脹、硬結、掻痒、疼痛)である。接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、接種後48時間以内の全身反応はそれぞれ11%、37%と、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時の本研究班の大阪での妊婦調査報告⁵⁾における通常の妊婦とそれほど変わらない値を示した。しかし接種後48時間以内の局所反応では全体で94%と高値が示された。妊婦及び出生児においてインフルエン

ザワクチン接種に伴う、重篤な副反応は確認されなかった。

D. 考察

妊婦の免疫原性は良好であった。また、接種4週後に防御抗体を持っていた妊婦における(接種後4週以降に出産した例に限定)、臍帯血中の抗体保有割合は、A/H1N1株で79%、A/H3N2株で83%、B株で76%であった。ワクチン接種により防御レベルの抗体が獲得できた妊婦の胎児において7~8割で抗体の移行が確認できた。

本研究における妊婦から胎児への抗体の移行状況は、インフルエンザ流行シーズン前に妊婦にワクチン接種を行い、出産時の臍帯血中の移行抗体を調べたものである。その為、出産例毎に接種から出産までの期間が異なっている。今回の報告はその影響を考慮したものではない。今後、母体の抗体価と臍帯血における抗体価の相関等をワクチン接種から出産までの週数等の要因を考慮した更なる解析の必要性も考えられる。

妊婦及び出生児においてインフルエンザワクチン接種に伴う、重篤な副反応は確認されなかったが、接種後48時間以内の局所反応が多かったのは、ワクチン皮下接種時の接種方法の差異等の影響もあるのではないかと考えられる。

E. 結論

妊婦の免疫原性は良好であった。妊婦において接種4週後に防御抗体の保有があった群の内、臍帯血中において7~8割で抗体の移行を確認した。妊婦及び出生児においてインフルエンザワクチン接種に伴う、重篤な副反応はなかった。

A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチンにおいて、妊婦から胎児への防御レベルの移行抗体を確認でき、また安全性も確認できた。周産期におけるインフルエンザ対策に同ワクチンを推奨できるものと考えられる。

参考文献

- 1) K Zaman, E Roy, S Arifeen, M Rahman, et al.: Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants, *N Engl Med*, 2008, 359, 1555-64.
- 2) A Eich, T Uyeki, A Klimov, et al.: Maternal Influenza Vaccination and Effect on Influenza Virus Infection in

- Young Infants, Arch Pediatr Med, 2011, 165(2), E1-8.
- 3) V Tsatsaris, C Capitant, T Schmitz, et al. :Maternal Immune Response and Neonatal Seroprotection From a Single Dose of a Monovalent Nonadjuvanted 2009 Influenza A(H1N1) Vaccine, Ann Intern Med, 2011, 155,733-741.
- 4) Pereira MS, Chakraverty P, Schild GC, et al: Prevalence of Antibody to Current Influenza Viruses and Effect of Vaccination on Antibody Response, Br Med J,1972, 4(5842)701-3.
- 5) 吉田英樹、大藤さとこ、福島若葉、他、妊婦における新型インフルエンザワクチンの免疫原性、安全性、有効性に関する研究：厚生労働科学研究費補助金(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班、平成21年度分担研究報告書、2010.3、204-210.
3. その他
なし

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) S Ide, Y Imanura, Y Ide, C Tsutsumi, Y Ifuku, M Koga, K Maeda, M Washio, Y Hirota: Immunogenicity of pandemic influenza A (H1N1) monovalent vaccine among immunosuppressed hematooncology patients, IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, Scotland, 7-11 August 2011.
- 2) C Tsutsumi, H Higashi, A Kanaya, Y Ide, S Ide, M Koga, K Maeda, M Washio, Y Hirota: Immunogenicity of pandemic influenza A (H1N1) monovalent vaccine in patients on long-term hemodialysis, IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, Scotland, 7-11 August 2011.

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

表 1 集団の特性

特性	N = 35	
年齢 (歳)	32.9	(21-49)
妊娠週数	31.0	(21-38)
妊娠前の BMI(kg/m ²)	20.6	(15-29)
接種から出産までの週数	7.6	(2-15)
接種前抗体価		
A/H1N1		
<1:10	11	(31 %)
1:10-1:20	12	(34 %)
≥1:40	12	(34 %)
A/H3N2		
<1:10	22	(63 %)
1:10-1:20	11	(31 %)
≥1:40	2	(6 %)
B		
<1:10	10	(29 %)
1:10-1:20	17	(49 %)
≥1:40	8	(23 %)

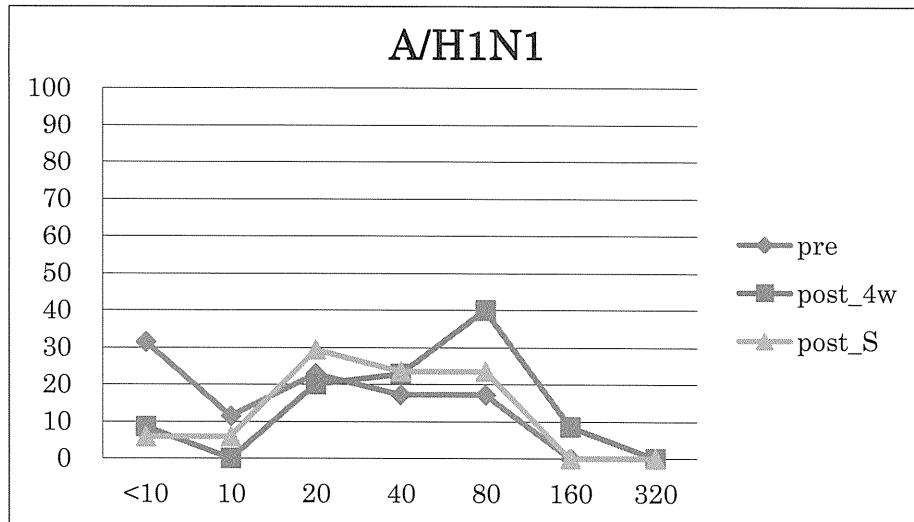


図1 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 価の分布 (A/H1N1)

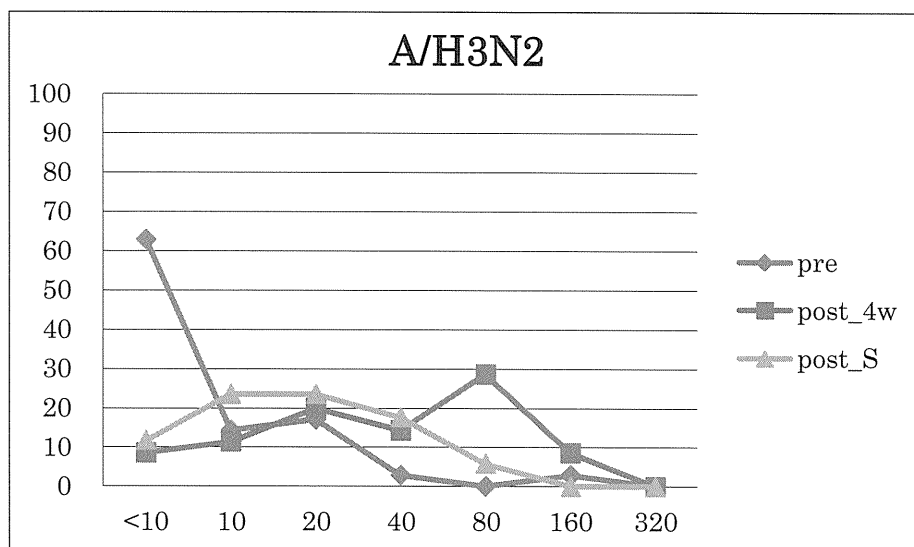


図2 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 価の分布 (A/H3N2)

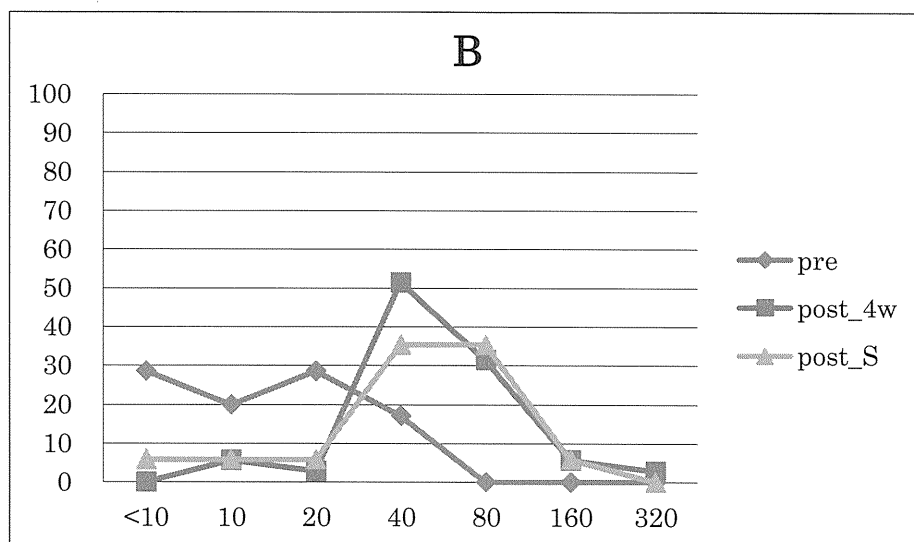


図3 ワクチン接種前・後・シーズン終了後の HI 価の分布 (B)

表 2 妊婦における季節性インフルエンザワクチンの免疫原性

Category	N	GMT		Fold rise	SRP		SPP	
		S0	S1	S1/S0	n	(%)	n	(%)
A/H1N1								
Entire	35	17	43	2.5	13	(37)	25	(71)
Age (yr)								
21-30	13	15	55	3.8	7	(54)	11	(85)
31-34	10	28	40	1.4	2	(20)	7	(70)
35-49	12	13	36	2.7	4	(33)	7	(58)
BMI (kg/m ²)								
15.0-19.0	12	21	34	1.6	1	(8)	7	(58)
19.1-21.0	12	15	63	4.2	7	(58)	11	(92)
21.1-28.9	11	16	38	2.4	5	(45)	7	(64)
Prevaccination titer								
<1:10	11	5 [†]	27	5.5	8	(73 [†])	6	(55)
1:10-1:20	12	16 [†]	42	2.7 [†]	5	(42 [†])	8	(67)
≥1:40	12	57 [†]	67	1.2 [†]	0	(0 [†])	11	(92)
A/H3N2								
Entire	35	8	41	5.0	21	(60)	21	(60)
Age (yr)								
21-30	13	7	61	9.4	10	(77)	8	(62)
31-34	10	7	21	3.0	4	(40)	5	(50)
35-49	12	12	45	3.8	7	(58)	8	(67)
BMI (kg/m ²)								
15.0-19.0	12	7	22 [†]	3.0	6	(50)	5	(42)
19.1-21.0	12	8	90 [†]	10.7	10	(83)	11	(92)
21.1-28.9	11	9	33 [†]	3.8	5	(45)	5	(45)
Prevaccination titer								
<1:10	22	5 [†]	35	7.1 [†]	15	(68)	11	(50)
1:10-1:20	11	15 [†]	43	2.9 [†]	5	(45)	8	(73)
≥1:40	2	80 [†]	160	2.0 [†]	1	(50)	2	(100)
B								
Entire	35	14	52	3.6	16	(46)	32	(91)
Age (yr)								
21-30	13	11	50	4.5	6	(46)	12	(92)
31-34	10	25	61	2.5	3	(30)	9	(90)
35-49	12	12	48	4.0	7	(58)	11	(92)
BMI (kg/m ²)								
15.0-19.0	12	15	38	2.5	4	(33)	9	(75 [†])
19.1-21.0	12	16	63	4.0	6	(50)	12	(100 [†])
21.1-28.9	11	12	58	4.8	6	(55)	11	(100 [†])
Prevaccination titer								
<1:10	10	5 [†]	57 [†]	11.3 [†]	9	(90 [†])	9	(90)
1:10-1:20	17	15 [†]	38 [†]	2.6 [†]	6	(35 [†])	15	(88)
≥1:40	8	48 [†]	87 [†]	1.8 [†]	1	(13 [†])	8	(100)

カテゴリー間の比較には Wilcoxon rank sum test または Kruskal-Wallis test を行った。

[†]; p<0.05

表 3a 臍帯血中の移行抗体・A/H1N1

特性	N	GMT	SPP (%)
A/H1N1			
全体	35	30.9	20 (57)
4 週後抗体保有			
なし	9	10.8	0 (0)
あり	19	49.8	15 (79)
接種から出産までの週数			
2-3 週	7	32.8	5 (71)
4-7 週	12	31.7	7 (58)
8-15 週	16	29.5	8 (50)
年齢			
21-30	13	37.9	9 (69)
31-34	10	32.5	5 (50)
35-49	12	23.8	6 (50)
BMI			
15.0-19.0	12	23.8	6 (50)
19.1-21.0	12	50.4	9 (75)
21.1-28.9	11	24.2	5 (45)

表 3b 臍帯血中の移行抗体・A/H3N2

特性	N	GMT	SPP (%)
A/H3N2			
全体	35	26.9	18 (51)
4 週後抗体保有			
なし	10	8.7	0 (0)
あり	18	61.1	15 (83)
接種から出産までの週数			
2-3 週	7	16.4	3 (43)
4-7 週	12	33.6	7 (58)
8-15 週	16	28.3	8 (50)
年齢			
21-30	13	36	7 (54)
31-34	10	18.7	5 (50)
35-49	12	26.7	6 (50)
BMI			
15.0-19.0	12	15	4 (33)
19.1-21.0	12	63.5	11 (92)
21.1-28.9	11	20	3 (27)

表 3c 臍帯血中の移行抗体・B

特性	N	GMT	SPP (%)
B			
全体	35	40	24 (69)
4 週後抗体保有			
なし	3	12.6	1 (33)
あり	25	48.6	19 (76)
接種から出産までの週数			
2-3 週	7	32.8	4 (57)
4-7 週	12	50.4	10 (83)
8-15 週	16	36.7	10 (63)
年齢			
21-30	13	37.9	8 (62)
31-34	10	52.8	9 (90)
35-49	12	33.6	7 (58)
BMI			
15.0-19.0	12	25.2	6 (50)
19.1-21.0	12	63.5	11 (92)
21.1-28.9	11	40	7 (64)

表 4 副反応

特性	(%)
【眼呼吸器症候群症状】	4 (11)
結膜充血	0 (0)
顔面腫脹	0 (0)
呼吸器症状	4 (11)
【全身反応】	13 (37)
37.0 度以上の発熱	3 (9)
全身倦怠感	11 (31)
筋肉・関節痛	2 (6)
頭痛	2 (6)
発疹	0 (0)
【局所反応】	33 (94)
発赤	21 (60)
腫脹	20 (57)
硬結	13 (37)
掻痒	20 (57)
疼痛	21 (60)

幼稚園児におけるインフルエンザ様疾患の実態調査とワクチンの効果検証

研究分担者：伊藤 雄平（久留米大学医学部小児科）

研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）

研究協力者：大津 寧（久留米大学医学部小児科）

研究要旨

福岡県久留米市の幼稚園児を対象にインフルエンザ様疾患の実態をあきらかにし、ワクチンの有効性を検討した(2008/09シーズン、後ろ向き cohort study)。久留米市の幼稚園(30施設3,899名)を対象に保護者へアンケート調査を行った。アンケートの項目として、①2008/09シーズンのワクチン接種状況、②インフルエンザ様疾患の罹患状況、医療機関でインフルエンザと診断を受けた児の状況、③抗インフルエンザ薬の服薬について質問し、うち14施設(3035名；77.8%)から回答を得た。対象児は2～6歳で、5歳が35.7%と最も多く、次は4歳33.2%であった。対象児の69.1%が接種を受けていた。インフルエンザ様疾患に罹患した児では、ワクチン接種群と非接種群では相対危険度0.86(0.80-0.92;p<0.001)であった。このうち医療機関を受診してインフルエンザと診断を受けた児では相対危険0.96(0.90-1.03)であった。インフルエンザワクチン接種群と非接種群を比較すると、幼稚園児のインフルエンザ様疾患においてワクチンの有効性が示唆された。また、インフルエンザと診断されてオセルタミビルなどの抗インフルエンザウイルス薬を服用したのは68%であった。発熱以外の特別な症状を訴えた児は16%で、その内訳は異常行動、気管支炎・肺炎などであった。

A. 研究目的

我々は久留米市において小児に対するインフルエンザワクチンの大規模な疫学的効果検証を行ってきた。すでに、小中学校でのワクチン効果は報告してきた。今回、対象年齢を下げて幼稚園児におけるインフルエンザ様疾患、さらに診療所でインフルエンザの診断を受けた児に対するインフルエンザワクチンの有効性を知るために、久留米市でのアンケート調査結果をもとに、統計学的に有効性の検討を行った。

B. 研究方法

久留米市の幼稚園(30施設3,899名)通園中の児の保護者へアンケート調査を行った。アンケートは任意、無記名で、年齢のみの記載とした。アンケートの項目：①2008/9シーズンのワクチン接種の有無、②インフルエンザ様疾患、および医療機関でインフルエンザと診断を受けた患者の有無、③抗インフルエンザ薬の服用や発熱以外の特別な症状の有無について質問した。ワクチン接種群、非接種群とインフルエ

ンザ様疾患罹患数より、相対危険、ワクチン有効率、95%信頼区間を計算し、ワクチンの有効性を評価した。

C. 研究結果

1) 回答者内訳

14施設から3035名(77.8%)の回答を得、対象者とした。対象者の年齢の内訳は図1のとおりである。対象年齢は2歳から6歳で、5歳が35.7%と最も多く、次は4歳33.2%であった。

2) インフルエンザワクチン接種の有無、及び感染状況

回数は2回接種が85.2%と圧倒的に多かった。調査期間中にインフルエンザあるいは発熱を伴う風邪にかかったことがあるかどうかを尋ねた項目では約半数の52.1%が罹患したと答えた。罹患状況を図2に示した。罹患時期は1月中旬から下旬が突出しており、流行期があきらかであった。また、発熱の状況ではほとんどが38.0度以上であった。

発熱した時に医療機関を受診したかどうかでは

98%が受診していた。そのうち「インフルエンザ」の診断を受けたのは68%であった(図3)。さらに診断を受けたうち94%が検査(迅速診断)を行っていた。迅速診断による流行状況はA型が40%、B型が25%、検査では陰性であったが他の何らかの因子で「インフルエンザ」の診断を受けたのが16%存在した(図4)。

インフルエンザと診断された対象者のうち、133名(16%)に発熱以外の症状を認めた。最も多かったのは異常行動であり89名、気管支炎・肺炎が22名、痙攣11名、入院を要した園児が4名いた(図5)。

3) ワクチン接種群と非接種群の比較

インフルエンザ様疾患に対するワクチン接種群と非接種群の比較では、対象者全員では相対危険0.86、ワクチン有効率が19で有意であった($p<0.0001$)。年齢別では表1のように3歳、4歳で有意であった。一方、医療機関でインフルエンザと診断された群では全体で、相対危険0.96、有効率4で有意でなかった(表2)。

4) 抗インフルエンザ薬の服用状況(図6)

医療機関を受診診察し、抗インフルエンザ薬を服用したのは68%で、そのうちオセルタミビルが86%、ザナミビル12%であった。

D. 考察

今回の幼稚園児を対象とした調査では発熱を伴った感冒およびインフルエンザ様疾患に対してワクチン接種の効果を認めたが、医療機関でインフルエンザと診断された対象児では有意な結果を得られなかった。

我々は、久留米市内の全域で公立小学校(46校:17,588人)および中学校(17校:8,486人)の児童および生徒とその家族を対象にアンケート調査を行い、その結果を報告した。小中学校は義務教育であり、幼稚園児とは抽出条件が異なる。しかし、久留米市の出生数が年間約3000名であることを考えると、3、4、5歳は市内の同年齢児の約1/3をカバーしていることになる。したがって、図7、図8に前回の小中学生の結果とあわせて図示した。それを見ると、インフルエンザ様疾患では、ほぼ全年齢で効果は認められたが11歳以上でより効果は顕著であった。インフルエンザと診断された群では10歳以上で効果が明らかになっていた。

また、付加的なアンケート項目である発熱以外の特別な症状については、幼稚園児でも異常行動が認

められ、7割以上の園児が抗インフルエンザ薬を服用していることより、インフルエンザ罹患および服薬後は注意深い経過観察が必要な事を示している。

E. 結論

今回の地域(久留米市)幼稚園児を対象としたインフルエンザ様疾患に対するインフルエンザワクチン効果の統計学的検討では、ワクチンの有効性が示された。

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

- 1) Saikusa T, Katafuchi Y, Tanaka S, Ushijima K, Otsu Y, Tsumura N, Ito Y. Changes in antibody titers after vaccination against a new type influenza (A/H1N1 pdm) in children with renal disease being treated with oral immunosuppressive drugs. The 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, 2011.6.2-4
- 2) 七種朋子、片渕悠乃、田中征治、牛島高介、大津寧、津村直樹、伊藤雄平：免疫抑制剤内服小児における新型インフルエンザワクチン接種による抗体価の推移 第114回日本小児科学会学術集会 2011.8.12(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