

図 1. 対象年齢

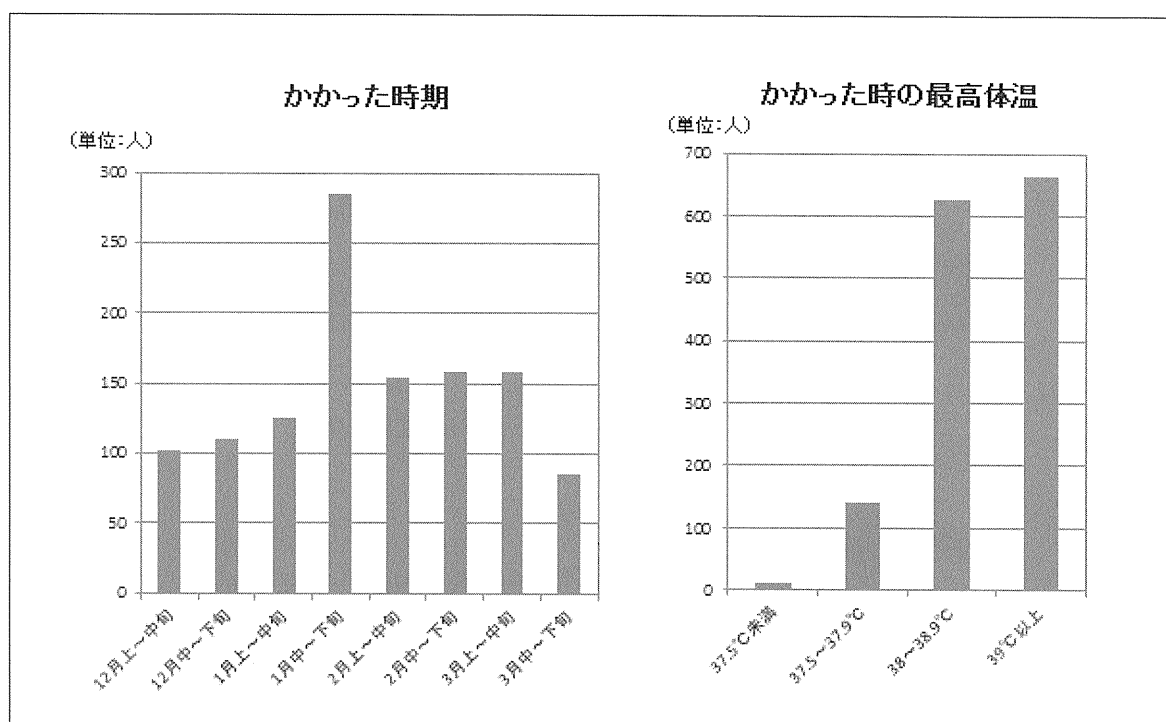


図 2. 罹患状況

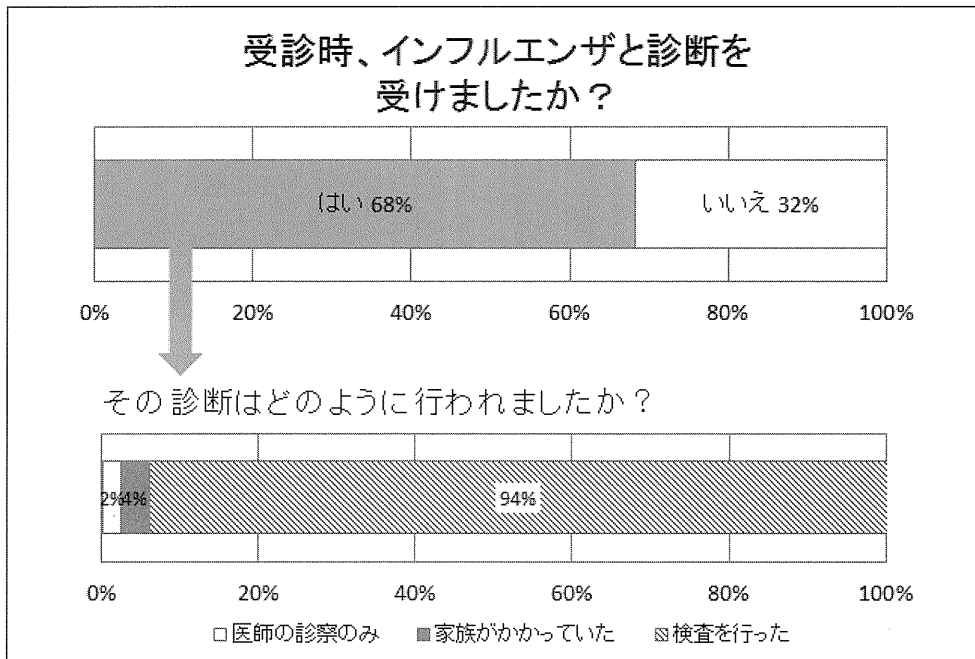


図 3

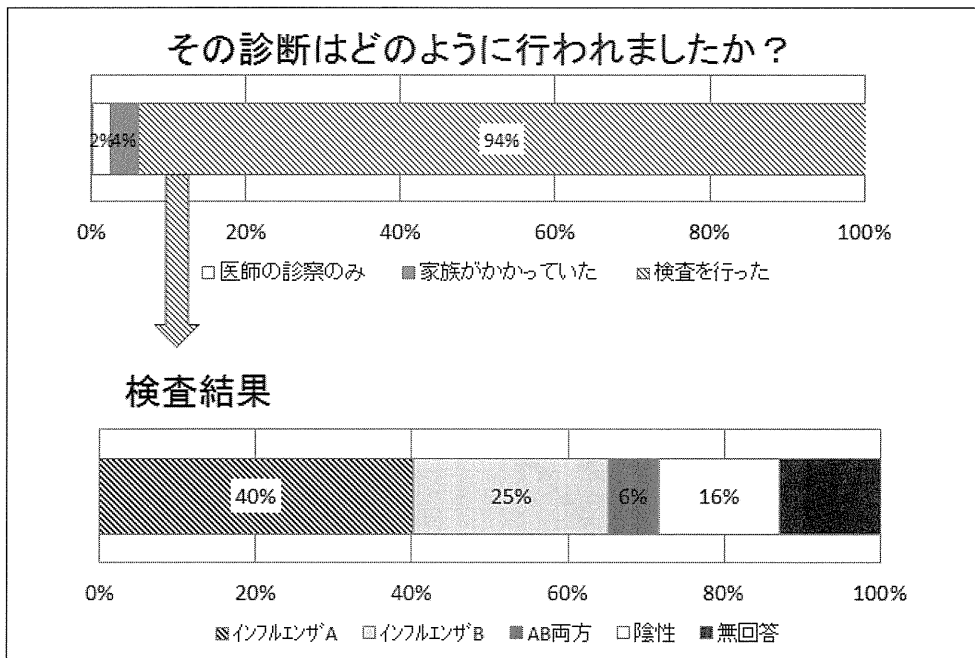


図 4

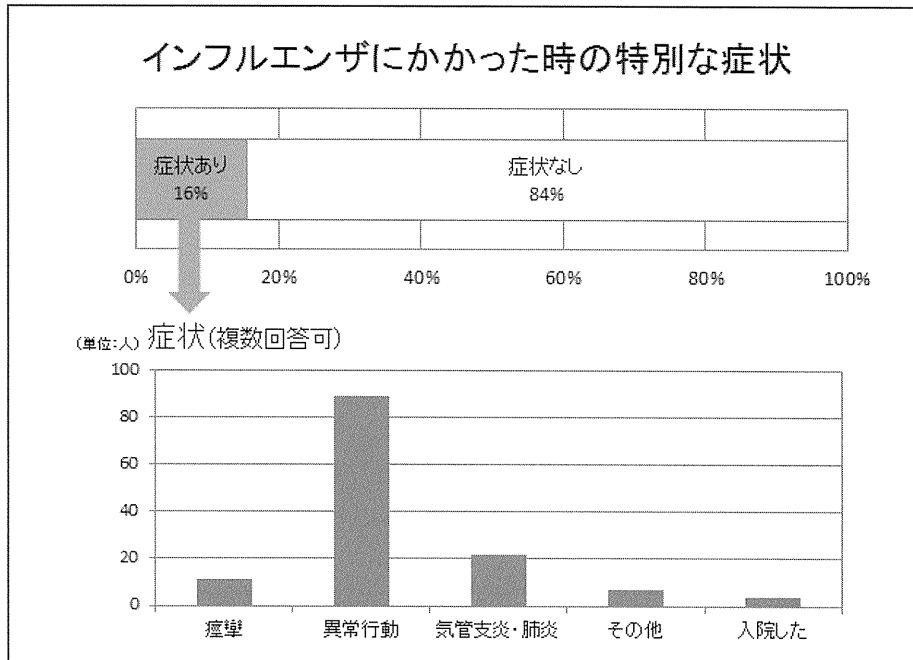


図 5

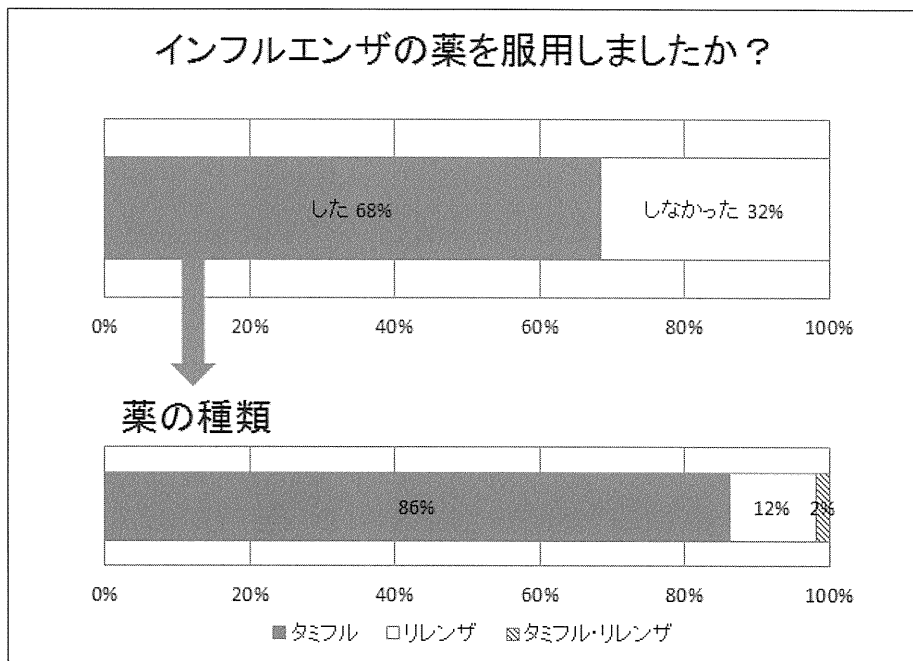


図 6

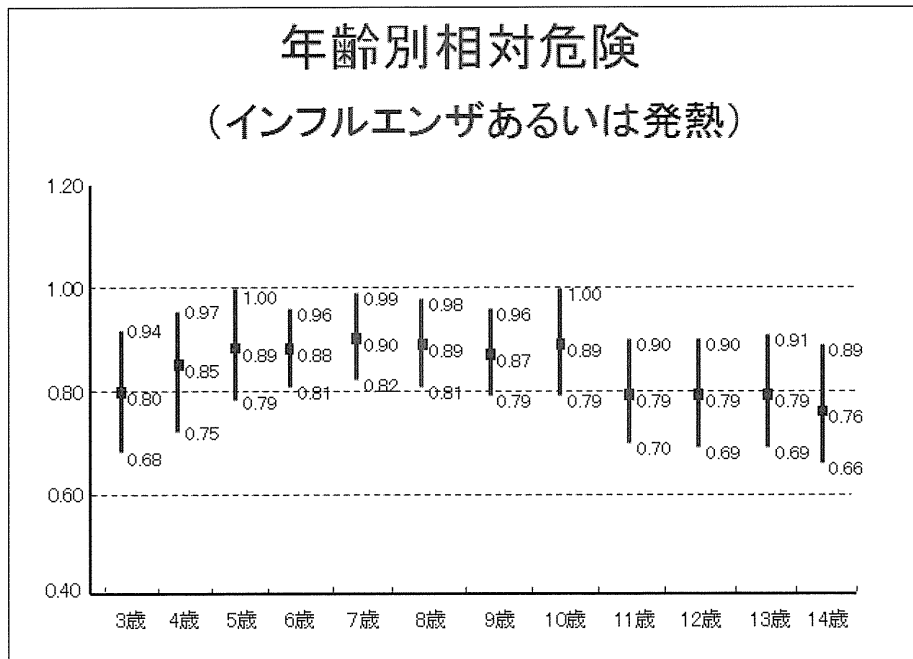


図 7

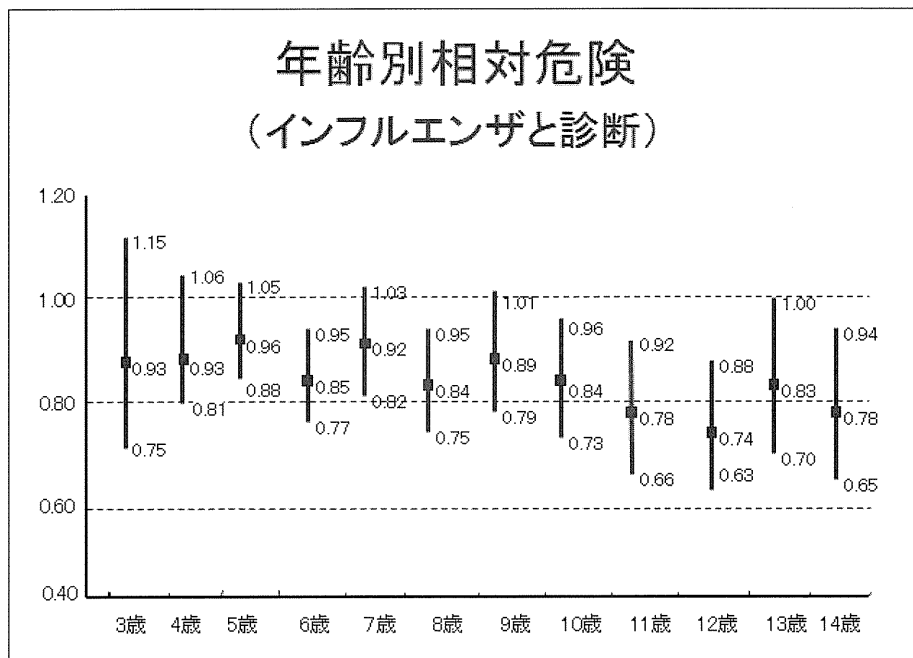


図 8

表 1 相対危険と有効率(インフルエンザ様)

	感染者数(総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P値
	接種群	非接種群			
全体	964(2002)	525(937)	0.86(0.80~0.92)	19(7~20)	<0.0001
2歳	21(47)	20(35)	0.78(0.51~1.20)	22(-20~49)	0.26
3歳	190(443)	117(217)	0.80(0.68~0.94)	20(6~32)	<0.01
4歳	320(659)	175(307)	0.85(0.75~0.97)	15(3~25)	<0.05
5歳	367(730)	184(325)	0.89(0.79~1.00)	11(0~21)	0.06
6歳	66(122)	29(53)	0.99(0.74~1.33)	1(-33~26)	0.94

表 2 相対危険と有効率(インフルエンザと診断)

	感染者数(総数)		相対危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P値
	接種群	非接種群			
全体	633(938)	356(508)	0.96(0.90~1.03)	4(-3~10)	0.31
2歳	14(20)	10(19)	1.33(0.80~2.22)	-33(-122~20)	0.27
3歳	98(187)	63(112)	0.93(0.75~1.15)	7(-15~25)	0.52
4歳	197(311)	116(170)	0.93(0.81~1.06)	7(-6~19)	0.28
5歳	279(355)	146(178)	0.96(0.88~1.05)	4(-5~12)	0.35
6歳	45(65)	21(29)	0.96(0.72~1.26)	4(-26~28)	0.76

重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性 (2010/11シーズン)

研究分担者：原 めぐみ（佐賀大学医学部社会医学講座予防医学分野）

共同研究者：前田 一洋（財団法人阪大微生物研究会サーベイランスセンター）

研究要旨

重症心身障害児・者(以下、重症者と略)は、季節性インフルエンザワクチン同様、H1N1pdmワクチン初回接種による免疫応答も、健常人より低く、2回目接種による追加免疫も得られなかった。免疫応答は接種前抗体に影響を受けるが、2シーズン目での接種前のH1N1に対する抗体の保有状況や、それにより免疫応答の改善がみられるか検討が必要である。我々は、代諾の得られた重症者103人(男性56人、女性47人、平均年齢42.0歳)、職員169人(男性59人、女性110人、平均年齢41.9歳)についてH1N1pdmを含む3価の不活化インフルエンザワクチン0.5mlを皮下接種し、接種前(S0)、接種後3週間後(S1)、シーズン終了後(S2)の血清を採取し凍結保存後、一括してHI抗体価を測定した。幾何平均抗体価(GMT)、上昇倍率(GMTR)、seroprotection rate(S0、S1 \geq 1:40の割合SPR)、seroconversion rate(S1/S0 \geq 4、またはS0<1:10かつS1 \geq 1:40の割合SCR)、接種後の副反応の出現割合について検討した。接種前のGMT、SPRは重症者、職員ともに前シーズンの値より高かった。接種後のGMTR、SPR、SCRは重症者で1.8、45(%)、16(%)、職員で2.0、66(%)、18(%)であり、いずれもEMEA基準、FDA基準を満たさなかった。重症者のSPRは職員に比べオッズ比0.41(95%CI:0.25-0.68)と有意に低かったが、SCRに有意差は認めなかった。両群とも接種前の抗体価が高いほど接種後のGMT、SPRは有意に高く、GMTR、SCRは有意に低かった。副反応は職員の方が多かったが、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。

A. 研究目的

重症心身障害児・者(以下、重症者)はインフルエンザによる重篤な合併症を起こしやすく、インフルエンザに対してハイリスクと考えられるが、障害自体や長期の投薬などの影響でワクチンによる免疫原性が十分でない可能性がある。重症者は健常成人と比較すると免疫原性が低下していること、2回接種しても追加免疫は得られないことが報告されている^{1,2)}。さらに、我々は、2009/10シーズンのH1N1pdmインフルエンザワクチンの接種でも同様に、重症者では免疫原性の低下しており、2回接種による追加免疫も得られなかったことを報告した³⁾。免疫応答は接種前抗体に影響を受けるが、2シーズン目での接種前のH1N1に対する抗体の保有状況や、それにより免疫応答の改善がみられるか検討が必要である。そこで、昨シーズンと同じ対象者についてインフル

エンザワクチン接種後のH1N1に対する免疫原性を中心に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2010/2011シーズンに、保護者あるいは身元引受人の方に郵送で説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の代諾を得たM病院に入所中の重症者、および説明文書を用いて研究目的、協力の諸条件を説明して、研究参加の同意の得られた職員について、H1N1pdmを含む3価の不活化インフルエンザワクチン(阪大微研)0.5mlを1回、それぞれ主治医が皮下接種した。接種前(S0)1回接種3週間後(S1)、およびシーズン終了後(S2)に採血し、採血後はできるだけ速やかに血清を分離し、-40℃以下にて調査施設で保存し、シーズン終了後にすべての

検体をまとめてHI抗体価測定を行った。調査期間中は、発熱他、インフルエンザ関連疾患の追跡調査を実施した。

2. 解析

HI抗体価が10未満の検査結果は5と置き換えて幾何平均抗体価(GMT)を算出し、S0に対するS1、の上昇倍率(GMTR)を求めWilcoxon Signed Rank Testにより比較した。さらに、S0、S1、S2において対象者の性、年齢階級、接種前抗体価、基礎疾患の有無ごとにもGMTを算出し、Wilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank testにより比較した。HI抗体価 $\geq 1:40$ の割合(seroprotection rate: SPR)、接種後のHI抗体価が接種前のHI抗体価の4倍以上の上昇を示した者、または接種前のHI抗体価 $< 1:10$ で接種後にHI抗体価 $\geq 1:40$ となった者の割合seroconversion rate(SCR)、接種後の副反応の出現割合について求め、同様に対象者の特性に関して χ^2 test、Fisher's exact test、Mantel-extension methodにて検討した。

(倫理的配慮)

本研究では、保健医療施設従事者については本人の同意を得るが、重症心身障害児・者本人からは有効な同意を得るのは難しいため、保護者(身元引受人)からの代諾が得られる場合のみを対象とした。本人の人権が損なわれることが無いよう特に注意を払い、採血時に協力を拒否する者は、対象から除くこととした。代諾が得られない場合や本人が拒否する場合も、本人が不利益になるようなことはないよう配慮した。個人名は一切公表せず、また抗体ほかの検査結果と調査票の記入内容の秘密が守られるように特に配慮した。血液試料は施錠されたフリーザーに、同意書・調査票は施錠されたキャビネットに保管した。個人識別情報(氏名、住所)は同意文書のみに記載し、血液保管容器、調査票および検査結果はすべてコード化した識別番号で取り扱うようにした。研究計画については、佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

重症者103人(男性56人、女性47人、平均年齢42.0歳)、職員169人(男性59人、女性110人、平均年齢41.9歳)のうち、ワクチン接種前後にインフルエンザ様症状を呈する者はいなかった。シーズン後(S2)の採血ができなかった者が重症者2人、職員6人いた。終了後(S2)

のHI価が接種後(S1)のHI価よりも4倍以上上昇していた重症者16人と健常者8人は感染が疑われた。そのため、これらの者を終了後(S3)の測定結果を使った解析からは除外した。

幾何平均抗体価を表1、2に示した。重症者は職員に比べてGMTはS0、S1、S2いずれも低く、GMTRも低かった。両群とも接種前の抗体価が高いほど接種後のGMTが有意に高かった。職員は女性の方がいずれの時期もGMTが有意に高かった。重症者の接種後のGMTは喘息のあるもので有意に低かった。

抗体保有状況について表3、4に示した。重症者のSPRは、S0で28%、S1で45%、S2で39%と、いずれも職員の43%、66%、64%よりも低かった。両群ともにS1のSPRは接種前の抗体価が高いほど高かった。職員は女性の方がいずれの時期もSPRが有意に高かった。重症者の接種後のSPRは喘息のあるもので有意に低かった。重症者のSPRは職員に比べオッズ比0.4(95%CI:0.25-0.68)と有意に低かった。

抗体陽転率を表5、6に示した。重症者、職員のSCRはそれぞれ16%、18%で差を認めなかった。両群ともに接種前抗体価が高いほど陽転率は低かった。また、職員では年齢が高いほど陽転率が低い傾向がみられた。重症者のSCRは職員に比べ有意な差は認めなかった(オッズ比0.82、95%CI:0.42-1.58)。

副反応は職員の方が多かったが、いずれの群においても接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった(表7, 8)。

D. 考察

我々は、2009インフルエンザシーズンに重症者はH1N1pdmインフルエンザワクチン接種後にHI価は有意に上昇するが、職員に比べワクチン接種後に防御レベルを有する者の割合は有意に低く、2回接種でも改善が認められず免疫原性が低下している事を報告した³⁾。今回、2シーズン目での接種前の抗体保有状況や、接種後の免疫応答に改善がみられるかを検討した。

H1N1pdmに対する接種前のSPRは重症者28(%)、職員43(%)で、ともに、2009/10シーズンの5(%)、9(%)よりも高かった。前シーズンのワクチン接種により得られた抗体が持続していた可能性が示唆された。H1N1pdmワクチン接種から1年後の抗体保持状況についての報告はほとんどなく、現在のところ、6か月から12歳の小児において実施されたアジュバント単

価ワクチンと全粒ワクチンの2回接種1年後の抗体保有状況が比較された報告⁴⁾と6か月から9歳の小児にアジュバント単価ワクチン1回接種した1年後の抗体保有状況について検討した報告⁵⁾があるのみである。前者によると2010/11シーズンの接種前にH1N1に対するHI価が32倍以上はアジュバント単価ワクチンで97.4%、全粒ワクチンで75.2%、後者によるとHI価40倍以上が46%と報告されている。これらの報告から、ワクチンの種類や接種回数が1年後の抗体保持状況に影響を及ぼす可能性が示唆される。単価不活化ワクチン接種後の抗体保持の状況に関し、成人や重症者での検討は報告がなく、本研究が初めてである。単価不活化ワクチン1回接種1年後の成人の抗体保有割合は、小児に対するアジュバントワクチン1回接種1年後と同程度であった。

接種前のH1N1抗体保有状況は2009/10シーズンより高かったにもかかわらず、両群ともに接種後の免疫応答はEMEA基準(SCR>40%、GMT上昇倍率>2.5、SPR>70%のいずれか1つ以上を満たす)、FDA基準(SCRの95%CI_{low}≥40%、SPRの95%CI_{low}≥70%)を満たさなかった。2シーズン目の免疫応答についての報告も先の小児での研究があるのみであるが、前シーズンにアジュバントワクチン、全粒ワクチンのいずれを2回接種していても、1年後の3価の不活化ワクチン接種によって接種後3週後のH1N1に対する中和抗体40以上の割合、HI価32倍以上の割合はともに100%であったと報告されている⁴⁾。本研究集団において、今シーズンの方が免疫原性が低かった理由は明らかではないが、一つとしては使用ワクチンが単価であるか3価であるかの違いが影響している可能性が考えられた。

接種後のGMTR、SPR、SCRは重症者で1.8、45(%)、16(%)、職員で2.0、66(%)、18(%)であり、重症者のSPRは職員に比べオッズ比0.4と有意に低かったが、SCRに有意差は認められなかった。両群とも接種前の抗体価が高いほど接種後のGMT、SPRは有意に高く、GMTR、SCRは有意に低かった。

重症者のワクチン接種後の免疫応答および、シーズン終了後の抗体保有に影響を及ぼす要因は、職員と同様、接種前の抗体価であった。接種前抗体価が高いほどGMTおよびSPRが高く、GMTR、SCRは低かった。

対象者の特性と免疫応答について検討したところ、重症者では喘息治療のある者で接種後のGMT、SPR

は有意に高かったが、GMTR、SCRに有意差はなかった。喘息の病態や治療との関連が示唆された。

2010/11シーズンは、重症者は職員に比べてSPRは有意に低かったものの、SCR、GMTRに有意差は認められなかった。このことは、前シーズンのワクチン接種による接種前抗体を保持する者ではブースター効果には差がなく、抗体保持しない者での免疫原性が重症者で低い可能性を示唆するものと考えられた。さらなる詳細な検討が必要である。

E. 結論

重症心身重症者施設においてH1N1pdmワクチン初回接種1年後の3価不活化ワクチン接種前のH1N1に対する抗体の保有状況および免疫原性について調査した。接種前のGMT、SPRは重症者、職員ともに前シーズンの初回接種前の値より高かった。両群ともにワクチン接種後の重篤な副反応、眼呼吸器症候群などは認められなかった。また、両群ともにH1N1に対する免疫原性はいずれもEMEA基準、FDA基準を満たさなかったが、その理由については明らかにできなかった。重症者は職員に比べて接種後の幾何平均抗体価、抗体保有率は有意に低かったが、上昇倍率、抗体陽転率に有意差は認めなかった。

参考文献

- 1) Otsuka T, Fujinaka H, Kamimura T, et al. Influenza vaccination in severely multiply handicapped persons/children. *Vaccine* 2006; 24(19): 4096-101.
- 2) Otsuka T, Fujinaka H, Katsuyama K, et al. Influenza vaccination for severely multiply handicapped persons/children in the 2005-2006 season. *Vaccine* 2007; 25(23): 4521-4.
- 3) Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, et al. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine* 2011; 29: 8323-29.
- 4) Walker WT, Whalley P, Andrews N, et al. H1N1 antibody persistence 1 year immunization with an adjuvanted or whole-virion pandemic vaccine and immunogenicity and reactogenicity of subsequent seasonal Influenza vaccine: a multicenter follow-on study. *Clinical Infectious disease* 2012; 54(5): 661-9.
- 5) Gilca V, Serres G, Hamelin ME, et al. Antibody persistence to 2010-2011 trivalent influenza vaccine

one year after a single dose of 2009 AS03-adjuvanted pandemic H1N1 vaccine in children. *Vaccine* 2011; 30: 35-41.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hara M, Hanaoka T, Mizushima T, et al. Diminished immunogenicity to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in subjects with severe motor and intellectual disability. *Vaccine* 2011; 29: 8323-29.

2. 学会発表

- 1) 原めぐみ、花岡知之、水島崇、本間純也、前田一洋、大藤さところ、田中恵太郎、廣田良夫. 重症心身障害児・者における新型インフルエンザワクチンの免疫原性と副反応. 第22回日本疫学会学術総会、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

表1. インフルエンザワクチンの免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障害者 2010/11

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン 後(S2) ^{2,3}	S1/S0 ²	
【全サンプル】	103	15	28	22	1.8	(P<0.0001)
【性別】						
男性	56	17	26	19	1.5	(P<0.0001)
女性	47	14	31	27	2.2	(P<0.0001)
		(P=0.6879)	(P=0.2405)	(P=0.2292)	(P=0.0068)	
【年齢(歳)】						
<30	23	14	33	24	2.3	(P<0.0001)
30-39	20	15	25	18	1.7	(P<0.0001)
40-49	22	15	25	21	1.7	(P<0.0001)
50+	38	17	28	26	1.7	(P<0.0001)
		(P=0.7223)	(P=0.8223)	(P=0.6314)	(P=0.1132)	
【接種前抗体価】						
<1:10	34	5	12	8	2.4	(P<0.0001)
1:10-1:20	40	14	26	20	1.8	(P<0.0001)
≥1:40	29	66	86	67	1.3	(P=0.0625)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】						
喘息 あり	13	11	15	23	1.5	(P=0.0002)
なし	90	16	31	31	1.9	(P<0.0001)
		(P=0.1158)	(P=0.0263)	(P=0.4623)	(P=0.1593)	

¹ カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test、
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

² ワクチン接種前、接種後4週間以内のインフルエンザ罹患者はいなかった

³ シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者16人、終了後血清のない者2人を除外

表2. インフルエンザワクチンのH1N1に対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 職員

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン 後(S2) ^{2,3}	S1/S0 ²	
【全サンプル】	169	21	41	36	2.0	(P<0.0001)
【性別】						
男性	59	17	35	28	2.1	(P<0.0001)
女性	110	24	45	41	1.9	(P<0.0001)
		(P=0.0319)	(P=0.0532)	(P=0.0317)	(P=0.4521)	
【年齢(歳)】						
<30	20	18	40	31	2.2	(P<0.0001)
30-39	60	22	45	38	2.0	(P<0.0001)
40-49	46	20	41	40	2.1	(P<0.0001)
50+	43	22	38	33	1.7	(P<0.0001)
		(P=0.8960)	(P=0.8640)	(P=0.7110)	(P=0.7797)	
【接種前抗体価】						
<1:10	38	5	19	13	3.7	(P<0.0001)
1:10-1:20	59	14	30	26	2.1	(P<0.0001)
≥1:40	72	61	82	75	1.4	(P<0.0001)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	

¹ カテゴリー内の比較にはWilcoxon signed-rank test、
カテゴリー間の比較にはWilcoxon rank sum testまたはKruskal-Wallis rank test

² 接種後採血のない4人は含まない。ワクチン接種前、接種後4週間以内のインフルエンザ罹患患者はいなかった

³ シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者8人、終了後血清のない者6人を除外した 155人で検討

表3. インフルエンザワクチンのH1N1に対する抗体保有率(HI価≥1:40) 重症心身障害者

変数	N	接種前		1回目接種後 ¹		シーズン後 ^{1,2}	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	N n (% : 95%CI)		
【全サンプル】		29 (28 : 20-38)	46 (45 : 35-55)	85 33 (39 : 28-50)			
【性別】							
男性	56	17 (30 : 19-44)	21 (38 : 25-51)	46 18 (39 : 25-55)			
女性	47	12 (26 : 14-40)	25 (53 : 38-68)	39 15 (38 : 23-55)			
		(P=0.5876)	(P=0.1106)	(P=0.9479)			
【年齢(歳)】							
<30	23	5 (22 : 7-44)	9 (39 : 20-61)	19 8 (42 : 20-66)			
30-39	20	4 (20 : 6-44)	7 (35 : 15-59)	17 4 (24 : 7-50)			
40-49	22	7 (32 : 14-55)	11 (50 : 28-72)	19 8 (42 : 20-66)			
50+	38	13 (34 : 20-51)	19 (50 : 33-37)	30 13 (43 : 25-63)			
		(Trend P=0.201)	(Trend P=0.0328)	(Trend P=0.6078)			
【接種前抗体価】							
<1:10	34	0 (0 : 0-10)	2 (6 : 14-20)	25 0 (0 : 0-14)			
1:10-1:20	40	0 (0 : 0-8)	17 (43 : 23-59)	32 9 (28 : 14-47)			
≥1:40	29	29 (100 : 12-100)	27 (93 : 77-99)	28 24 (86 : 67-96)			
		(Trend P<0.0001)	(Trend P<0.0001)	(Trend P<0.0001)			
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】							
喘息 あり	13	2 (15 : 2-45)	2 (15 : 2-45)	6 1 (17 : 0-64)			
なし	90	27 (30 : 21-41)	44 (48 : 38-60)	79 32 (41 : 30-52)			
		(P=0.3423)	(P=0.0345)	(P=0.3975)			

¹ インフルエンザ罹患患者はいなかった

² シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者16人、終了後血清のない者2人を除外

表4. 新型インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価 \geq 1:40) 職員

変数	N	接種前		1回目接種後 ¹		シーズン後 ^{1,2}	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	169	72 (43 : 35-50)	112 (66 : 59-73)	155	99 (64 : 56-71)		
【性別】							
男性	59	17 (29 : 18-42)	32 (54 : 41-67)	54	27 (46 : 36-64)		
女性	110	55 (50 : 40-60) (P=0.00779)	80 (73 : 63-81) (P=0.0154)	101	72 (65 : 61-80) (P=0.0086)		
【年齢(歳)】							
<30	20	7 (35 : 15-59)	13 (65 : 41-85)	18	9 (50 : 26-74)		
30-39	60	26 (43 : 31-57)	41 (68 : 55-80)	56	35 (63 : 38-75)		
40-49	46	20 (43 : 29-59)	32 (70 : 56-82)	41	29 (71 : 54-84)		
50+	43	19 (44 : 29-60) (Trend P=0.6049)	26 (60 : 44-75) (Trend P=0.5951)	40	26 (65 : 48-79) (Trend P=0.0041)		
【接種前抗体価】							
<1:10	38	0 (0 : 0-9)	10 (26 : 13-43)	31	6 (19 : 7-37)		
1:10-1:20	59	0 (0 : 0-6)	30 (51 : 37-64)	55	26 (47 : 34-61)		
\geq 1:40	72	72 (100 : 95-100) (Trend P<0.0001)	72 (100 : 95-) (Trend P<0.0001)	69	67 (97 : 10-100) (Trend P<0.0001)		

1 インフルエンザ罹患者はいなかった

2 シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者8人、終了後血清のない者6人を除外した 155人で検討
 χ^2 test、Matel-extension method

表5. 新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率
 (EMEA基準) 重症心身障害者

変数	N	1回目接種後	
		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)
【全サンプル】	103	16 (16 : 9-24)	
【性別】			
男性	56	6 (11 : 4-22)	
女性	47	10 (21 : 11-36) (P=0.8286)	
【年齢(歳)】			
<30	23	4 (17 : 5-39)	
30-39	20	3 (15 : 3-38)	
40-49	22	4 (18 : 5-40)	
50+	38	5 (13 : 4-28) (Trend P=0.7040)	
【接種前抗体価】			
<1:10	34	2 (6 : 1-20)	
1:10-1:20	40	11 (28 : 15-44)	
\geq 1:40	29	3 (10 : 2-23) (Trend P=0.025)	
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】			
喘息 あり	13	0 (0 : 0-25)	
なし	90	16 (18 : 11-23) (P=0.2116)	

表6. 新型インフルエンザワクチンの抗体陽転率
(EMA基準) 職員

変数	N	1回目接種後	
		n	(% : 95%CI)
【全サンプル】	169	31	(18 : 13-25)
【性別】			
男性	59	12	(20 : 11-33)
女性	110	19	(17 : 11-26)
		(P=0.6234)	
【年齢(歳)】			
<30	20	6	(30 : 12-54)
30-39	60	13	(22 : 12-34)
40-49	46	9	(20 : 9-34)
50+	43	3	(7 : 3-19)
		(Trend P=0.0201)	
【接種前抗体価】			
<1:10	38	10	(26 : 13-43)
1:10-1:20	59	13	(22 : 12-35)
≥1:40	72	8	(11 : 5-21)
		(Trend P=0.0367)	

接種前後のインフルエンザ罹患者はいなかった

表7. 新型インフルエンザワクチンの副反応 重症心身障害者

	1回目(N=103)	
	n	(%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	2	(2)
結膜充血	2	(2)
顔面腫脹	0	(0)
呼吸器症状*	0	(0)
咳嗽	0	(0)
喘鳴	0	(0)
胸部拘扼感	0	(0)
呼吸困難	0	(0)
嚥下困難	0	(0)
嘔声	0	(0)
咽頭痛	0	(0)
【全身反応】 ²	10	(10)
発熱**	10	(10)
全身倦怠感	0	(0)
筋肉・関節痛	0	(0)
頭痛	0	(0)
発疹	0	(0)
【局所反応】 ²	3	(3)
発赤	3	(3)
腫脹	0	(0)
硬結	0	(0)
掻痒	0	(0)
疼痛	0	(0)
【医療機関受診】 ²		
上記症状による医療機関受診	0	(0)

NA: not applicable

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

表8. インフルエンザワクチンの副反応 職員

	1回目(N=169)	
	n	(%)
【眼呼吸器症候群症状】 ¹	10	(6)
結膜充血	3	(2)
顔面腫脹	1	(1)
呼吸器症状	7	(4)
咳嗽	2	(1)
喘鳴	1	(1)
胸部拘扼感	0	(0)
呼吸困難	1	(1)
嚥下困難	1	(1)
嘔声	0	(0)
咽頭痛	8	(5)
【全身反応】 ²	45	(27)
発熱**	2	(1)
全身倦怠感	24	(14)
筋肉・関節痛	14	(8)
頭痛	17	(10)
発疹	7	(4)
【局所反応】 ²	115	(68)
発赤	80	(47)
腫脹	71	(42)
硬結	49	(29)
掻痒	29	(17)
疼痛	39	(23)
【医療機関受診】 ²		
上記症状による医療機関受診	0	(0)

NA: not applicable

1 接種後24時間以内

2 接種後48時間以内

2010/11シーズンの土浦市4小学校における インフルエンザワクチン有効率の迅速検査結果による検討

研究協力者：山口 真也（国立病院機構霞ヶ浦医療センター小児周産期診療部長）

研究要旨

2006/07シーズンから行っている土浦市の4つの公立小学校における、保護者による自記式アンケートを用いたインフルエンザの流行疫学調査及びワクチン有効性解析を、2010/11シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2524）。今シーズンのワクチン接種歴に加え他のリスクファクターを聴取し、ロジスティック回帰分析によりワクチンのインフルエンザ発症に対する調整オッズ比を算出した。4校全体の同シーズンのインフルエンザ罹患率は、A型が9.2%、B型が8.9%であった。A型及びB型インフルエンザそれぞれについてワクチン有効率を検討したところ、A型について33%（95%CI: -1~55%）、B型について14%（95%CI: -32~45%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.86倍、B型発症のリスクは0.82倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。昨年度新型インフルエンザワクチン接種歴のある児童は、今年度のA型罹患のリスクが1.71倍となり有意な結果であったが、B型発症に対してはこのような関連は認められなかった。インフルエンザに罹患した群の中で、A型ではワクチン接種者と非接種者の間で有熱期間に有意な差を認めなかったが、B型では、ワクチン接種の方が有意に短い有熱期間であった。本調査法は、教育機関の協力を得ることによって、低コストでありながら信頼性の高いインフルエンザワクチン有効率算出を可能にした優れた研究デザインである。

A. 研究目的

インフルエンザは近年最も大きな注目を浴びているウイルス感染症である。迅速抗原検査による早期診断、タミフル・リレンザ・イナビル等の抗ウイルス薬の導入、老人の超過死亡、幼児のインフルエンザ脳症、タミフルと関連性が疑われた異常行動、H5N1鳥高病原性インフルエンザの散発的流行、2009年の新型インフルエンザパンデミックなど、インフルエンザについては話題に事欠かない。

世界的にはインフルエンザ対策の根幹は抗インフルエンザ薬ではなく、ワクチン接種であるとされているが、日常臨床の現場ではワクチン接種にも関わらずインフルエンザに罹患する患児を多く認めるため、インフルエンザワクチンの有効性に疑問を持つ臨床家が多く存在する。しかし、病院・診療所に来るインフルエンザ患者の多くがワクチンを接種していたからといって、ワクチンが無効であるとは言えない。ワクチンを接種してインフルエンザに罹患しなかった大多数の人は病院に来ないからである。したがって、ワクチン

の有効性を検討するには、ワクチン接種歴とインフルエンザ罹患歴を、均一な暴露が想定される一定規模の集団から聴取し比較する必要がある。そのため我々は、平成16年度に土浦市立大岩田小学校、17年度に同校及び土浦市立第二小学校、18・19・20年度はさらに土浦市立土浦小学校および都和小学校を加えた4校において、全校児童の保護者に対するアンケート調査を行い、平成18年度の調査ではインフルエンザA型に対するワクチンの有効率は53%、平成19年度はA型に対して68%、20年度はA型に対して40%という統計学的に有意な結果を得た。21年度は新型インフルエンザの流行に新型ワクチンの供給が間に合わなかったため記述統計調査のみ行ったが、22年度（2010/11シーズン）はワクチンの供給が例年通りであったため、以前と同様の調査を行うことが可能であった。インフルエンザの流行株は毎年変異し、流行の程度も毎年異なるため、同様の調査を継続して行うことは重要である。そのため、同じ小学校4校を対象として、同様の調査を22年度も繰り返して施行した。

B. 研究方法

土浦市立大岩田小学校・第二小学校・土浦小学校・都和小学校の協力のもと、各校の平成22年度1年生から6年生の保護者に対しアンケートによる基礎調査を行った。アンケート(調査票A)は平成21年1月上旬に配布し、2週間後に回収した。基礎調査では年齢、性別、兄弟姉妹数、基礎疾患の有無、昨年度インフルエンザワクチン(新型および季節性)接種回数・昨年度インフルエンザ罹患歴、今年度インフルエンザワクチン接種回数、平成22年10月から12月までのインフルエンザ罹患歴について情報収集した。平成21年1月から3月のインフルエンザ罹患患者については、学校にインフルエンザ罹患を届け出る欠席報告書と一緒に、別のアンケート(調査票B)を保護者に記入してもらい回収した。この調査票Bでは、発熱時期、インフルエンザの型、タミフル、リレンザ処方の有無について情報収集した。ワクチン接種回数が1回だけの児童はワクチン接種群に入れて検討した。アウトカムは迅速検査陽性インフルエンザであるため、A香港あるいはAソ連の分類は行わなかった。得られた結果はSTATA version 9を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

アンケートは学年・クラス・出席番号・生年月日により個人識別を行い、無記名とした。本調査は、土浦市医師会理事会、土浦市教育委員会、及び参加各校の許可を得て行われた。

C. 研究結果

1. 対象

土浦市の4小学校(第二小・大岩田小・土浦小・都和小)の平成22年度1年生から6年生までの児童に基礎調査用アンケートAを配布し回収した。対象(平成22年9月1日時点)は合計で2524人、回答は2415名からあり、回収率は全体で95.7%、学校別回収率はそれぞれ98.4%、101.5%、93.8%、88.6%であった。土浦小の5年3組と都和小の5年2組は、クラス全体で質問票Aの提出がなされなかったため、調査から除外された。各校の学年別人数構成を表1に示す。4校全体で男女比は49.5:50.5であった。

2. ワクチン接種

平成22年10月1日から12月31日までに1回以上インフルエンザワクチンを接種したと回答したのは全体で1472名(平均接種率61.4%。参考: 20年度は57.9%、

19年度は55.6%、18年度は44.8%)であった。各校毎のワクチン接種回数の分布を表2に示す。1回以上のワクチン接種率は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順に、63.4%、59.9%、61.8%、60.3%であった。ワクチン接種1回の児童は、接種群に入れて解析した。

各校の学年毎ワクチン接種回数の分布を表3に示す。接種率は学年が上がるにつれて低下する傾向があり、トレンド解析で有意であった($P=0.000$)。4校全体で低学年(1-3年生)と高学年(4-6年生)の間の接種率の差について比較したところ、低学年は67.1%、高学年は55.8%と有意差を認めた($\text{Chi-square } 32.1, P=0.000$)。

3. インフルエンザ罹患

各校に報告されたインフルエンザによる出席停止の総数(A及びB型の計)は、第二小・大岩田小・土浦小・都和小の順にそれぞれ、79名・93名・201名・24名であった。質問票Bの回収数はそれぞれ、82枚(103.8%)・110枚(118.3%)・190枚(94.5%)・80枚(333.3%)であった。出席番号記載の不備や、質問票Aの欠如などにより質問票AとBの照合ができなかった事例が第二小で3名、土浦小で13名、都和小で5名存在した。各校毎の学年別インフルエンザ罹患数を表4に示す。4校全体でA型に罹患したのは219名(罹患率9.2%)、B型罹患者は212名(罹患率8.9%)であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは11名であった。発熱時に医療機関を受診しインフルエンザと診断されたが迅速検査を行わなかったため型が不明の者(臨床診断Flu)は4校全体で18名であった。以後の解析はこの18名を分子・分母から除いて行った。

4校全体での低学年と高学年の型別インフルエンザ罹患率を表5に示す。A型・B型とも、低学年のほうが有意に高い罹患率を認めた(A型: $\text{chi-square } 21.4, P=0.000$ 、B型: $\text{chi-square } 7.62, P=0.006$)。

4. 流行曲線

A型インフルエンザは、土浦小と都和小各校は年末に小さな流行のピークを認めた(図1)。大岩田小では第4~5週に大きな流行があり、第二小は一番遅く、第8週に小さな流行のピークを認めた。一方、B型インフルエンザは1月末まで各校とも発生を見なかったが、第5週をピークとして土浦小で大きな流行があり、その後都和小と第二小で小さな流行を認めた(図2)。大岩田小では、B型はほとんど発生を認めなかった。本調査は第12週の3学期終業式をもって終了とした。

5. ワクチン接種群と非接種群の比較

ワクチン接種群と非接種群の特性比較を表6に示す。接種群は有意に年齢(学年)が低く、兄弟数が少なく、また昨年度ワクチン接種歴(季節性、新型とも)が高かった。また、昨年度B型罹患者は、接種群に有意に多かった。

6. ワクチン有効率

4校全体のワクチン接種回数ごとインフルエンザ型別罹患率を表7に示す。ワクチン非接種者のA型罹患率は10.4%であったのに対し、1回接種者の罹患率は8.0%、2回接種者は8.5%であった。同様に、非接種者のB型罹患率は9.4%であったのに対し、1回接種者は9.3%、2回接種者は8.5%であった。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表8)。多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.67で、統計学的有意に達しなかった。ワクチン有効率は33%(95%CI: -1~55%)と計算された。B型発症に対しても、多変量解析ではオッズ比0.86となり、有効率14%(95%CI: -32~45%)と、有意な結果ではなかった。

7. 各リスク因子のオッズ比

各リスク因子の多変量解析におけるオッズ比を表9に示す。学年(年齢)が1増える毎にA型発症のリスクは0.86倍、B型発症のリスクは0.82倍となり、ともに統計学的有意な結果となった。昨年度新型ワクチン接種歴のある児童は、今年度のA型罹患のリスクが1.71倍となり、有意な結果であった。B型発症に対してはこのような関連は認められなかった。前年度のA型罹患・B型罹患と今年度の各型発症には陰性の相関が認められたが、統計学的有意ではなかった。

8. 発熱期間

型別の発熱期間の分布を図3・図4に示す。発熱期間の平均はA型で2.4日(標準偏差1.3日)、B型で2.8日(標準偏差1.5日)であった。

9. 抗インフルエンザ薬

A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方割合を表10に示す。今年度は、調査票Bの質問項目に入っていなかったが、その他としてイナビルを処方されたと回答した例が、A型で25.1%、B型で

33.3%存在した。A型・B型それぞれに対する抗インフルエンザ薬の処方による平均発熱日数の比較を表11に示す。タミフル群、リレンザ群、イナビル群、処方なし群の発熱期間の差はA型、B型ともoneway ANOVA解析で有意ではなかった(A型: P=0.4638、B型: P=0.3749)。

10. ワクチン接種による有熱期間の差

ワクチン接種の有無による発熱期間を表12に示す。A型では発熱期間に有意差を認めなかったが、B型ではワクチン接種群の方が有意に発熱期間が短かった(A型: P=0.799、B型: P=0.019)。

D. 考察

平成21年度は新型インフルエンザの流行とワクチン供給の遅れにより、本調査では新型ワクチンの有効率推定を行うことができなかった。しかし22年度は例年通りのスケジュールでワクチンが供給されたため、以前の研究デザインをそのまま用いることが再び可能となった。そのため、平成20年度までと同じ対象校で、同じ質問票を用いて今年度も調査を行うことができた。

本調査の対象校におけるインフルエンザワクチンの接種率は毎年上昇を続けており、4校平均の接種率は、平成18年度に44.8%、19年度に55.6%、20年度に57.9%、今年度に61.4%であった。この傾向は、本調査が保護者のインフルエンザに対する意識の高まりをまねいたことによる可能性があり、本調査の結果の一般化には注意する必要があると思われる。

過去の本調査の結果との一貫性に関しては、これまでも低学年児童の接種率が高学年児童より有意に高い傾向は毎年認められており、今年も同様の結果であった。またワクチン接種群と非接種群の特性比較において、兄弟数が少ない方が接種率が高く、今年度接種群は前年度のワクチン接種率も高い傾向が認められたが、これも過去の結果と同様であった。このように、毎年同じ結果が安定して得られているということは、本調査の結果の信頼性を示唆するものと思われる。

22年度ワクチンには、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(ビクトリア系統)が含まれていた¹⁾。一方、感染症情報センターによると、全国の2010年第36週から2011年第19週までのインフルエンザウイルス分

離株は、当初AH3の報告数がAH1pdmを上回っていたが、第49週以降、AH1pdmが急激に増加し、第3週にピークを迎え、また急激に減少した。そして第7週以降は再びAH3の報告数がAH1pdmを上回った。AH3は流行期全体を通してピークを認めない、だからと平坦な流行曲線となった。また、B型は第3週以降増え始め、第12週以降はB型の報告数がA型の報告数を上回った²⁾。

本研究では、市販の迅速検査キットの結果を用いているためにAH1pdmとAH3の鑑別はできないが、上記の全国の流行パターンを当てはめると、第49週から52週に都和小と土浦小で認められたA型流行の小さなピークはAH3、その後第5週から8週までに認められた大きなピークがAH1pdmによるものであった可能性が考えられる。また、B型は各校とも第4週以降から流行が始まったが、これも感染症情報センターの分離株全国データとほぼ同様の結果であった。

今回の調査では、2つの小学校で、1つずつのクラスが質問票Aを配布・回収しなかったため、回収率が95.7%と過去最低になった。そのため、それらのクラスで後日回収された質問票Bが基礎データと照合できず、18名分の質問票Bが無効となった。これらのmissing dataによるバイアスが生じた可能性はあるが、この18枚は回収された質問票B全体の4%を占めるのみであり、また質問票A(分母)とB(分子)と両方が調査から除外されているため、結果に大きな影響はなかったのではないと思われる。

今回の調査では、インフルエンザワクチンの有効率は、A型に対して33%(-1~55%)、B型に対して14%(-32~45%)という有意ではない結果となった。過去の結果は、平成18年度がA型43%(6~65%)、B型4%(-37~34%)、平成19年度がA型68%(53~79%)、平成20年度がA型40%(8~61%)、B型-38%(-99~5%)であったので、AもBも有意でなかったのは、今回が初めてということになった。この原因として考えられるのは、今年度の調査期間中に東日本大震災が発生したことにより、学校当局が混乱し、質問票Bの回収が完全ではなくなった可能性が考えられる。学校当局に記録された出席停止の数と質問票Bの回収数の間に大きな差があり、一つの小学校では出席停止の数の約3倍の質問票Bが回収されているのは、そのような混乱のためであったのかもしれない。したがって、結果に希釈効果によるバイアスがかかって、有意な有効率とならなかった可能性が考えられる。

ワクチン株と流行株の抗原性のずれに関しては、感染症情報センターによると、2010/11シーズンはAH3、AH1pdm、Bの3種類とも、ワクチン株と流行株の抗原性が類似していたとのことであったので、今回の低いワクチン有効率の原因とは考えにくいと思われる³⁾。

これまでの調査でも、多変量解析において、前年度のワクチン接種が今年度のA型発症に対して有意に正の相関を持つ(平成18年度: OR=1.42、19年度: OR=1.50、20年度: OR=2.09)という結果が得られていたが、今回の結果でも、前年度の新型インフルエンザワクチン接種が今年度のA型発症と正の相関(OR=1.71)を有意に認めた(表9)。この相関が何を意味するのかわからないが、抗原原罪説(Original Antigenic Sin Theory)も可能性の一つとして考慮されるべきであろう。

本研究はこれまで計4年間にわたり、同じ4つの小学校においてインフルエンザについてのアンケート調査によるワクチン有効率推定を行ってきた。インフルエンザウイルスは毎年抗原性が変異するため、ワクチンの有効率は毎年変動する。したがって、毎年同じ調査を繰り返して有効率をモニターすることは、ワクチン行政にとって重要である。この調査は、低コストで大規模な前向きコホート調査を行うことができるものであり、毎年ほぼ安定した結果が得られることがわかってきた。今後は共同研究者を募り、同じ調査を他の地域でも行っていきたい。

E. 結論

我々の調査方法は、大規模な前方視的コホート研究であり、しかも迅速検査や診療にかかる費用は通常通りの患者負担であるため、低コストで実施可能である点が優れている。このような調査の実現には、参加教育機関及び市教育委員会の全面的な協力が不可欠であり、関係諸機関との連絡調整が重要な要素となっている。この点をよく踏まえれば、今後も各地域で同様な方法によりワクチン有効率研究が効率的に行えるものと思われる。

参考文献

- 1) <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/31/367/dj3675.html>
- 2) <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/prompt/graph/sinin1-1.gif>
- 3) <http://idsc.nih.gov/jp/iasr/32/381/dj3811.html>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(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 各校学年別人数構成

学校名	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
第二小	99	112	94	96	117	102	620
大岩田小	104	102	100	128	81	106	621
土浦小	122	108	137	129	67	128	691
都和小	84	79	86	92	57	85	483
合計	409	401	417	445	322	421	2,415

表2 各校毎ワクチン接種回数*

学校名	接種回数			合計
	0	1	2	
第二小	224	62	326	612
%	36.6	10.1	53.3	100.0
大岩田小	248	53	317	618
%	40.1	8.6	51.3	100.0
土浦小	263	81	346	690
%	38.1	11.7	50.1	100.0
都和小	189	32	255	476
%	39.7	6.7	53.6	100.0
合計	924	228	1,244	2,396
%	38.6	9.5	51.9	100.0

ワクチン接種歴不明の19名を除く

表3 学年別ワクチン接種回数

接種回数	学年						合計
	1	2	3	4	5	6	
0	127	129	145	184	135	204	924
%	31.4	32.4	35.0	41.5	42.2	49.0	38.6
1	34	44	46	27	31	46	228
%	8.4	11.1	11.1	6.1	9.7	11.1	9.5
2	244	225	223	232	154	166	1,244
%	60.3	56.5	53.9	52.4	48.1	39.9	51.9
合計	405	398	414	443	320	416	2,396
%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

ワクチン接種歴不明の19名を除く

表4 各校別インフルエンザ罹患状況

	第二小	大岩田小	土浦小	都和小	合計
総インフルエンザ					
迅速検査陽性Flu					
A型1回	39(6.4)	104(16.8)	39(5.7)	26(5.4)	208(8.7)
B型1回	35(5.7)	2(0.3)	121(17.7)	43(9.0)	201(8.4)
A型・B型各1回	0(0.0)	0(0.0)	8(1.2)	3(0.6)	11(0.5)
非感染	539(87.9)	513(82.9)	517(75.5)	408(85.0)	1977(82.5)
合計	613(100)	619(100)	685(100)	480(100)	2397(100)

()内は列パーセント

迅速検査を受けなかったか、結果を忘れた18名を除く

表5 学年別インフルエンザ罹患率

罹患率	低学年 (n=1219)	高学年 (n=1178)
A型	11.8%	6.4%
B型	10.4%	7.2%

表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=915)	接種群# (n=1463)	P-value
学年			
1-2	253 (27.7)	543 (37.1)	
3-4	326 (35.6)	526 (36.0)	
5-6	336 (36.7)	394 (26.9)	<0.001
性別* 男子	466 (51.0)	709 (48.5)	0.227
兄弟数\$ (mean, SD)	2.33 (0.99)	2.16 (0.74)	<0.001
基礎疾患!	97 (10.8)	170 (11.8)	0.482
昨年度季節性ワクチン接種+	121 (13.4)	1089 (77.1)	<0.001
昨年度新型ワクチン接種&	91 (10.0)	669 (48.3)	<0.001
昨年度A型罹患¥	271 (33.8)	422 (35.0)	0.315
昨年度B型罹患¥	22 (2.7)	55 (4.7)	0.038

()内は列パーセントを示す

兄弟数の比較はMann-Whitney U test、他はPearsonカイ2乗検定による

以下の不明者を除く

ワクチン接種歴不明 19名

* 性別不明 3名

\$ 兄弟数不明 3名

! 基礎疾患不明 37名

+ 昨年度季節性ワクチン接種歴不明 66名

& 昨年度季節性ワクチン接種歴不明 87名

¥昨年度罹患歴不明 373名