

表7 ワクチン接種回数毎、インフルエンザ罹患率

| | ワクチン接種回数 | | | 合計 (n=2378) |
|------|--------------|--------------|---------------|----------------|
| | 0 (n=915) | 1 (n=226) | 2 (n=1237) | |
| A型罹患 | 95 (10.4) | 18 (8.0) | 105 (8.5) | 218 (9.2) |
| B型罹患 | 86 (9.4) | 21 (9.3) | 105 (8.5) | 212 (8.9) |

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明19名と臨床診断Flu 18名を除く

表8 型別インフルエンザ発症に対するワクチン接種のオッズ比

| | 単変量解析 | | | 多変量解析 | | |
|-------|-------|-----------|---------|-------|-----------|---------|
| | OR | 95%CI | P-value | OR | 95%CI | P-value |
| A型Flu | 0.79 | 0.59-1.06 | 0.104 | 0.67 | 0.45-1.01 | 0.055 |
| B型Flu | 0.91 | 0.68-1.23 | 0.513 | 0.86 | 0.55-1.32 | 0.483 |

表9 各リスク因子の型ごとインフルエンザ発症に対するオッズ比

| リスク因子 | A型Flu | | | B型Flu | | |
|--------------|-------|-----------|---------|-------|-----------|---------|
| | OR | 95%CI | P-value | OR | 95%CI | P-value |
| 学年 | 0.86 | 0.78-0.94 | 0.001 | 0.82 | 0.75-0.91 | 0.000 |
| 性別 (ref=女子) | 0.81 | 0.60-1.10 | 0.174 | 0.78 | 0.57-1.08 | 0.142 |
| 兄弟数 | 0.90 | 0.75-1.08 | 0.250 | 0.88 | 0.72-1.07 | 0.210 |
| 基礎疾患 | 0.97 | 0.62-1.51 | 0.879 | 0.99 | 0.60-1.63 | 0.955 |
| 昨年度季節性ワクチン接種 | 0.99 | 0.67-1.47 | 0.969 | 1.14 | 0.75-1.75 | 0.531 |
| 昨年度新型ワクチン接種 | 1.71 | 1.18-2.47 | 0.004 | 0.80 | 0.54-1.19 | 0.270 |
| 昨年度A型罹患 | 0.74 | 0.53-1.04 | 0.081 | | | |
| 昨年度B型罹患 | | | | 0.30 | 0.07-1.23 | 0.094 |
| 本年度ワクチン接種 | 0.67 | 0.45-1.01 | 0.055 | 0.86 | 0.55-1.32 | 0.483 |

表10 型別抗インフルエンザ薬処方状況

| | A型 | | B型 | |
|------|-----|-------|-----|-------|
| | n | % | n | % |
| タミフル | 74 | 33.8 | 52 | 24.6 |
| リレンザ | 70 | 32.0 | 71 | 33.6 |
| イナビル | 55 | 25.1 | 74 | 35.1 |
| なし | 18 | 8.2 | 13 | 6.2 |
| 不明 | 2 | 0.9 | 1 | 0.5 |
| 合計 | 219 | 100.0 | 211 | 100.0 |

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱日数の差

| | A型発熱期間 | | | B型発熱期間 | | |
|------|--------|------|------|--------|------|------|
| | n | 平均 | 標準偏差 | n | 平均 | 標準偏差 |
| タミフル | 74 | 2.04 | 1.27 | 52 | 2.56 | 1.46 |
| リレンザ | 70 | 2.40 | 1.52 | 71 | 2.46 | 1.50 |
| イナビル | 55 | 1.88 | 1.04 | 74 | 2.65 | 1.58 |
| なし | 18 | 2.04 | 1.24 | 13 | 3.44 | 1.94 |

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱日数

| | A型 | | | B型 | | |
|----------|-----|------|------|-----|------|------|
| | n | 平均 | 標準偏差 | n | 平均 | 標準偏差 |
| ワクチン接種群 | 123 | 2.04 | 1.35 | 126 | 2.38 | 1.50 |
| ワクチン非接種群 | 95 | 2.04 | 1.24 | 86 | 3.04 | 1.59 |

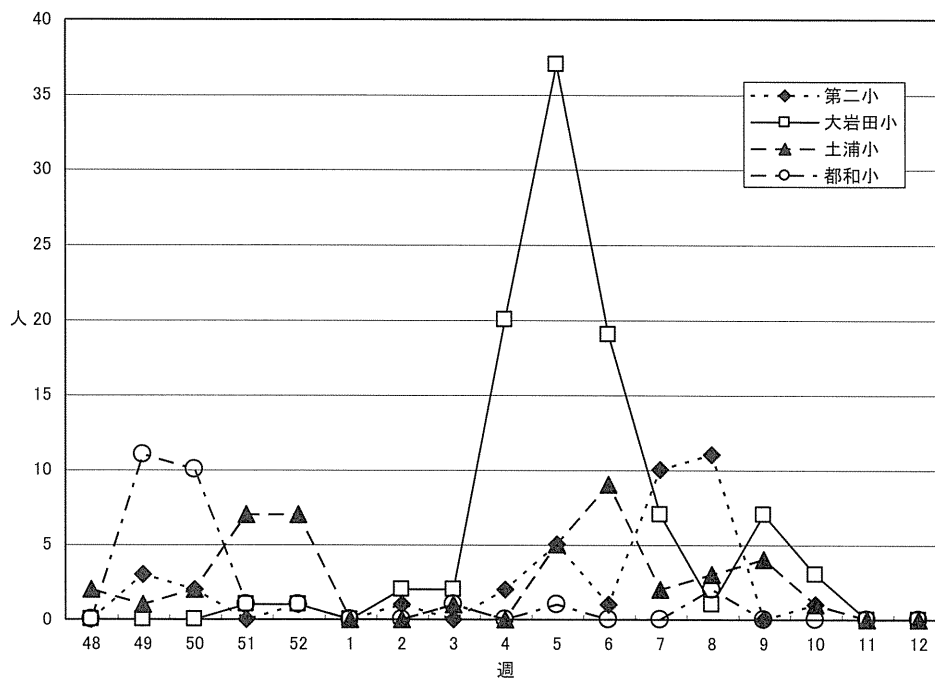


図 1 学校別インフルエンザ A 流行曲線

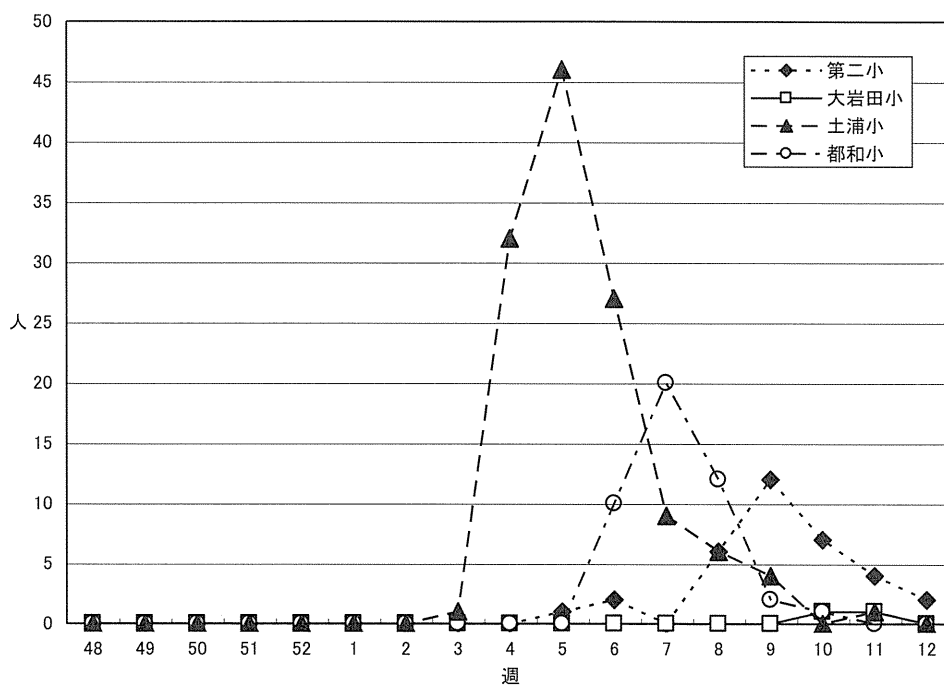


図 2 学校別インフルエンザ B 流行曲線

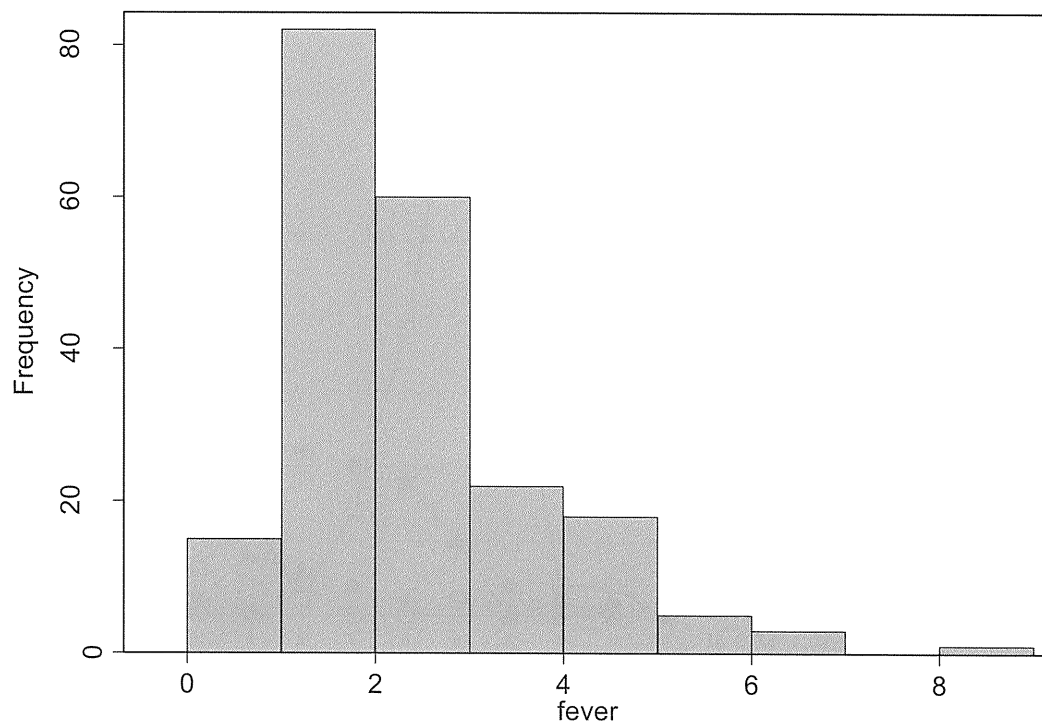


図3 A型インフルエンザ発熱期間の分布

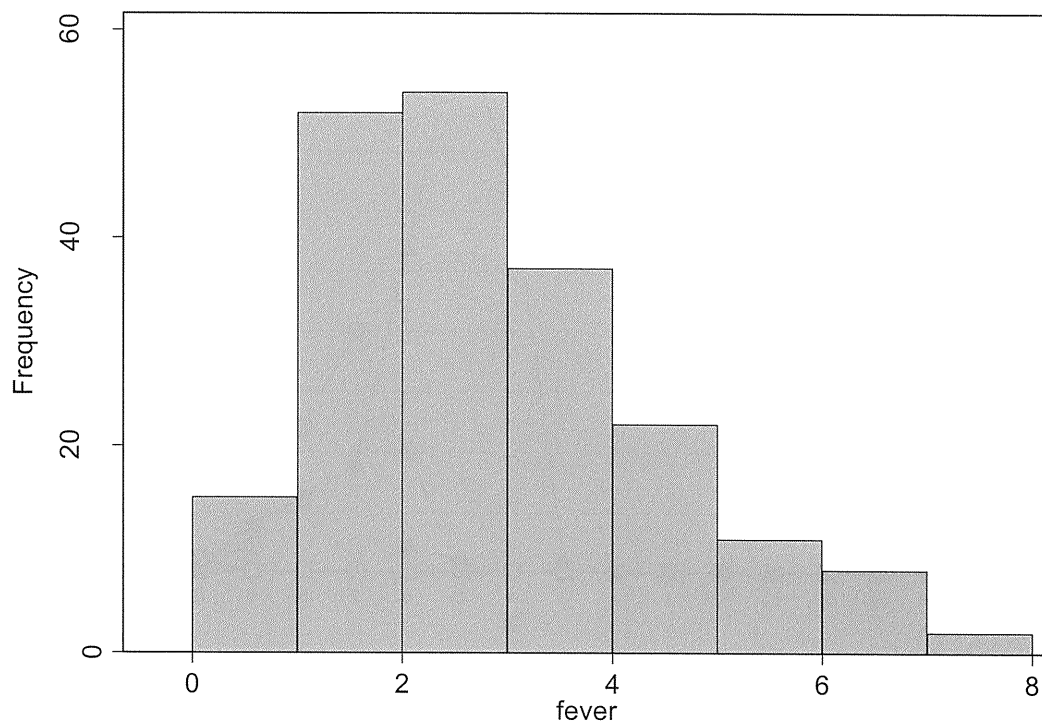


図4 B型インフルエンザ発熱期間の分布

2010-2011年流行期の医療従事者における インフルエンザワクチンの効果についての検討

研究協力者：池松 秀之（九州大学先端医療イノベーションセンター臨床試験部門）
研究協力者：近藤 浩子（原土井病院内科）
研究協力者：鍋島 篤子（原土井病院内科）

研究要旨

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。インフルエンザワクチンの効果の指標として抗体価が利用されるが我々は継続的に病院職員においてワクチン接種前後の抗体価の検討を行っている。2010-2011年流行期に従来と同様の検討を行った。福岡県福岡市の原土井病院の職員を対象として2010-2011年流行期においてインフルエンザワクチンによる抗体価の上昇について前向きコホート研究を行なった。病院職員で接種前後のペア血清が得られたのは189名であった。年齢は21才より75才で、平均年齢は37.5才であり、男性40名、女性149名であった。ワクチンに使用されたウイルス株は、A/California(カリフォルニア)/7/2009pdm09、A/Victoria(ビクトリア)/210/2009(H3N2)、B/Brisbane(ブリスベン)/60/2008であった。接種後のHI抗体価が40倍以上の割合はA/H1N1 77.8%、A/H3N2 89.4%、B 63.0%でBにおいては70%より低かった。前年度新型ワクチン接種者と非接種者とは今回ワクチン接種後のAH1N1に対するHI抗体価40倍以上の割合は非接種者の方に高い傾向が見られた。今回のワクチン接種前のHI抗体価が40倍未満であった対象者における解析でも、前年度新型ワクチン接種者では接種後のAH1N1に対する抗体価40倍以上の割合が前年度新型ワクチン非接種者より低い値を示していた。インフルエンザワクチン接種後のHI抗体価上昇に前年度の季節性ワクチン接種は影響を与えていると考えられ、毎年のワクチン接種がワクチンの効果を高めているとは言えなかった。

A. 研究目的

インフルエンザの予防において、ワクチンは中心的な役割を果たすものと考えられる。特に院内感染の防止においてはワクチンの接種が現在実施可能で有効な方法と考えられる。しかし、ワクチンの効果に関しては、毎年のようにワクチン株は変更されており、流行するインフルエンザウイルスの抗原性の変化もあるため経年的な検討が必要と思われる。我々は病院職員に対してワクチン接種と抗体価測定が積極的に行なわれている医療機関において、毎年のインフルエンザワクチンの効果を抗体価を指標として検討を行なっている。特に、前年度のワクチン接種の影響は重要な問題であり、前年度のワクチン接種の有無とHI抗体価の上昇との関連についても検討を

継続している。

2009年にH1N1型において従来と抗原性の大きく異なるH1N1pdm09が出現し、新型インフルエンザとしてこのウイルスに対するワクチン接種が従来の季節性インフルエンザワクチンとともに行われた。2010-2011年流行期にはこのH1N1pdm09、H3N2、Bを含んだ3種のワクチン接種が行われた。本研究では、この従来にはなかった特殊な状況での前年度のワクチン接種の有無とHI抗体価の上昇との関連についても検討を行った。

B. 研究方法

2008/2009年インフルエンザ流行期において、流行前にワクチンを接種し、接種時および接種後2週から

6週後に採血を行ない、得られた血清から接種前後の抗体価を測定した。病院職員でワクチン接種希望者に事前に説明を行い同意が得られた者より採血を行い、その血清を測定に用いた。

対象は、病院職員で接種前後のペア血清が得られた189名であった。年齢は21才より75才で、平均年齢は37.5才であり、男性40名、女性149名であった。この中で、前年度接種が確認されたのは、新型ワクチンのみ9例、季節性ワクチンのみ10例、両方接種155名であった。

接種に用いられたワクチンは不活化インフルエンザHAワクチン(ビケンHA)で、接種は1回につき0.5mlを皮下接種した。ワクチンに使用された株はA/California(カリフォルニア)/7/2009pdm09、A/Victoria(ビクトリア)/210/2009(H3N2)、B/Brisbane(ブリスベン)/60/2008で、前年度とすべて同一のワクチン株が使用されていた。血清抗体価は標準的な赤血球凝集阻止反応にて、HI抗体価を測定した。抗原としてはワクチン株を用いた。

C. 研究結果

前年度接種が、新型ワクチンのみ9例、季節性ワクチンのみ10例、両方接種155名、接種なし15名のワクチン接種前後のHI抗体価の分布を図1(A/H1N1)、図2(A/H3N2)、図3(B)に示す。また、その結果を表1にまとめた。A/H1N1型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は新型ワクチンのみおよび両方接種で高かったが、接種後HI抗体価が40倍以上である率は逆に新型ワクチンのみおよび両方接種で低い傾向を示した。A/H3N2型では、接種前HI抗体価が40倍以上である率は前年度接種がある季節性ワクチンのみおよび両方接種で高く、接種後HI抗体価が40倍以上である率も季節性ワクチンのみおよび両方接種で高かった。B型では、接種後HI抗体価が40倍以上である率が前年度接種なしで86.7%と高かったが、全体的に特徴的と思われる傾向は認められなかった。

接種前のHI抗体価が40倍未満の対象者における成績を検討した成績を表2に示す。A/H1N1型では、接種後HI抗体価が40倍以上である率と4倍以上の上昇が見られる率は、新型ワクチンのみおよび両方接種で低い傾向を示した。H3N2では、接種後HI抗体価が40倍以上である率は季節性ワクチンのみおよび両方接種で高かったが、4倍以上の上昇が見られる率は、季節性ワクチンのみおよび両方接種で高いとは言えなかった。

BについてはHI抗体価が40倍以上に上昇する率や4倍以上の上昇が見られる率は低く、前年度の接種状況との関連を示す成績は得られなかった。

D. 考察

H1N1pdm09が出現後のワクチン接種という特殊な状況で今回の検討は行われた。HH1N1pdm09に対する反応は全年齢層においてナイーブと考えられるという成績とはならなかった。この成績はヒトのインフルエンザに対する罹患歴やワクチン歴が、抗原性が著しくこととなると考えられるインフルエンザウイルスに対するワクチンの反応に影響を与えていることが示唆された。

また、今回の検討では、非常に興味深い事に、A/H1N1型では、接種後HI抗体価が40倍以上である率は前年度接種を受けた新型ワクチンのみおよび両方接種で低い傾向を示し、A/H3N2型では逆に、接種後HI抗体価が40倍以上である率が前年度接種を受けている季節性ワクチンのみおよび両方接種で高い傾向がみられている。

ワクチンの効果にワクチン株の流行株との抗原性の関連だけではなく、過去のワクチン株との抗原性の関連やワクチン株自体の免疫原性も関与している可能性が示唆される。また、いわゆるlow responderやno responderの存在の可能性もある。今回の研究では症例数も少なく、年齢補正もされていないが、今後さらに、これらの点についても検討を行い、ワクチンの免疫学的な効果と効果的な接種方法について有用な情報を提供することができると可能性があると思われる。

E. 結論

前年度のインフルエンザワクチンの接種は必ずしもワクチンによる抗体価の上昇に有利に働くわけではないという成績が再び得られた。しかし、同時に株によっては異なる傾向も見られている。過去のワクチン接種による抗体反応への影響とそのメカニズムが解明されれば、ワクチンの有効性を高めるためのワクチン株の選択や接種方法の改善に貢献できる有用な情報が得られるものと思われる。

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
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

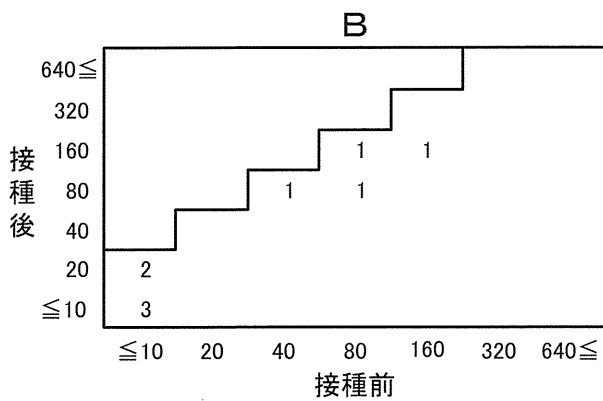
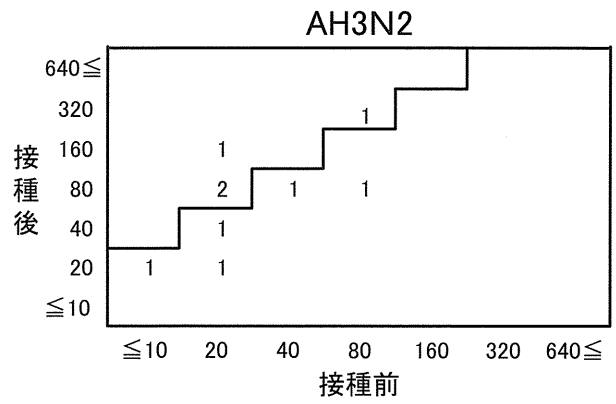
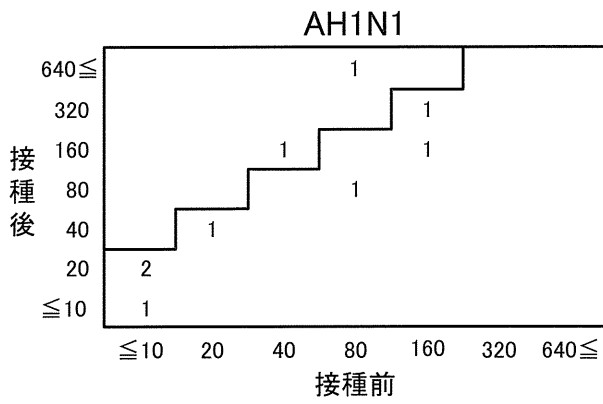


図1 前年度新型のみ接種者のワクチン接種前後のHI抗体価(9ペア)

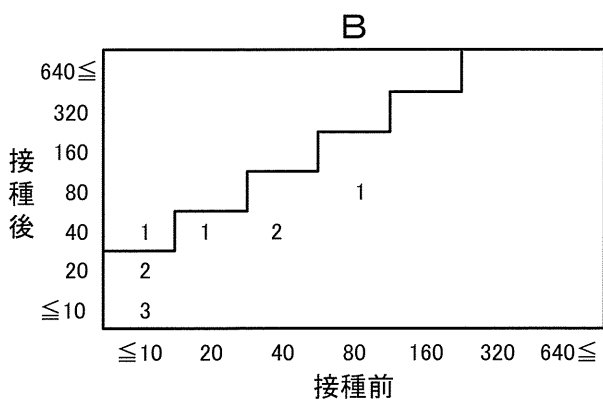
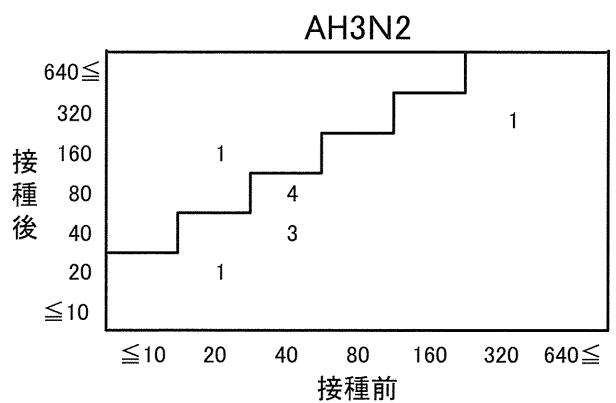
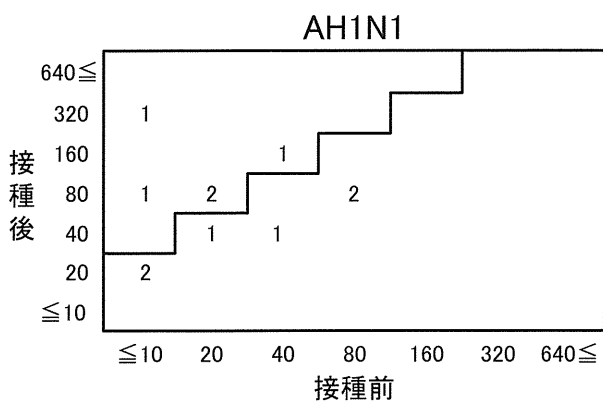


図2 前年度季節性のみ接種者のワクチン接種前後のHI抗体価(10ペア)

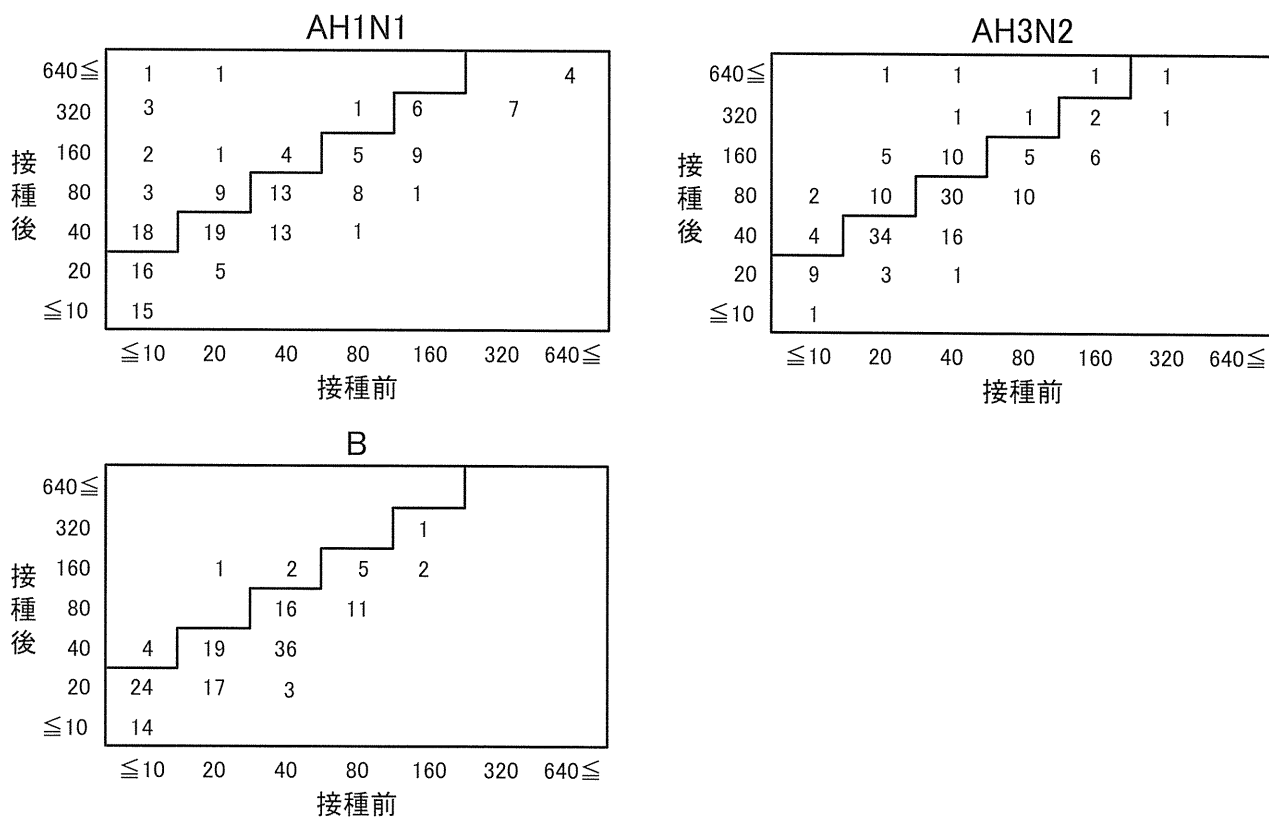


図3 前年度両方接種者のワクチン接種前後のHI抗体価(155ペア)

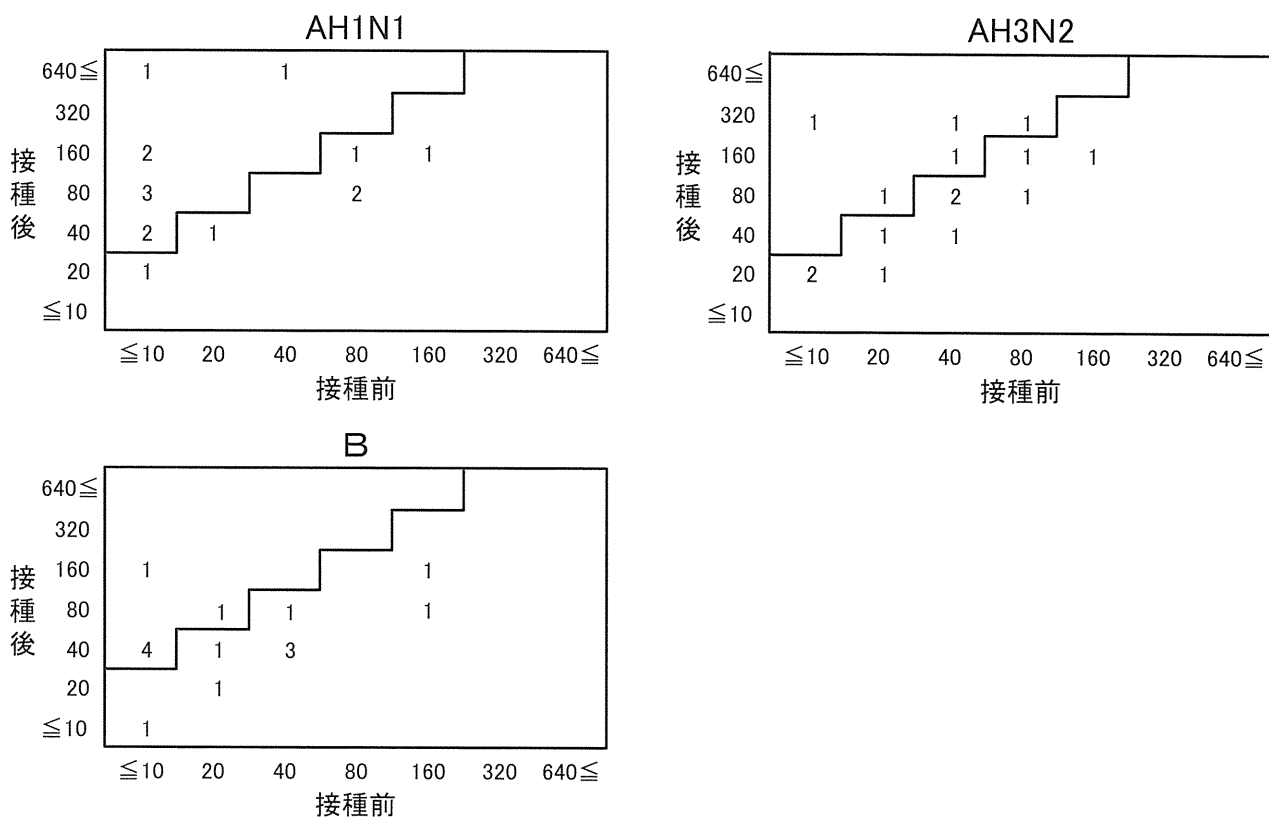


図4 前年度接種なしのワクチン接種前後のHI抗体価(15ペア)

表1 病院職員におけるワクチン接種前後のHI抗体価40倍以上の割合(%)

| 前年度 接種状況 | 対象 人数 | ウイルス型 | | | | | |
|-------------|----------|-------|------|-------|------|------|------|
| | | AH1N1 | | AH3N2 | | B | |
| | | 接種前 | 接種後 | 接種前 | 接種後 | 接種前 | 接種後 |
| 新型のみ接種 | 9 | 55.6 | 66.7 | 33.3 | 77.8 | 44.4 | 44.4 |
| 季節性のみ接種 | 10 | 30.0 | 80.0 | 80.0 | 90.0 | 30.0 | 50.0 |
| 両方接種 | 155 | 46.5 | 76.8 | 55.5 | 91.0 | 49.0 | 62.6 |
| 接種なし | 15 | 33.3 | 93.3 | 60.0 | 80.0 | 40.0 | 86.7 |
| 全体 | 189 | 45.0 | 77.8 | 56.1 | 89.4 | 47.1 | 63.0 |

表2 接種前40倍未満の病院職員における抗体価の変動

| 前年度 接種状況 | ウイルス型 | | | | | | | | |
|-------------|-------|---------------|-------------|-------|---------------|-------------|-----|---------------|-------------|
| | AH1N1 | | | AH3N2 | | | B | | |
| | 人数 | 40倍以上 への到達 | 4倍以上 の上昇 | 人数 | 40倍以上 への到達 | 4倍以上 の上昇 | 人数 | 40倍以上 への到達 | 4倍以上 の上昇 |
| 新型のみ接種 | 4 | 66.7 | 0.0 | 6 | 77.8 | 66.7 | 5 | 44.4 | 0.0 |
| 季節性のみ接種 | 7 | 80.0 | 71.4 | 2 | 90.0 | 50.0 | 7 | 50.0 | 42.9 |
| 両方接種 | 83 | 76.8 | 39.8 | 69 | 91.0 | 34.8 | 79 | 62.6 | 12.7 |
| 接種なし | 10 | 93.3 | 90.0 | 6 | 80.0 | 33.3 | 9 | 86.7 | 66.7 |
| 全体 | 104 | 77.8 | 45.2 | 83 | 89.4 | 37.3 | 100 | 63.0 | 19.0 |

都道府県別の高齢者のインフルエンザワクチン接種率とその関連要因の検討

研究協力者：鷺尾 昌一（聖マリア学院大学看護学部）
共同研究者：高山 直子（金沢医科大学看護学部）

研究要旨

政府統計総合窓口(e-Stat)、国勢調査、気象庁ホームページ、国立感染症研究所感染情報センターが公開しているシーズン毎のインフルエンザ流行レベルマップのデータを利用して高齢者のインフルエンザワクチン接種率に影響を与える要因に関する生態学的研究を行なった。

高齢者のインフルエンザワクチン接種率は65歳以上高齢者人口割合($r=0.301$, $p<0.05$)、人口10万対の一般病院の病床数(0.449 , $p<0.01$)、人口10万対の一般診療所の病床数(0.365 , $p<0.01$)、人口10万対における65歳以上の入院総数(0.335 , $p<0.05$)、65歳以上人口10万対の介護保険施設定員数(0.527 , $p<0.01$)と有意な相関関係を認めた。

高齢者の人口割合が多いことや入所高齢者が多いことだけでなく、医療機関の病床数が多いこともインフルエンザワクチン接種率が高いことと関係していた。しかし、本研究は生態学的研究であり、詳しい関係を確認するための追加の研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

高齢者(65歳以上)は合併症としての肺炎を起こしやすく、インフルエンザのハイリスクグループの第一にあげられている¹⁾。高齢者や心臓、肺に基礎疾患を有する者はインフルエンザに罹患すると肺炎を合併するだけでなく、基礎疾患が悪化して入院や死亡の原因となる²⁾。米国の研究では、インフルエンザによる肺・循環器疾患による死亡は、0~49歳では10万人当たり0.4~0.6、50~64歳では7.5、65歳以上では98.3と推定されており、肺炎およびインフルエンザによる死亡の90%以上は65歳以上の高齢者である³⁾。そのため、欧米先進諸国では、インフルエンザ対策を公衆衛生上の最重要課題のひとつに位置付けている。

わが国でも、高齢者施設におけるインフルエンザ死亡が話題となり、2001年の予防接種法改正により65歳以上の高齢者に対してワクチン接種を勧告している。しかし、日本における高齢者のインフルエンザワクチン接種率は世界的にみて高いとは言えない。OECD(経済協力開発機構)加盟国のうちデータのある24ヶ国における2006年の65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率の平均は55.9%であり、日本の接種率48%は19位だった⁴⁾。その後2007年54.7

%、2008年56.4%⁵⁾と少しずつ伸びてはいるもののまだ低いレベルに留まっている。但し、日本の高齢者のワクチン接種率には地域差があり、最も高い鳥取県は69.5%(2008年)であるのに対し、最も低い神奈川県では48.1%(2008年)である⁵⁾。筆者らがこれまで行った研究では、高齢者のワクチン接種行動には掛かりつけ医師の勧めが影響することが明らかになっている⁶⁾。

生態学的研究は個人ごとの情報を基に解析を行うのではなく、集団を単位として、暴露要因と疾病の関係を観察する研究方法である⁷⁾。欠点として、集団を解析の対象とするので、交絡因子の調整が困難であり、集団レベルで観察された病因と疾病の関係が個人レベルに当てはまらない生態学的錯誤が生じることがある。一方、既存の資料を利用することも可能であり、研究期間が短く、安価で、多数の要因についても研究可能であるという利点を有しており、その解釈に注意すれば新しい仮説の提唱などに有用な疫学的手法である。

そこで、本研究は既存資料を用いて、各都道府県(以下各県と略す)における高齢者のインフルエンザワクチン接種率と、高齢者と医師の接触、その他、筆

者らのこれまでの研究から接種率に影響を与えると考えられる因子との関連を生態学的研究により検討することを目的とする。

B. 研究方法

データ収集

インフルエンザワクチン接種に関して閲覧可能な最新のデータである平成20年度の各県における65歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率⁵⁾と、表1に示すその他11項目、計12項目について、それぞれ次の要領でデータを得た。まず①～⑧⁸⁻¹²⁾については、政府統計総合窓口(e-Stat)からデータを収集した。①～⑥については平成20年度のデータを収集し、⑦⑧については、国勢調査が5年ごとに実施されるため平成17年度のデータを収集した。⑨¹³⁾については、気象庁ホームページから県別に平成20年度における全観測地点の平均値を算出した。⑩⑪¹⁴⁾については、国立感染症研究所感染情報センターが公開しているシーズン毎のインフルエンザ流行レベルマップから県別に平成20年度以前のインフルエンザシーズン中の流行警報回数をみた。また、それを保健所1か所あたりの平均回数として算出した。インフルエンザシーズンは11月から翌年3月とした。なお、流行警報を平成20年度以前としたのは、過去の流行状況がワクチン接種行動に影響を及ぼす可能性があると考えたためである。また、県別の65歳以上人口10万対の介護保険施設定員数については、介護保険施設の利用率は全国平均98%を超えており¹⁵⁾、定員数は入所者数に等しいとの理解による。

(倫理的配慮)

本研究は既に公表された既存データの二次利用である。

解析

統計的分析には、SASシステムを使用し、Pearsonの相関係数を求めた。P<0.05をもって統計学的に有意とした。

C. 研究結果

高齢者のインフルエンザワクチン接種率と10項目の要因との相関分析の結果、統計学的に有意な相関を認めた要因は、65歳以上高齢者人口割合($r=0.301$ (以下括弧内数値は相関係数), $p<0.05$)、人口10万対の一般病院の病床数(0.449, $p<0.01$)、人口10万対の一般診療所の病床数(0.365, $p<0.01$)、人口10万対にお

ける65歳以上の入院総数(0.335, $p<0.05$)、65歳以上人口10万対の介護保険施設定員数(0.527, $p<0.01$)だった。

また、平成20年度における高齢者のインフルエンザワクチン接種率の全国平均は56.4%であり、最も高いのは鳥取県の69.5%、最も低いのは神奈川県48.1%だった。日本地図をブロックに分けて高齢者のインフルエンザワクチン接種率を見ると、北陸甲信越地方、九州沖縄地方では高く、関東地方、近畿地方では低いことが分かった。

D. 考察

高齢者のインフルエンザワクチン接種率が高い都道府県は、病院や診療所の病床数が多く高齢者の入院総数および介護保険施設定員数が多かった。筆者らがこれまで行った研究では、高齢者のワクチン接種行動には掛かりつけ医師の勧めが影響していた⁶⁾。Szucsらの英国、ドイツ、イタリア、フランス、スペインの5ヶ国調査¹⁶⁾においても、ワクチン接種を受けた高齢者があげた理由の1位は「家庭医がワクチン接種を勧めた」であり、ワクチン接種を受けていない高齢者の接種を受けない理由の4位は「家庭医に勧められなかった」であった。彼らは住民のワクチン接種行動に家庭医が大きな影響を与えていることを指摘している。今回の結果はこれまでの研究^{6,16)}で示されているように、入院あるいは施設に入所することで日常的に医師と接触する機会があるため、インフルエンザワクチン接種を勧められているのではないかと推察することができる。

また、地域別にみると、甲信越地方や九州・沖縄地方でワクチン接種率が高かった。インフルエンザウイルスは温度が低く乾燥した環境を好み、温帯地方では冬季にインフルエンザが流行する¹⁷⁾ので、北海道や東北地方ではインフルエンザワクチン接種率が高いのではないかと予想したが、実際にはワクチン接種率と気温との間に相関はなく、また、気温とインフルエンザ流行においても相関を認めなかった。北海道や東北地方におけるワクチン接種率は全国平均を上回る県があるものの概ね50%台で著しく高いわけではなかった。他の要因との関係をみると、これら地域では、ワクチン接種率との相関が認められた65歳以上の入院総数は全国平均より低く、医療職者と接する機会が少ないと推察され、このこともワクチン接種率が低いことに関係していると考えられた。

地域別の特徴として、関東、近畿地方において高齢者のワクチン接種率が低かった。特に大都市圏で著しく低く47都道府県中、神奈川県47位(48.1%)、東京都46位(48.9%)、大阪府43位(52.7%)、京都府42位(53.4%)となっている。星らの全国調査¹⁸⁾によると高齢者のインフルエンザ予防接種率は、市部より郡部の方が高かったといい、老人保健事業である胃がん・肺がん・大腸がん・子宮がん・乳がんなどの検診受診率においても同様の傾向があることから、その理由として、コミュニティのあり方あるいは行政の関わり方などがあげられると述べている。今後詳細な調査研究を行って高齢者のインフルエンザワクチン接種率に影響する要因をさらに詳らかにしていく必要があると考える。

本研究は生態学的研究であり、個人ごとの情報を基に解析を行うのではなく、集団を単位として、暴露要因と疾病の関係を観察する⁷⁾ため、交絡因子の調整が困難であり、集団レベルで観察された病因と疾病の関係が個人レベルに当てはまらない生態学的錯誤が生じることがあるためその解釈には注意が必要である。

E. 結論

今回の研究結果から、高齢者のインフルエンザワクチン接種率には、高齢者の割合や人口当たりの入所高齢者数だけではなく、医療機関の病床数が関係しており、医療関係者のワクチン接種を勧奨する働きかけがワクチン接種率に関係していると思われた。しかし、本研究は生態学的研究であり、このことを確認するためには追加の研究が必要である。

文献

- 1) 加地正英. インフルエンザの臨床. 加地正郎,編.インフルエンザとかぜ症候群 改訂2版. 東京: 南山堂, 2003; 43-79.
- 2) 菅谷憲夫. インフルエンザの基礎知識. 診断と治療 2009; 97: 2022-26.
- 3) Thompson ww,shay DK,Weintraub E,et al.Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States.JAMA 2003;289:179-86.
- 4) 鐘ヶ江葉子. 高齢者インフルエンザ予防接種. OECD,編. 図表でみる世界の保健医療OECDインディケータ. 東京: 明石書店, 2010;136-137.
- 5) 政府統計

- 6) 高山直子, 鷺尾昌一, 井手三郎, 他. 地域在住高齢者を対象としたインフルエンザワクチン接種率向上を図る講演活動の経験. 日本老年看護学会誌 2007;12:117-122.
- 7) 岡本和士, 鷺尾昌一, 阪本尚正. 日本疫学会, 監. はじめて学ぶ やさしい疫学—疫学への招待—改定第2版. 東京: 南江堂, 2010; 49-69.
- 8) 内閣府. 平成21年版 高齢社会白書. 東京: 佐伯印刷, 2009; 2-10.
- 9) 厚生労働省. 平成20年度 医療施設(静態・動態)調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_to=GL08020103_&listID=000001060675&requestSender=dsearch (2011年2月アクセス)
- 10) 厚生労働省. 平成20年度 患者調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do?_to=GL08020103_&listID=000001060268&requestSender=dsearch (2011年2月アクセス)
- 11) 厚生労働省. 平成20年 介護サービス施設・事業所調査結果の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/service08/> (アクセス2011年2月)
- 12) 総務省. 社会生活統計指標—都道府県の指標(人口・世帯)—2008 http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_to=GL08020101_&tstatCode=000001014115&requestSender=search (アクセス2011年9月1日)
- 13) 気象庁. 気象統計情報. <http://www.jma.go.jp/jma/menu/report.html> (アクセス2011年2月)
- 14) 国立感染症研究所. 感染症情報センター. インフルエンザ流行レベルマップ. <http://idsc.nih.gov/disease/influenza/index.html> (アクセス2011年2月)
- 15) 厚生労働省. 介護サービス施設・事業所調査. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL08020101.do?_to=GL08020101_&tstatCode=000001029805&requestSender=dsearch (アクセス2011年9月1日)
- 16) Szucs TD,Mueller D: Influenza vaccination coverage in five European countries—A population-based cross-sectional analysis of two consecutive influenza seasons. Vaccine 2005;23:5055-63.
- 17) 根路銘国昭. インフルエンザの流行学. 加地正郎, 編. インフルエンザとかぜ症候群. 東京: 南山堂, 1997; 125-37.

- 18) 星 淑玲, 近藤正英, 大久保一郎. 単純無作為抽出法を用いた高齢者インフルエンザ予防接種の費用・接種率の調査およびその研究デザインの有用性. 日本公衆衛生学会誌 2008;55:19-29.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鷺尾昌一、東出俊之、大浦麻絵、丸山玲緒、陣野原庸治、宮地左栄、垣内英樹、河原田信、近藤亨子、坂内文男、森 満. 施設入所高齢者に対するインフルエンザワクチンの効果、北海道インフルエンザ研究. 臨牀と研究 2011;88 : 367-370.
- 2) 豊島泰子、鷺尾昌一、高橋裕明、大熊和行、井手三郎. 三重県の高齢者入所施設における季節性・新型インフルエンザワクチンの接種状況. 厚生 の 指 標 2011; 58 (13):25-30.
- 3) 高山直子、鷺尾昌一、橋本智恵、小泉由美. 北陸地方の高齢者入所施設における入所者および看護・介護職員のインフルエンザ感染とワクチン接種状況. 北陸公衆衛生学会雑誌 2011;38(1): 15-18.
- 4) 高山直子、鷺尾昌一、小泉由美、橋本智恵、泉キヨ子. 新型インフルエンザ流行時における北陸地方の高齢者入所施設のインフルエンザワクチン接種状況. 老年看護学学会雑誌 2011; 15(2): 64-72.
- 5) 豊島泰子、山崎律子、西地令子、鬼丸美紀、鷺尾昌一. 高齢者の在宅ケアと感染予防. 臨牀と研究 2011; 88(11): 1431-1436.
- 6) 高山直子、鷺尾昌一. 高齢者施設におけるインフルエンザ予防対策. 聖マリア学院大学紀要 2011;2:37-41.

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

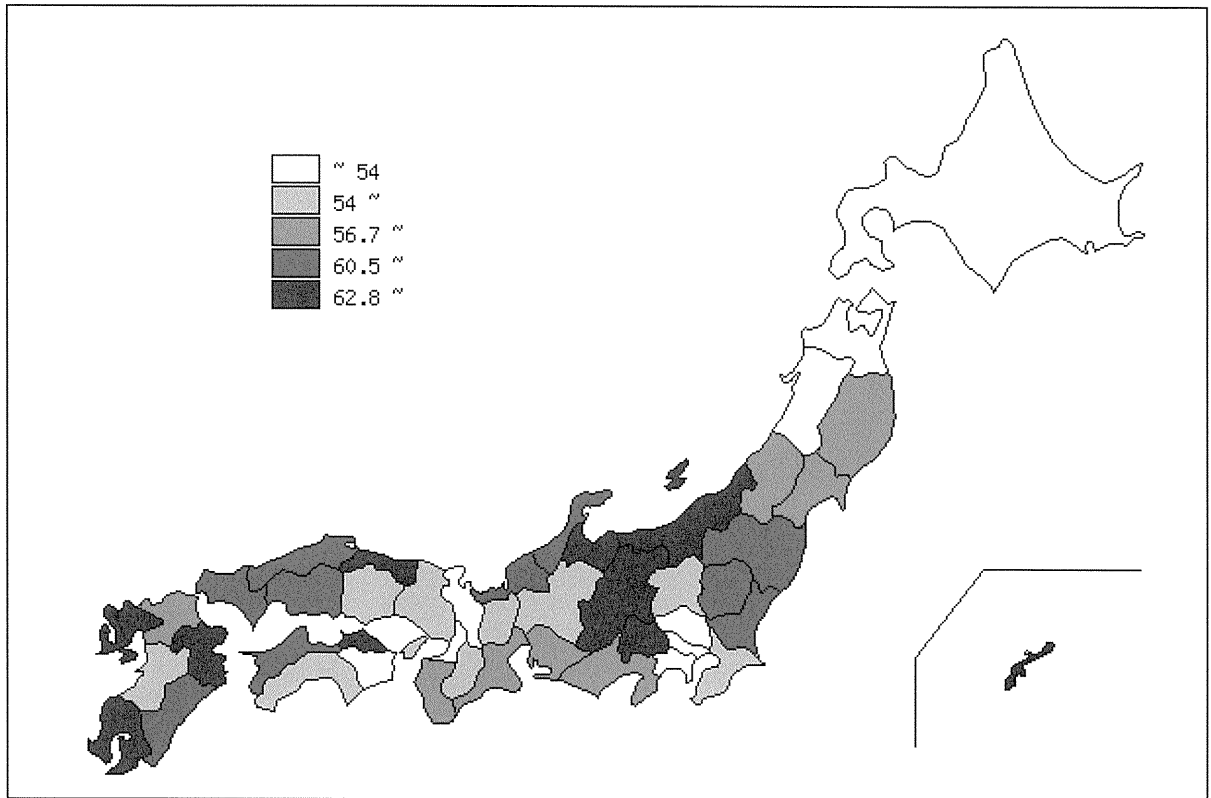


図 1. 65 歳以上高齢者のインフルエンザワクチン接種率マップ（平成 20 年度）

表 1. 都道府県別高齢者のインフルエンザワクチン接種率とそれに関連すると思われる要因の統計

| 地域 ブロック | 都道府県 | ワクチン接種率 | 高齢化率 | | 病床数 | | 受療率 | | 介護保健施設 | | 世帯構成 | | 気温 | インフルエンザの流行警報 | |
|------------|------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|-------------------------------|---|---|--|--|-------------------------------|---------------------|--|-----|--|--|
| | | 65歳以上の インフルエンザ ワクチン 接種率(%) | ① 65歳以上人 口の比率 | ② 人口10万対 の一般病院 の病床数 | ③ 人口10万対 の一般診療 所の病床数 | ④ 人口10万対 における65 歳以上の入 院(病院・一 般診療所) 総数 | ⑤ 人口10万対 における65 歳以上の外 来(病院・一 般診療所) 総数 | ⑥ 65歳以上人 口10万対の 介護保健施設 設定員 | ⑦ 高齢夫婦世 帯の割合 (夫65歳以上 妻60歳以上 の1組の 一般世帯) | ⑧ 65歳以上の 高齢単身者 世帯の割合 | ⑨ 11~3月の 平均気温 | ⑩ 2007/2008 (平成19年 度)シーズン における保健 所1か所あた りの警報の平 均回数(1年 前) | | ⑪ 2005/2006,2 006/2007,20 07/2008シー ズンにおける 保健所1か所 あたりの警報 の平均回数 (過去3年分) | |
| 全国 | | 56.4 | 22.1 | 0.6 | 114.8 | 3301 | 9337 | 2 981 | 9.1 | 7.9 | 6.8 | 1.1 | 2.3 | | |
| 北海道 | 北海道 | 53.6 | 23.6 | 1 | 156.4 | 4621 | 8470 | 3 169 | 11.1 | 9 | -1.6 | 1.6 | 2.2 | | |
| 東北 | 青森 | 53.6 | 24.4 | 0.9 | 286 | 3105 | 10085 | 3 305 | 8.8 | 8.2 | 1.8 | 2.7 | 1.8 | | |
| | 岩手 | 58.9 | 26.3 | 1.5 | 169.2 | 2964 | 8972 | 3 424 | 9.2 | 7.6 | 1.7 | 2.5 | 1.5 | | |
| | 宮城 | 56.7 | 21.5 | 0.6 | 123.1 | 2782 | 8396 | 2 814 | 7.6 | 5.9 | 3.8 | 0.2 | 1.3 | | |
| | 秋田 | 53.9 | 28.4 | 1.4 | 133.8 | 3236 | 8963 | 3 547 | 10.6 | 8.5 | 2.1 | 0.4 | 1.1 | | |
| | 山形 | 59.3 | 26.6 | 0.8 | 89.5 | 2885 | 9306 | 3 299 | 8.6 | 6.5 | 2.7 | 0 | 1.5 | | |
| | 福島 | 62.3 | 24.2 | 0.8 | 126.2 | 3120 | 8434 | 3 199 | 8.6 | 7 | 3 | 1 | 1.8 | | |
| 関東 | 茨城 | 60.9 | 21.3 | 0.7 | 93.7 | 2574 | 7297 | 3 259 | 8.1 | 5.5 | 6.7 | 0 | 1.1 | | |
| | 栃木 | 61.2 | 21.1 | 0.6 | 133.1 | 2735 | 8110 | 2 810 | 7.5 | 5.9 | 3.9 | 0.5 | 1.3 | | |
| | 群馬 | 54 | 22.5 | 0.8 | 104.1 | 2997 | 8034 | 3 111 | 9.3 | 6.7 | 4 | 0.7 | 2.6 | | |
| | 埼玉 | 49.8 | 19.1 | 0.3 | 56.5 | 2408 | 8037 | 2 598 | 8 | 5.5 | 6.8 | 0 | 2.6 | | |
| | 千葉 | 56.1 | 20.1 | 0.5 | 57.8 | 2305 | 8273 | 2 393 | 8.4 | 5.9 | 8.5 | 0 | 2.3 | | |
| | 東京 | 48.9 | 20.2 | 0.5 | 42.9 | 2638 | 8944 | 2 163 | 7.5 | 8.7 | 10.6 | 0 | 0.9 | | |
| 神奈川 | 48.1 | 19.2 | 0.3 | 38.5 | 2339 | 8270 | 2 382 | 8.3 | 6.4 | 9.2 | 0 | 1.7 | | | |
| 北陸 | 富山 | 66.5 | 25.2 | 1.2 | 114 | 4037 | 8554 | 4 207 | 9.3 | 6.8 | 5.9 | 0.3 | 1.8 | | |
| | 石川 | 64.3 | 22.9 | 0.9 | 128.3 | 4459 | 8978 | 3 959 | 8.9 | 7.1 | 6.3 | 0 | 2.5 | | |
| | 福井 | 62.4 | 24.3 | 1.1 | 207.6 | 3668 | 8866 | 3 929 | 8.9 | 6.7 | 6.6 | 1.8 | 3.5 | | |
| 甲信越 | 新潟 | 60.5 | 25.5 | 0.5 | 49.6 | 2895 | 8840 | 3 827 | 9 | 6.5 | 5.1 | 3.3 | 4.4 | | |
| | 山梨 | 62.8 | 23.7 | 1.1 | 98.4 | 2841 | 8365 | 3 191 | 9.7 | 7.5 | 4.3 | 0 | 0.4 | | |
| | 長野 | 63.4 | 25.5 | 1.1 | 72.1 | 2532 | 7708 | 3 249 | 10.6 | 7.2 | 2.1 | 0 | 3 | | |
| 東海 | 岐阜 | 56.2 | 22.9 | 0.6 | 105 | 2448 | 8859 | 2 895 | 9.6 | 6.3 | 4.4 | 0.8 | 1.7 | | |
| | 静岡 | 56.8 | 22.6 | 0.5 | 82 | 2533 | 8153 | 3 138 | 8.4 | 6.1 | 8.1 | 2.7 | 3.3 | | |
| | 愛知 | 59.2 | 19.2 | 0.3 | 79.1 | 2642 | 9861 | 2 689 | 8.2 | 6.2 | 8.1 | 2.2 | 4.2 | | |
| | 三重 | 58.1 | 23.1 | 0.5 | 113.3 | 2790 | 8499 | 3 051 | 10.7 | 7.9 | 8.4 | 3 | 4.1 | | |
| | 滋賀 | 56.1 | 19.7 | 0.9 | 41.4 | 3026 | 8901 | 2 666 | 8.1 | 5.4 | 6.2 | 0.7 | 2.7 | | |
| 近畿 | 京都 | 53.4 | 22.4 | 0.6 | 50.5 | 3642 | 9663 | 3 027 | 9.4 | 8.7 | 6.8 | 0 | 1.2 | | |
| | 大阪 | 52.7 | 21.2 | 0.3 | 39.4 | 3181 | 10127 | 2 555 | 9.1 | 9.5 | 8 | 0.3 | 1.7 | | |
| | 兵庫 | 54.6 | 22.1 | 0.3 | 71.1 | 2961 | 9961 | 2 935 | 10 | 9.1 | 7.2 | 0 | 1.8 | | |
| | 奈良 | 54.4 | 22.6 | 0.4 | 52.8 | 2902 | 7775 | 3 040 | 10.6 | 7.4 | 6 | 0 | 1.7 | | |
| | 和歌山 | 60.2 | 26.1 | 1 | 180.7 | 3245 | 10577 | 3 286 | 12.2 | 11.2 | 8.3 | 0.4 | 1.3 | | |
| | 中国 | 鳥取 | 69.5 | 25.5 | 1.2 | 145.7 | 3313 | 8337 | 3 896 | 9.1 | 8.3 | 6.9 | 0 | 2.9 | |
| 島根 | 60.5 | 28.6 | 1.5 | 121.4 | 3509 | 9928 | 3 578 | 11.3 | 9.4 | 6.7 | 0.4 | 1.9 | | | |
| 岡山 | 56.3 | 24.3 | 0.6 | 154.6 | 3661 | 8390 | 3 223 | 10.7 | 8.7 | 6 | 0.5 | 1.8 | | | |
| 広島 | 62.1 | 23 | 0.4 | 158.3 | 3766 | 12074 | 3 237 | 10.5 | 9.1 | 6.3 | 1.2 | 2.3 | | | |
| 山口 | 61.8 | 26.9 | 0.6 | 185.2 | 4884 | 10008 | 3 516 | 12.7 | 11.2 | 7.8 | 2.2 | 3 | | | |
| 四国 | 徳島 | 49.7 | 26.1 | 1 | 341.1 | 4569 | 10377 | 4 414 | 10.7 | 9.4 | 8.2 | 0.3 | 1.6 | | |
| | 香川 | 67.5 | 24.9 | 1.4 | 238.4 | 3753 | 11320 | 3 573 | 11.2 | 8.8 | 8.3 | 1 | 1.3 | | |
| | 愛媛 | 61.3 | 25.6 | 1.1 | 307.5 | 3978 | 10636 | 3 361 | 11.9 | 10.5 | 8.7 | 2.4 | 2.8 | | |
| | 高知 | 54.9 | 27.8 | 1.4 | 226.4 | 5788 | 10142 | 3 715 | 11.6 | 12.7 | 8.9 | 3.8 | 2.5 | | |
| 九州 | 福岡 | 59.6 | 21.4 | 0.6 | 210.1 | 4928 | 12254 | 3 185 | 8.8 | 8.7 | 8.8 | 1.9 | 3.6 | | |
| | 佐賀 | 67.5 | 23.9 | 1.2 | 357.8 | 4973 | 12130 | 3 804 | 9.1 | 7.9 | 8.4 | 1.4 | 3.2 | | |
| | 長崎 | 63.2 | 25.2 | 1.1 | 382.8 | 4960 | 12354 | 3 428 | 10.9 | 10.3 | 9.9 | 2.2 | 2.8 | | |
| | 熊本 | 56.3 | 25.1 | 1 | 363.4 | 5313 | 10643 | 3 743 | 10.4 | 9.2 | 8.2 | 4.3 | 3.3 | | |
| | 大分 | 64.3 | 25.9 | 0.9 | 393.6 | 4655 | 9560 | 3 223 | 11.8 | 10.2 | 8.2 | 4.1 | 4.3 | | |
| | 宮崎 | 61.5 | 25.2 | 1.2 | 340.4 | 4698 | 10416 | 3 350 | 12.2 | 10.6 | 9.6 | 4.3 | 5.1 | | |
| 鹿児島 | 66.9 | 26 | 1.1 | 406.8 | 5183 | 9680 | 3 605 | 13.1 | 13.4 | 12.9 | 2.1 | 2 | | | |
| 沖縄 | 64.9 | 17.2 | 0.7 | 118.4 | 4629 | 7499 | 3 630 | 6.1 | 7.1 | 19.9 | 1.2 | 1.7 | | | |

表 2 高齢者のワクチン接種率とそれに関連すると思われる要因間の相関マトリックス

| | 65歳以上のインフルエンザワクチン接種率(%) | 高齢化率 | | 病床数 | | 受療率 | | 65歳以上人口10万対の介護保険施設定員 | 世帯構成 | | 11~3月の平均気温 | インフルエンザの流行警報 | |
|--|-------------------------|------------|-----------------|------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------|---|------------|---|--|
| | | 65歳以上人口の比率 | 人口10万対の一般病院の病床数 | 人口10万対の一般診療所の病床数 | 人口10万対における65歳以上の入院(病院・一般診療所)総数 | 人口10万対における65歳以上の外来(病院・一般診療所)総数 | 高齢夫婦世帯の割合(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯) | | 65歳以上の高齢単身世帯の割合 | 2007/2008(平成19年度)シーズンにおける保健所1か所あたりの警報の平均回数(1年前) | | 2005/2006,2006/2007,2007/2008シーズンにおける保健所1か所あたりの警報の平均回数(過去3年分) | |
| 65歳以上のインフルエンザワクチン接種率(%) | | r=0.301* | r=0.449** | r=0.365** | r=-0.335* | r=0.186 | r=-0.527** | r=0.194 | r=0.143 | r=0.183 | r=0.169 | r=0.238 | |
| 65歳以上人口の比率 | | | 0.713** | 0.49** | 0.398** | 0.317* | 0.643** | 0.727** | 0.575** | -0.297* | 0.316* | 0.071 | |
| 人口10万対の一般病院の病床数 | | | | 0.519** | 0.449** | 0.227 | 0.639** | 0.425** | 0.378** | -0.132 | 0.217 | -0.043 | |
| 人口10万対の一般診療所の病床数 | | | | | 0.752** | 0.612** | 0.52** | 0.558** | 0.634** | 0.238 | 0.601** | 0.309* | |
| 人口10万対における65歳以上の入院(病院・一般診療所)総数 | | | | | | 0.574** | 0.602** | 0.503** | 0.703** | 0.368** | 0.514** | 0.286* | |
| 人口10万対における65歳以上の外来(病院・一般診療所)総数外来 | | | | | | | 0.242 | 0.431** | 0.577** | 0.206 | 0.361** | 0.23 | |
| 65歳以上人口10万対の介護保険施設定員 | | | | | | | | 0.348** | 0.31* | 0.047 | 0.259 | 0.158 | |
| 高齢夫婦世帯の割合(夫65歳以上妻60歳以上の1組の一般世帯) | | | | | | | | | 0.813** | -0.007 | 0.377** | 0.203 | |
| 65歳以上の高齢単身世帯の割合 | | | | | | | | | | 0.307* | 0.413** | 0.0914 | |
| 11~3月の平均気温 | | | | | | | | | | | 0.176 | 0.176 | |
| 2007/2008シーズンにおける保健所1か所あたりの警報の平均回数 | | | | | | | | | | | | 0.696** | |
| 2005/2006,2006/2007,2007/2008シーズンにおける保健所1か所あたりの警報の平均回数 | | | | | | | | | | | | | |

**p < 0.01
*p < 0.05

筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの 免疫原性と安全性に関する研究

共同研究者：斎藤 朋子（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）

研究要旨

筋ジストロフィー患者における新型インフルエンザワクチンの免疫原性と安全性を検討するため、前向きコホート研究を実施した(2009/10シーズン)。対象は、2009年10月20日から30日の間に国立病院機構刀根山病院筋ジストロフィー専門病棟(以下、病棟)に入院していた筋ジストロフィー患者59名(男性53名、女性6名、平均年齢34.8歳)である。また、病棟に勤務する医療従事者41名(男性18名、女性23名、平均年齢41.3歳)を健常対照とした。登録時に、自記式調査票を用いて生年月日、身長、体重、基礎疾患名等の情報を収集した。また、診療録より、筋ジス病名、日常生活動作、内服、人工呼吸器使用状況、心エコーにおける左室駆出率等の疾患関連情報を収集した。対象者に、新型インフルエンザワクチン0.5mlの1回接種を行い、接種前(S0)・接種4週後(S1)の赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。また、ワクチン接種後24時間の眼呼吸器症候群症状、接種後48時間の局所反応・全身反応について、共通の自記式質問票を用いて調査した。

患者群の幾何平均抗体価は7(S0)から66(S1)に上昇し、上昇倍数は9.4であった。抗体応答割合は69%、抗体保有割合は81%であり、1回接種で十分な抗体応答が得られた。これらの結果は、健常対照と比較して統計学的有意差を認めなかった。

両群とも重篤な副反応の報告はなかった。接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状を報告した者は、健常対照1名(両眼の充血)であった。接種後48時間以内の副反応は、健常対照と比較して、患者群で有意に報告が少なかった(局所反応：31% vs. 59%、全身反応：5% vs. 29%)。性、年齢、body mass indexで調整しても、患者群での副反応の発生は少なく、オッズ比(95%信頼区間)は、局所反応に対して0.27(0.07-1.12)、全身反応に対して0.17(0.02-1.44)を示した。

A. 研究目的

神経筋疾患患者はインフルエンザによる重篤な合併症をおこしやすく、冬季の入院リスクが高い。特に、筋ジストロフィー患者は、呼吸筋の障害が強い上に、胸殻の変形、長年にわたる車椅子や寝たきり生活のため体動が極端に制限されることから、喀痰排出困難、気胸、無気肺などの呼吸器合併症が頻繁に認められ、特にハイリスクな状況下にある^{1,2)}。しかし、これまでのところ、筋ジストロフィー患者を対象に、インフルエンザワクチンの有効性・免疫原性・安全性を検討した報告はほとんど無い。

今回、大阪府下における神経筋難病診療の基幹病院である国立病院機構刀根山病院に入院していた筋

ジストロフィー患者を対象に、新型インフルエンザワクチンの接種を行い、以下の項目について検討を行った。

- ①インフルエンザワクチン接種前後のHI抗体価の推移
- ②HI抗体価の推移に関わる因子の検討
- ③インフルエンザワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群、48時間以内の局所反応・全身反応の発現

B. 研究方法

研究デザイン：前向きコホート研究

対象者

2009年10月20日から30日に刀根山病院に入院していた筋ジストロフィー患者のうち文書による同意を

得た者59名。健常対照として、病棟に勤務する看護職、介護職、教育職、医師のうち、研究参加の同意を得た者41名。

情報収集

登録時に自記式質問票と診療録を使用し、以下の項目についての情報を収集した。

①自記式質問票(患者および健常対照群)

- ・生年月日、現在の身長・体重
- ・糖尿病、心疾患、悪性腫瘍、喘息、アトピー性皮膚炎等の合併症の有無

②診療録(患者のみ)

- ・カルテ番号、筋ジス病名
- ・内服治療薬
- ・接種前6か月以内の、心エコー検査における左室駆出率(EF)
- ・activity of daily living: ADL(歩行可能/車いす座位可/ベッド上寝たきり)
- ・人工呼吸器の使用(呼吸器なし/NIPPV:非侵襲的持続陽圧呼吸器/TIV:気管切開人工呼吸器)

抗体測定

接種前、接種4週後に血清を採取した。2010年7月に阪大微研にてHI抗体価の測定を行った。

副反応調査

ワクチン接種時に自記式記録用紙を配布した。記入項目は以下の通りである。

①接種後24時間以内に発症した眼呼吸器症候群、すなわち、眼の充血、顔の腫脹、呼吸器症状(咳、喘鳴、胸部絞扼感、息苦しさ、嚥下困難感、嘔声、咽頭痛)

②接種後48時間以内の注射箇所(発赤、腫脹、硬結、掻痒感、疼痛)、全身症状(発熱、倦怠感、筋肉痛、頭痛、発疹)

③上記症状による医療機関受診の有無

解析

患者群と健常対照の特性比較には、 X^2 test, Wilcoxon rank-sum test, Fisher's exact test, Mantel-extension method for trend testを用いた。

免疫応答の評価には、以下の4つの指標を用いた：幾何平均抗体価geometric mean titer(GMT)、抗体上昇倍数(GMTR)、抗体保有割合(sero-protection proportion：

抗体価 $\geq 1:40$ の者の占める割合)、抗体応答割合(sero-response proportion：抗体上昇倍数 ≥ 4 の者の占める割合)。各群における上昇倍数の有意性はWilcoxon signed rank testにより評価した。また、性、年齢、BMI、接種前抗体価の影響を考慮するために、logistic regression modelを用いて、健常対照と比較した筋ジストロフィー患者の抗体応答割合、抗体保有割合に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。

また、患者群に限定して層化解析を行い、抗体応答に関連する背景因子(性、年齢、BMI、接種前抗体価および疾患関連因子)を検討した。

筋ジストロフィー患者および健常対照における各副反応の発現頻度を算出した。性、年齢、BMIの影響を考慮するために、logistic regression modelを用いて、健常対照と比較した筋ジストロフィー患者の各副反応に対するORおよび95%CIを算出した。

(倫理的配慮)

調査への参加を依頼する文書に、研究目的および協力内容を記載し、文書による説明を行った。参加拒否を可とする配慮については、協力が得られない場合も何ら不利益を受けることがない旨を明記した。未成年者については、本人に加え、保護者の同意を得た。個人情報保護のため、質問票および検体等には氏名を記載せず、付与した番号を記載した。なお、本調査の実施については、国立病院機構刀根山病院倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

研究参加に同意した筋ジストロフィー患者59名のうち、男性は53名(90%)、平均年齢は34.8歳(16-71歳)であった。一方、健常対照41名のうち、男性は18名(44%)、平均年齢41.3歳(23-62歳)であった。接種前抗体価は両群で有意差がなかった(table1)。

疾患の内訳は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー44名、筋強直性ジストロフィー8名、先天性筋ジストロフィー4名(先天性筋強直性ジストロフィー3名、福山型筋ジストロフィー1名)、その他の筋ジストロフィー3名(眼・咽頭型筋ジストロフィー2名、顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー1名)であった。全員が歩行不能で、人工呼吸器(TIV/NIPPV)を必要とした者は57名(97%)であった(table2)。

ワクチン接種前、接種4週後の幾何平均抗体価は患者群で7→66、健常対照で8→69に上昇し、抗体上昇

倍数は患者群9.4、健常対照9.0であった。抗体応答割合は患者群81%、健常対照76%、抗体保有割合はそれぞれ69%、73%であり、患者群の抗体応答は健常対照とほぼ同様であった。性、年齢、BMI、接種前抗体価で調整しても健常対照と比較した患者群のオッズ比(95%CI)は、抗体応答割合に対して0.79(0.19-3.21)、抗体保有割合に対して0.71(0.18-2.72)であり、両群の抗体応答に統計学的有意差を認めなかった(table3)。

患者のみを対象に、免疫原性に影響する背景因子の検討を行った(table4)。疾患の種類やEF、ADL、人工呼吸器の使用など疾患重症度を示す因子については、免疫原性に対する明らかな影響を認めなかった。一方、接種前抗体価の高い者では、抗体上昇倍数が低く、抗体保有割合が高かった(抗体上昇倍数 $p=0.063$ 、抗体保有割合 $p=0.006$)。

患者群では、ワクチン接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状の発生を認めなかったが、健常対照では両眼の充血を1名に認めた(table5)。ワクチン接種後48時間以内の副反応については、局所反応、全身反応とも健常対照と比し患者群からの報告が少なかった(局所反応30% vs. 51%、全身反応5% vs. 29%)。性・年齢・BMIで調整した後も、患者群での副反応の発生は健常対照より少なく、OR(95%CI)は局所反応に対して0.27(0.07-1.12)、全身反応に対し0.17(0.02-1.44)を示した。

D. 考察

本研究では、新型インフルエンザワクチン0.5mlの1回接種により、患者群と健常対照の両群で十分な免疫応答が得られ、両群における免疫応答に差はなかった。接種前抗体価が免疫応答に有意に関連しており、接種前抗体価が高いほど、抗体上昇倍数は低く、抗体保有割合は高くなった。

患者群に限った解析で、疾患の種類やADL、心肺機能、年齢やBMIは統計学的に有意な関連を示さなかった。筋ジストロフィー患者において、ADLや心肺機能は疾患の進行とともに低下するものであり、今回得られた結果を見ると、疾患重症度は免疫応答に関連しない可能性が推察される。初期のデュシェンヌ型筋ジストロフィーに対して広く用いられているステロイド内服や筋強直性ジストロフィー患者に合併が多い耐糖能異常など、免疫応答に関連すると予想される因子については、これらの因子を有した人数が少なかったために、解析に含めることができ

なかった。

ワクチン接種による重篤な副反応を報告した者はなかった。発疹を除くいずれの副反応症状も健常対照に比し患者群の方が少なかった。副反応の情報収集には自記式調査票を用いたが、患者の中には、四肢麻痺や知的障害のために筆記できない者が含まれており、それが症状の報告数に影響を与えた可能性が考えられた。しかし、結果指標を客観的に観察可能な症状に限定しても、健常対照と比した患者のOR(95%CI)は、局所反応(発赤、腫脹、硬結)に対して0.31(95%CI: 0.06-1.19)を示していた。また、全身反応は頻度が少ないため多変量解析はできなかったものの、症状(発熱、発疹)の発生頻度は患者群で少なかった(3% vs. 10%)。

以上の結果を考慮すると、筋麻痺、心不全、呼吸不全など重篤な状態にある筋ジストロフィー患者においても、健常者と同様に、インフルエンザワクチン接種は安全に施行できると考えられる。

E. 結論

筋ジストロフィー患者におけるインフルエンザワクチンの安全性と免疫原性を検討するため、2009/10シーズンに前向きコホート研究を実施した。筋ジストロフィー患者においても、新型インフルエンザワクチン接種により十分な免疫応答が得られた。重篤な副反応の出現はなく、副反応の発現頻度は健常対照よりも少なかった。本研究結果は、筋ジストロフィー患者に対するインフルエンザワクチン接種を推奨する根拠となり得る。

参考文献

- 1) Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, Herrera G, Watson BM, Wheeler AB, Licht DJ, Luan XQ, Coffin SE. JAMA. 2005 Nov 2;294(17):2188-94.
- 2) Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection- United States, April-August 2009. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report September 4, 2009/Vol. 58/No. 34.

F. 健康危険情報

なし