

## 幾何平均HI抗体価の推移1

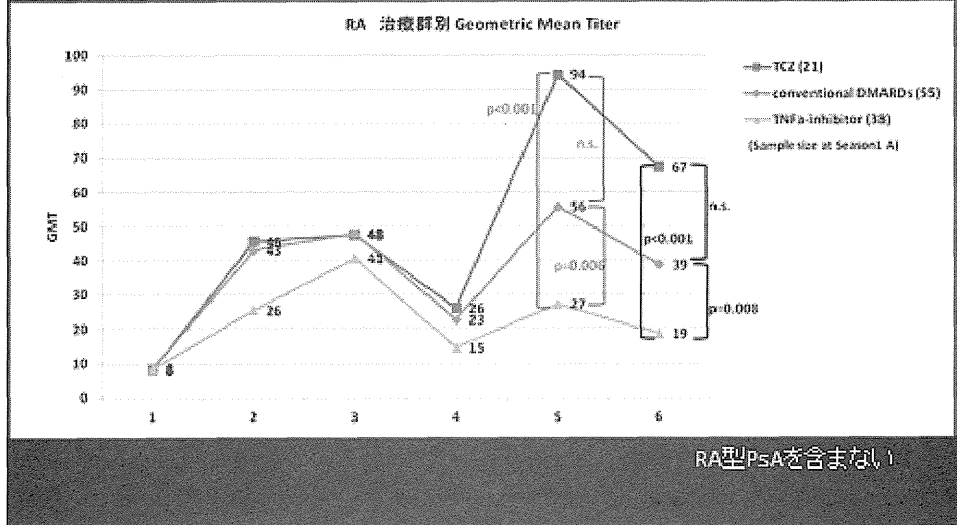


図2

## 幾何平均HI抗体価の推移2

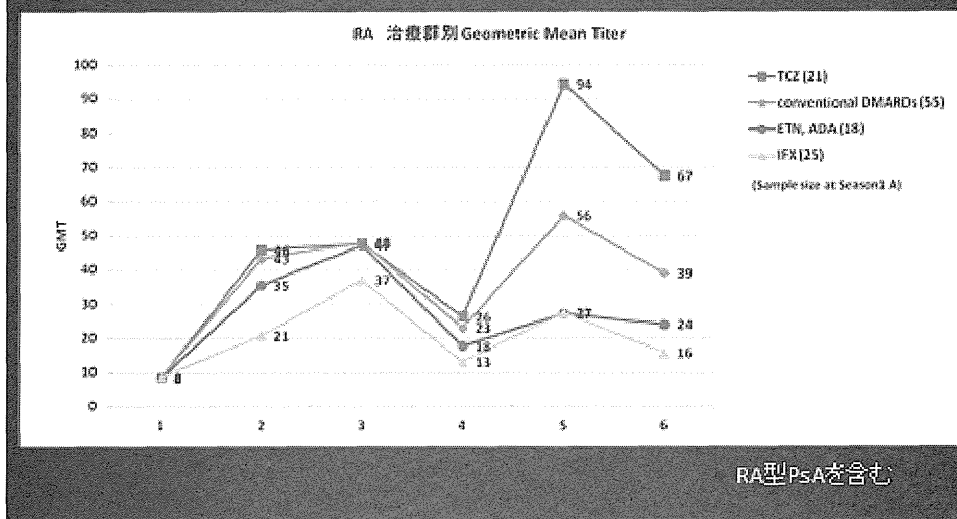


図3

表2

抗体応答割合 SRP(seroresponse propotion)  
接種後に抗体価が4倍以上上昇した者の割合

AH1N1

Seroresponse Proportion

Disease	Treatment / Pre Titr	S2A / S1A $\geq 4$ OR (CI95%)	S2B1 / S1A $\geq 4$ OR (CI95%)	S2C / S1A $\geq 4$ OR (CI95%)	S2B1 / S2A $\geq 4$ OR (CI95%)	S2C / S2A $\geq 4$ OR (CI95%)
RA						
	Age < 50 yrs	12.32 (1.11, 136.74)	3.81 (0.77, 18.89)	1.09 (0.21, 5.65)	1.45 (0.29, 7.13)	0.35 (0.03, 4.80)
	50 $\leq$ Age < 65 yrs	9.40 (0.93, 94.83)	1.01 (0.26, 3.88)	0.66 (0.14, 3.06)	0.51 (0.12, 2.14)	0.52 (0.10, 2.80)
	65 yrs $\leq$ Age	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Male	1.13 (0.22, 5.75)	0.84 (0.25, 2.82)	1.10 (0.29, 4.23)	0.58 (0.15, 2.27)	1.39 (0.25, 7.79)
	Female	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	S1A < 1:10	1.12 (0.33, 3.86)	1.15 (0.33, 4.02)	2.32 (0.64, 8.40)	3.51 (0.80, 15.40)	na
	S1A $\geq$ 1:10	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	S1B2 < 1:40	na	0.16 (0.05, 0.49)	0.08 (0.02, 0.32)	1.33 (0.41, 4.24)	1.39 (0.30, 6.32)
	S1B2 $\geq$ 1:40	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	TCZ	0.97 (0.18, 5.22)	1.95 (0.40, 9.44)	3.85 (0.77, 19.37)	1.40 (0.34, 5.74)	4.79 (0.86, 26.59)
	conventional DMAR	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	IFX	0.53 (0.10, 2.85)	0.46 (0.11, 1.90)	0.19 (0.04, 0.88)	0.39 (0.09, 1.79)	na
	ETN, ADA	0.73 (0.12, 4.66)	0.27 (0.06, 1.25)	0.18 (0.03, 0.95)	0.14 (0.02, 1.32)	0.36 (0.03, 3.97)

欠損なし、S1A&lt;1:40を解析対象とした。

表3

抗体保有割合 SPP(seroprotection propotion)  
防御レベルの抗体価を有する割合

AH1N1

Seroprotection Proportion

Disease	Treatment / Pre Titer	S2A $\geq 1:40$ OR (CI95%)	S2B1 $\geq 1:40$ OR (CI95%)	S2C $\geq 1:40$ OR (CI95%)
RA				
	Age < 50 yrs	44.17 (3.07, 635.90)	9.74 (1.39, 68.29)	2.28 (0.43, 12.05)
	50 $\leq$ Age < 65 yrs	7.94 (0.74, 84.91)	1.02 (0.24, 4.24)	0.78 (0.18, 3.47)
	65 yrs $\leq$ Age	1.00	1.00	1.00
	Male	0.87 (0.13, 5.69)	0.96 (0.24, 3.78)	1.04 (0.27, 4.06)
	Female	1.00	1.00	1.00
	S1A < 1:10	0.46 (0.12, 1.79)	0.53 (0.13, 2.26)	1.01 (0.29, 3.59)
	S1A $\geq$ 1:10	1.00	1.00	1.00
	S1B2 < 1:40	na	0.13 (0.04, 0.43)	0.09 (0.02, 0.33)
	S1B2 $\geq$ 1:40	1.00	1.00	1.00
	TCZ	0.95 (0.16, 5.73)	3.18 (0.48, 20.87)	3.72 (0.70, 19.70)
	conventional DMARDs	1.00	1.00	1.00
	IFX	0.32 (0.04, 2.36)	0.21 (0.04, 1.14)	0.17 (0.04, 0.82)
	ETN, ADA	1.12 (0.14, 8.93)	0.32 (0.06, 1.68)	0.42 (0.09, 2.01)

欠損なし、S1A&lt;1:40を解析対象とした。

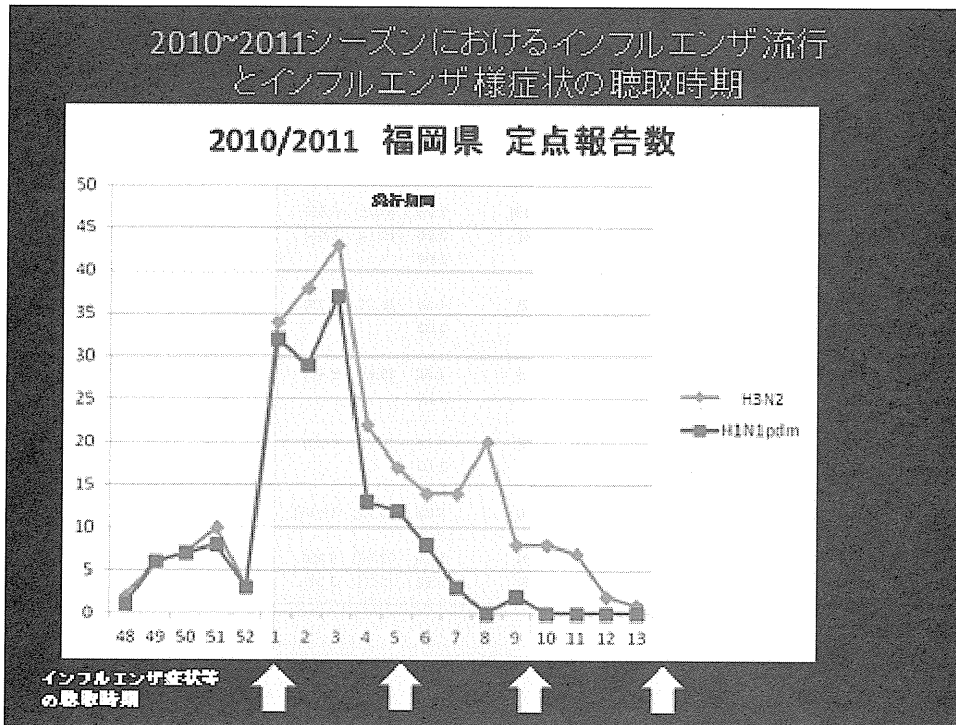


図4

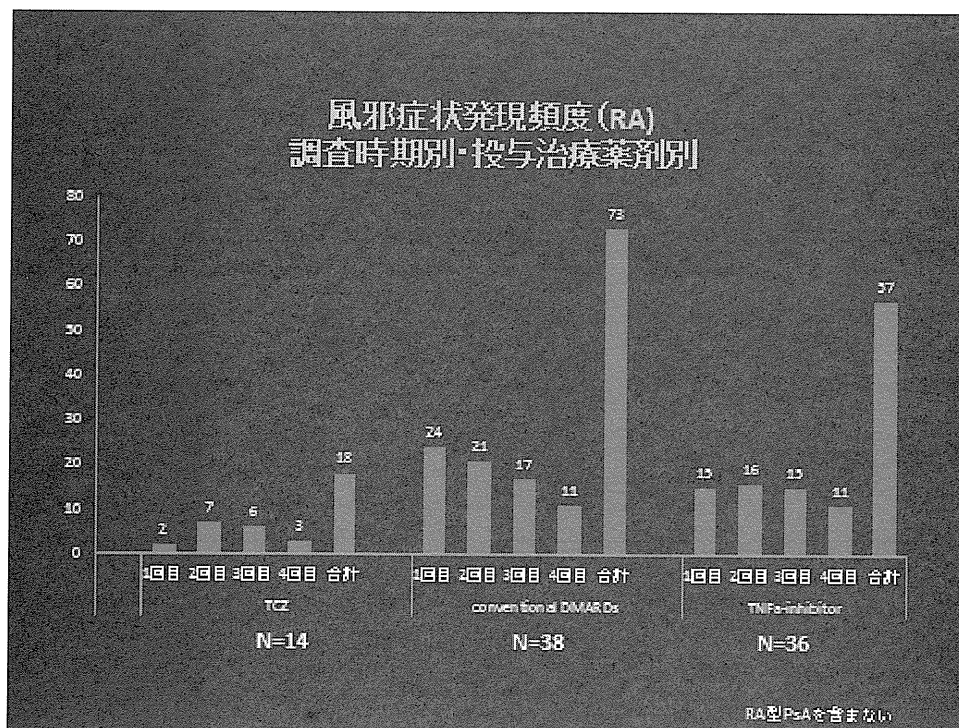


図5

表4

インフルエンザ感染の証明された  
生物学的製剤治療中の患者のワクチン接種後のHI抗体価

	TCZ			JFX			IFX			ETN		
	接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後	接種前	接種後	流行後
H1N1pdm	<10	320	1280	20	80	40	80	160	40	40	320	80
H3N2	40	80	160	<10	10	40	10	20	40	10	160	320
B	20	160	40	40	40	40	160	160	160	40	320	160

## 2010/11シーズン、妊婦インフルエンザワクチン接種による 臍帯血中の抗体移行に関する研究

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講師）  
研究協力者：河野 勝一（聖マリア病院周産期母子総合医療センター長）  
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

2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時には、わが国においても、妊婦は新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象となった。2010/11シーズンに、このA/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチンを妊婦に接種し、その免疫原性および臍帯血中の移行抗体、更にワクチンの安全性について調査（免疫原性研究、前向きcohort study）を行い、厚生労働省研究班「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究」（研究代表者：廣田良夫）の平成23年度総括・分担研究報告書に研究結果を報告した。今回、臍帯血中における抗体の移行状況について改めて詳細な解析を行ったので報告する。

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ワクチン接種後の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32人を解析対象とし、臍帯血中における抗体の移行状況を検討した。妊婦における接種4週後の抗体価と臍帯血中の抗体価とは、いずれの株においても極めて有意な強い相関が確認できた。妊婦のインフルエンザワクチン接種前後の抗体価による層別解析において、接種前・後共に防御レベルの抗体を維持していた妊婦群では臍帯血中でも防御レベルの完全な（抗体保有割合100%）抗体移行が確認された。接種後に防御抗体を確保した妊婦群では6～8割の頻度で防御レベルの移行抗体が確認された。

### 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ヶ月までの児はワクチン接種の適用外であり、母体からの抗体移行を除きワクチンによる防御手段がない。わが国においては、2009/10シーズンの新型インフルエンザ流行時に、妊婦は新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象となった為、妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性等についても報告は限られている<sup>1,2)</sup>。一方、新型インフルエンザ流行以前も含

めて、季節性インフルエンザワクチン接種における、妊婦から臍帯血や新生児への移行抗体に関する報告は極めて少ない<sup>3-5)</sup>。また、A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチンに関する同上の報告例は未だ無い。特に臍帯血中における免疫原性に関して詳細な解析報告事例は乏しく、妊婦に対するA/H1N1pdm株を含むワクチン接種後の臍帯血中における抗体の移行状況を確認する必要がある。今回、2010/11シーズンに実施した妊婦に対するA/H1N1pdm株を含むインフルエンザワクチン接種の調

査結果から、臍帯血中の防御レベルの抗体移行状況に重点を置き改めて詳細な解析を行ったので報告する。

## B. 研究方法

### 1. 対象

福岡県久留米市のM病院において、2010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、同意が得られた妊婦44人(臍帯血は双胎児を含む40子分)を研究対象とした。尚、除外基準は、①文書による同意が得られない妊婦 ②接種当日に38℃以上の発熱を認める妊婦(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妊婦 ④鶏卵、鶏肉、その他の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妊婦とした。尚、原則的に ⑤合併症妊娠である妊婦も除外した。

### 2. 方法

研究対象の妊婦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A/H1N1pdm株を含む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/プリズペン/60/2008)である。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に0.5mL皮下注射、1回接種とした。ワクチン接種は、2010年11月初旬～12月の初・中旬にはほぼ完了した。被接種者妊婦44人を追跡対象とし、接種直前(S0)、接種4週後(S1)に妊婦から採血を行い、また出産時に臍帯血(cord)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)」、追跡ハガキ調査(妊婦用・毎週・自記式、出産児用)、診療記録等により行った。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質問票を用いて、接種後24時間以内の眼呼吸器症候群症状(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、発疹)、接種後48時間以内の局所反応(発赤、腫脹、硬結、搔痒、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32人を解析対象とした。尚、母体での抗体価の上昇が見込まれないと考えられる、接種後2週以内での出産例5例は除外した。また双胎の場合はそれぞれの抗体価の平均値を解析に使用した。最終的に解析対象となった臍帯血は32子分である。

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2つとした;幾何平均抗体価Geometric mean titer (GMT)、抗体保有割合Seroprotective Proportion (sP)。尚、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。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<sup>6)</sup>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外来受診時に、研究分担者及び研究協力者より直接文書で説明を行い、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. 対象集団の妊婦の特性

2010/11シーズンの3価のA/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザHAワクチンを接種し、追跡期間中に出産があり、かつ臍帯血から血清を確保できた妊婦32人の対象者の特性は以下の通りである。ワクチン接種時の平均年齢は33.3歳(21-49歳)であり、妊娠前のBMIは20.7kg/m<sup>2</sup>(15.0-28.9kg/m<sup>2</sup>)であった。またワクチン接種時の平均妊娠週数は30.4週(21-37週)であり、接種から出産までの平均週数は8.2週(3-16週)であった。また、妊婦のワクチン接種前の抗体価は、A/H1N1pdm株では $<1:10$ の者が31.3%、 $1:10-1:20$ の者が37.5%、 $\geq 1:40$ の者が31.3%、A/H3N2株では夫々65.6%、28.1%、6.3%、B株では夫々31.3%、46.9%、21.9%であった(表1)。

### 2. 臍帯血中の抗体の移行状況

(ワクチン接種後の臍帯血中における抗体移行状況)

妊婦における接種4週後の抗体価と臍帯血中の抗体価との相関を調べたところ、A/H1N1pdm株で $r=0.89$

( $P<0.0001$ )、A/H3N2株で $r=0.92$ ( $P<0.0001$ )、B株で $r=0.79$ ( $P<0.0001$ )であり、いずれの株においても極めて有意な強い相関が見られた(図1)。

臍帯血における移行抗体はA/H1N1pdm株でGMTが31.5、sPは56%であった。A/H3N2株ではGMTが28.3、sPが53%、B株ではGMTが40.0、sPが69%であった(表2)。

この結果を母体の接種前後のHI抗体価により層化すると、接種前に既に防御レベルの抗体を維持していた群全体の妊婦において、その臍帯血中でも90~100%の頻度で防御レベルの移行抗体の保有が見られた(A/H1N1pdm株で90%：母体接種前 $\geq 1:40$ 、接種後 $<1:40$ 、臍帯血 $<1:40$ の1例を除くと100%となる、A/H3N2株で100%、B株で100%)。また接種4週後に防御レベルの抗体を維持していた群全体の妊婦では、その臍帯血中では72~85%の頻度で防御レベルの移行抗体の保有が見られた(A/H1N1pdm株で78%、A/H3N2株で85%、B株で72%)(表2)。

(母体及び臍帯血中での防御レベル： $\geq 1:40$ の抗体獲得状況)

①接種前に $<1:40$ で、接種後も $<1:40$ であった妊婦群の臍帯血中の抗体価及び抗体保有割合はA/H1N1pdm株(臍帯血の $n=8$ )でGMTが10.0、sPが0%、A/H3N2株( $n=12$ )でGMTが8.4、sPが0%、B株( $n=3$ )でGMTが12.6、sPが33%(3人中1人)であった。母体で抗体獲得が不良であると臍帯血でも抗体獲得が乏しい。②一方、接種前は $<1:40$ であったが、接種後に $\geq 1:40$ となった妊婦群では、A/H1N1pdm株( $n=14$ )で42.0、64%、A/H3N2株( $n=18$ )で54.4、83%、B株( $n=22$ )で37.6、64%であった。③接種前及び接種後とも $\geq 1:40$ の防御レベルの抗体を維持した妊婦群においては、その臍帯血中において完全な(抗体獲得割合100%)防御レベルの抗体移行が示された。A/H1N1pdm株( $n=9$ )で58.8、100%、A/H3N2株( $n=2$ )で113.1、100%、B株( $n=7$ )で80.0、100%であった。④A/H1N1pdm株に関してのみ、接種前に $\geq 1:40$ にも拘わらず接種後では $<1:40$ となった事例が1例のみ確認され、臍帯血中の防御レベルの抗体獲得もなかった(表3)。

### 3. 接種から出産までの週数と臍帯血中の移行抗体

妊婦における接種から出産までの週数別の層別解析では、A/H1N1株では3-6週で臍帯血中の抗体価はGMTが32.8、sPが57%、7-9週でGMTが18.1、sPが29%、10-16週でGMTが25.9、sPが38%であった。

A/H3N2株では3-6週でGMTが27.4、sPが55%、7-9週でGMTが23.3、sPが44%、10-16週でGMTが26.4、sPが50%であった。B株では3-6週でGMTが37.0、sPが67%、7-9週でGMTが32.8、sPが71%、10-16週でGMTが29.4、sPが44%であった(表4)。接種から出産までの週数が短い群では移行抗体の抗体価が幾分高い傾向を示したが有意性は示されなかった。

### D. 考察

妊婦における接種4週後の抗体価と臍帯血中の抗体とは極めて有意な強い相関を示している。インフルエンザに対する抗体に関しても母体の抗体産生に応じ臍帯血にも順当に移行しており、出生児にも免疫移行が成就することが示唆される。また本研究の結果から、予想された事ではあるが、母体での抗体獲得があれば臍帯血においてもほぼ一致した抗体獲得があり、逆に母体での抗体獲得が不良であれば臍帯血での抗体の獲得が乏しいことを実証した。

ワクチン接種によるインフルエンザ防御に関して、特に接種前に既に防御レベルの抗体を保有し、接種後も維持している妊婦群では臍帯血中の抗体価も高く、完全に(抗体獲得割合100%)防御レベルの抗体が獲得されている。同群の妊婦においては接種前から抗体価が高く、接種後の抗体価も高い状況が保たれていた。その為、臍帯血中でも移行抗体が保持され易い胎内環境であったと考えられる。このことより、これ等の群の出生児も十分な防御レベルの抗体を保有することが示唆される。また、ワクチン接種により防御レベルの抗体が獲得された妊婦群でも、その臍帯血中において6~8割で防御レベルの移行抗体が確認された。

本研究の対象集団である妊婦群は、接種時の在胎週数の平均は妊娠30.4週であり、接種から出産までの週数の平均は8.2週である。つまり、妊娠後期の妊婦がほとんどであり、ワクチン接種後臍帯血が得られる出産までの期間は概して短いものとなった。母体における抗体の獲得状況がほぼそのまま胎内環境となり、臍帯血における抗体の獲得状況となると思われるので、母体及び臍帯血中の抗体獲得状況についての更なる検討には、ワクチンの接種時期等も考慮した症例の蓄積が必要と考えられる。

母体に対するワクチン接種により防御レベルの抗体が妊婦のみならず臍帯血においても獲得されており、新生児期におけるインフルエンザ予防効果が発揮さ

れるものと考えられる。妊婦に対するインフルエンザワクチンの接種は、母体のみならず周産期における児のインフルエンザ予防対策に有効であると示唆される。

#### E. 結論

A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦において、妊婦における接種4週後の抗体価と臍帯血中の抗体価とは、いずれの株においても極めて有意な強い相関が見られた。ワクチン接種前・後共に防御抗体の維持があった妊婦群では、臍帯血中の抗体価は特に高く防御レベルの完全な抗体移行(抗体保有割合100%)が確認できた。またワクチン接種により防御抗体を獲得した妊婦群でもその臍帯血中において6~8割の頻度で防御レベルの移行抗体が確認された。

A/H1N1pdm株を含む季節性インフルエンザワクチン接種は、妊婦のみならずその児のインフルエンザ対策に有効であり、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) Ofuji S, Fukushima W, Deguchi M, et al. :Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A(H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. J Infect Dis 2011; 203; 1301-8.
- 2) Horiya M, Hisano M, Iwasaki Y, et al. Efficacy of double vaccination with the 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. Obstet Gynecol 2011; 118; 887-94.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) V Tsatsaris, C Capitani, 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.
- 6) 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.

#### 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) 井手悠一郎、井手三郎、大町福美、井手信、堤千代、中村和代、河野勝一、古賀正久、尾堂浩一、廣田良夫、妊婦にける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価について、第16回ワクチン学会、P-050、2012.11、横浜。

#### 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 対象集団の妊婦の特性

特性	N = 32
年齢 (歳)	33.3 ( 21-49 )
妊娠前のBMI	20.7 ( 15.0-28.9 )
接種時の在胎週数(妊娠週数)	30.4 ( 21-37 )
接種から出産までの週数	8.2 ( 3-16 )
接種前抗体価	
A/H1N1	
<1:10	10 ( 31.3 % )
1:10-1:20	12 ( 37.5 % )
≥1:40	10 ( 31.3 % )
A/H3N2	
<1:10	21 ( 65.6 % )
1:10-1:20	9 ( 28.1 % )
≥1:40	2 ( 6.3 % )
B	
<1:10	10 ( 31.3 % )
1:10-1:20	15 ( 46.9 % )
≥1:40	7 ( 21.9 % )

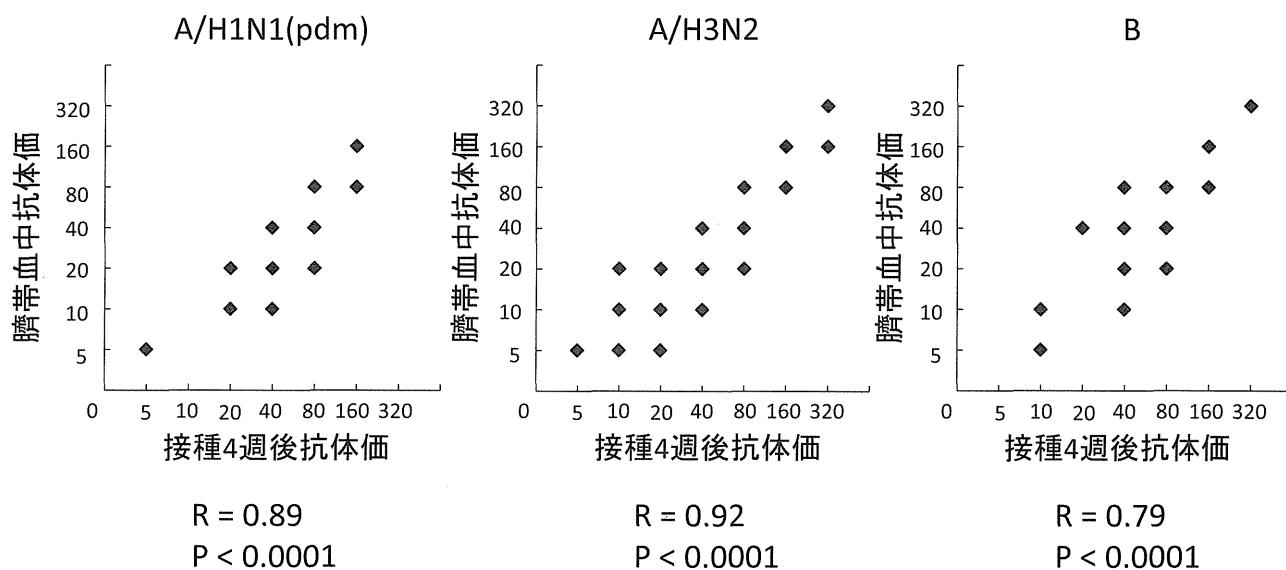


図1 接種4週後抗体価と臍帯血中抗体価

表2 母体の特性と臍帯血中の抗体価

	N	GMT			sP (%)		
		S0	S1	cord	S0	S1	cord
A/H1N1(pdm)							
全体	32	16.1	44.6	31.5	10 ( 31 )	23 ( 72 )	18 ( 56 )
接種前抗体価							
<1:40	22	9.4 *	37.6	24.9 *	-	14 ( 64 )	9 ( 41 )
≥1:40	10	52.8	65.0	52.8	-	9 ( 90 )	9 ( 90 )
接種4週後抗体価							
<1:40	9	-	14.7 *	10.8 *	-	-	0 ( 0 )
≥1:40	23	-	68.8	47.9	-	-	18 ( 78 )
年齢							
21-30	11	13.7	66.2	45.4	3 ( 27 )	10 ( 91 )	8 ( 73 )
31-35	11	24.2	35.3	27.4	4 ( 36 )	7 ( 64 )	5 ( 45 )
36-49	10	12.3	37.3	24.6	3 ( 30 )	6 ( 60 )	5 ( 50 )
BMI							
15.0-19.1	11	21.3	37.6	27.4	5 ( 45 )	7 ( 64 )	6 ( 55 )
19.2-21.1	10	12.3	65.0	49.2	1 ( 10 )	9 ( 90 )	7 ( 70 )
21.2-28.9	11	15.5	37.6	24.2	4 ( 36 )	7 ( 64 )	5 ( 45 )
接種から出産までの週数							
3-6	12	18.9	67.3	42.4	5 ( 42 )	10 ( 83 )	9 ( 75 )
7-9	9	14.7	29.4	25.2	2 ( 22 )	5 ( 56 )	4 ( 44 )
10-16	11	14.6	40.0	27.4	3 ( 27 )	8 ( 73 )	5 ( 45 )
A/H3N2							
全体	32	7.9	42.7	28.3	2 ( 6 )	20 ( 63 )	17 ( 53 )
接種前抗体価							
<1:40	30	6.8 *	39.1	25.8	-	18 ( 60 )	15 ( 50 )
≥1:40	2	80.0	160.0	113.1	-	2 ( 100 )	2 ( 100 )
接種4週後抗体価							
<1:40	12	-	11.2 *	8.4 *	-	-	0 ( 0 )
≥1:40	20	-	95.1	58.6	-	-	17 ( 85 )
年齢							
21-30	11	6.0	75.1	45.4	0 ( 0 )	8 ( 73 )	7 ( 64 )
31-35	11	6.4	22.7	18.8	0 ( 0 )	5 ( 45 )	5 ( 45 )
36-49	10	13.2	45.9	26.4	2 ( 20 )	7 ( 70 )	5 ( 50 )
BMI							
15.0-19.1	11	7.3	25.7 *	18.8 *	0 ( 0 )	6 ( 55 )	5 ( 45 )
19.2-21.1	10	7.6	98.5	65.0	1 ( 10 )	9 ( 90 )	9 ( 90 )
21.2-28.9	11	8.8	33.1	20.0	1 ( 9 )	5 ( 45 )	3 ( 27 )
接種から出産までの週数							
3-6	12	7.5	50.4	30.0	1 ( 80 )	8 ( 67 )	7 ( 58 )
7-9	9	6.8	34.3	23.3	0 ( 0 )	5 ( 56 )	4 ( 44 )
10-16	11	9.4	42.6	31.1	1 ( 9 )	7 ( 64 )	6 ( 55 )
B							
全体	32	13.5	51.9	40.0	7 ( 22 )	29 ( 91 )	22 ( 69 )
接種前抗体価							
<1:40	25	9.5 *	44.7 *	32.9 *	-	22 ( 88 )	15 ( 60 )
≥1:40	7	48.8	88.3	80.0	-	7 ( 100 )	7 ( 100 )
接種4週後抗体価							
<1:40	3	-	12.6 *	12.6 *	-	-	1 ( 33 )
≥1:40	29	-	60.1	45.1	-	-	21 ( 72 )
年齢							
21-30	11	10.0 *	51.5	40.0	1 ( 9 )	10 ( 91 )	7 ( 64 )
31-35	11	24.2	58.4	51.5	5 ( 45 )	10 ( 91 )	10 ( 91 )
36-49	10	10.0	45.9	30.3	1 ( 10 )	9 ( 90 )	5 ( 50 )
BMI							
15.0-19.1	11	13.7	37.6	24.2 *	1 ( 9 )	8 ( 73 ) *	5 ( 45 )
19.2-21.1	10	15.2	65.0	69.6	4 ( 40 )	10 ( 100 )	10 ( 100 )
21.2-28.9	11	12.1	58.4	40.0	2 ( 18 )	11 ( 100 )	7 ( 64 )
接種から出産までの週数							
3-6	12	16.8	63.5	44.9	3 ( 25 )	12 ( 100 )	9 ( 75 )
7-9	9	15.9	40.0	40.0	2 ( 22 )	7 ( 78 )	7 ( 78 )
10-16	11	9.4	51.5	35.3	2 ( 18 )	10 ( 91 )	6 ( 55 )

表3 接種前後の抗体価毎の臍帯血中抗体価及び抗体保有割合

接種前	接種4週後	N	Cord	
			GMT	sP
A/H1N1pdm				
<1:40	<1:40	8	10.0	0 ( 0 )
<1:40	≥1:40	14	42.0	9 ( 64 )
≥1:40	<1:40	1	20.0	0 ( 0 )
≥1:40	≥1:40	9	58.8	9 ( 100 )
A/H3N2				
<1:40	<1:40	12	8.4	0 ( 0 )
<1:40	≥1:40	18	54.4	15 ( 83 )
≥1:40	<1:40	0	-	
≥1:40	≥1:40	2	113.1	2 ( 100 )
B				
<1:40	<1:40	3	12.6	1 ( 33 )
<1:40	≥1:40	22	37.6	14 ( 64 )
≥1:40	<1:40	0	-	0
≥1:40	≥1:40	7	80.0	7 ( 100 )

表4 接種から出産までの週数毎の臍帯血中抗体価及び抗体保有割合

週数	N	Cord	
		GMT	sP
A/H1N1pdm			
3-6	7	32.8	4 ( 57 )
7-9	7	18.1	2 ( 29 )
10-16	8	25.9	3 ( 38 )
A/H3N2			
3-6	11	27.4	6 ( 55 )
7-9	9	23.3	4 ( 44 )
10-16	10	26.4	5 ( 50 )
B			
3-6	9	37.0	6 ( 67 )
7-9	7	32.8	5 ( 71 )
10-16	9	29.4	4 ( 44 )

## 免疫抑制剤内服患児のインフルエンザ発症率とワクチン接種の関連

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：田中 征治（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）  
研究協力者：津村 直幹（久留米大学医学部小児科）

### 研究要旨

近年、様々な疾患に免疫抑制剤や生物学製剤が使用されるようになってきた。免疫抑制剤内服中は易感染性であり、インフルエンザ感染した際には重症化の危険性や基礎疾患の悪化が懸念される。小児腎疾患の治療として主に使用される免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害剤内服中の患児に、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザ発症の関連を非内服群と比較し後方視的に過去3年分を調査した。

層別化解析では免疫抑制剤内服群でインフルエンザ感染のリスクが下がり、ワクチン接種群で感染者が多い傾向であった。多変量解析によるインフルエンザ発症リスクへの影響因子評価でも同様に、ワクチン接種が感染のリスクとなり（OR：3.922,  $P=0.0136$ ）、免疫抑制剤の服用がインフルエンザの発症のリスクを下げる（OR：0.352,  $P=0.0589$ ）傾向にあり従来の医学的見地とは合わない結果であった。年齢に関しては、ワクチン接種回数が1回である13歳以上を対象として同様の解析を行っても、年齢はインフルエンザ発症に影響なく、ワクチン接種者に感染のリスクが増し、免疫抑制剤の服用はインフルエンザの発症抑制と関連する傾向は変わらなかった。

### A. 研究目的

免疫抑制剤内服中は易感染性であり、インフルエンザ感染した際には重症化の危険性や基礎疾患の悪化が懸念されている。免疫抑制剤内服患者へのインフルエンザ発症率とワクチン接種の関連を非内服群と比較し後方視的に調査した。

### B. 研究方法

2011/2012シーズンに久留米大学医療センター小児科外来通院中の小児腎疾患児と健常者の3～19歳を対象とした。免疫抑制薬（カルシニューリン阻害剤2.5mg/kg以上）内服中の服用群48人、免疫抑制剤を使用していない非服用群32名、計80名を対象に2009/2010、2010/2011、2011/2012シーズンのワクチン接種歴と感染歴と免疫抑制剤内服歴に関して後方視的調査を行った。

対象者のインフルエンザ感染の既往を診療録、薬手帳でのインフルエンザ薬の処方歴、問診から調査

した。ワクチン接種は母子手帳を参照にした。感染の診断は迅速検査陽性又は同時期の家族内感染とする。

同一患者であっても、2011/2012シーズンで内服中であり2009/2010シーズンには腎炎発症前であれば非内服のため2009/2010シーズンの結果は非内服群として扱った。

### C. 研究結果

2011/2012シーズンでは対象者平均年齢12.3歳（5～19歳）、13歳以上は42名（52.2%）。免疫抑制剤内服群48名（60%）のうち13歳以上は23人（47.9%）であり、非内服群32名（40%）のうち13歳以上は19名（59.4%）であった。2010/2011、2009/2010シーズンは表1を参照。

ワクチン接種によるインフルエンザ発症リスク比の免疫抑制剤内服による層別解析では、2010/2011では免疫抑制剤内服者でもワクチン非接種群と比較し接種群に発症者が多く、非内服群でもワクチン接種者に発症者が多かった。以上から免疫抑制剤を服用

の有無に関わらず、ワクチン接種によってインフルエンザ発症リスクが増大する傾向が認められた(表2)。

多変量ロジスティック回帰分析によるインフルエンザ発症リスクへの影響因子評価では、2010/2011シーズンでワクチン接種が感染のORは3.922( $P=0.0136$ )と増加し、免疫抑制剤の服用によるORは0.352( $P=0.0589$ )とインフルエンザの発症のリスクを下げる傾向が見られた。ワクチン接種回数が1回である13歳以上を対象として同様の解析を行っても、年齢はインフルエンザ発症に影響なく、ワクチン接種者に感染のリスクが増し、免疫抑制剤の服用はインフルエンザの発症抑制と関連する傾向は変わらなかった。

#### D. 考察

本研究では免疫抑制剤内服者は発症のリスクが少なく、ワクチン接種者が発症のリスクが高いという結果が得られた。

免疫抑制剤患者の発症率が低い理由として、免疫抑制剤使用患者の保護者は病識が高いため児に感染予防の指導が十分行われていることが推察される。その他、免疫抑制剤内服者に使用したカルシニューリン阻害剤は発熱に関するサイトカインIL-2を抑制する作用を有しているため、内服者は軽度の感染であれば発熱無く不顕性感染者となった可能性もある。

ワクチン接種者に感染者が多い理由としては、感染の既往を問診のみで診断したことがバイアスになったこと、ワクチン接種による安心感から感染予防を怠ったこと、非内服群の一部に発症前の腎炎患者が数名入っていたことも影響したと考えられる。

#### E. 結論

小児腎疾患患児において、免疫抑制剤内服中のインフルエンザ発症リスクは非内服児と比較し低く、ワクチン接種によりインフルエンザ発症のリスクが増加した原因は不明である。3歳から19歳では、ワクチン接種回数が異なる13歳以上でも同様の結果が得られた。

#### 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

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. 対象者背景

	2009-2010	2010-2011	2011-2012
	(n=80)	(n=80)	(n=80)
年齢			
平均 (範囲)	10.3(3-17)	11.3(4-18)	12.3(5-19)
13 歳以上	26(32.5)	31(38.8)	42(52.5)
免疫抑制剤内服			
あり	24(30.0)	36(45.0)	48(60.0)
13 歳以上	9(37.5)	16(44.4)	23(47.9)
なし	56(70.0)	44(55.0)	32(40.0)
13 歳以上	17(30.4)	15(34.1)	19(59.4)

表 2. ワクチン接種によるインフルエンザ発症リスク比の免疫抑制剤内服による層別解析

免疫抑制剤内服	2009-2010			2010-2011			2011-2012		
	ワクチン接種		Risk Ratio (95%CI)	ワクチン接種		Risk Ratio (95%CI)	ワクチン接種		Risk Ratio (95%CI)
	あり	なし		あり	なし		あり	なし	
あり	38.9 (7/18)	16.7 (1/6)	2.33 (0.36, 15.30)	23.5 (4/17)	15.8 (3/19)	1.49 (0.39, 5.73)	41.7 (20/48)	-	-
なし	31.6 (12/38)	38.9 (7/18)	0.81 (0.39, 1.71)	56.5 (13/23)	19.1 (4/21)	2.97 (1.15, 7.69)	62.5 (20/32)	-	-

表 3. 多変量ロジスティック回帰分析によるインフルエンザ発症リスクへの影響因子評価

Parameter	2009-2010 (n=80)		2010-2011 (n=80)		2011-2012 (n=80)	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
ワクチン接種 (あり)	1.033 (0.372, 2.866)	0.9505	3.922 (1.325, 11.607)	0.0136	-	-
免疫抑制剤内服 (あり)	1.058 (0.374, 2.998)	0.9149	0.352 (0.119, 1.040)	0.0589	0.436 (0.173, 1.099)	0.0784
年齢[歳] (3-19 歳)	0.947 (0.834, 1.076)	0.4057	1.087 (0.943, 1.254)	0.2507	0.933 (0.826, 1.054)	0.2674

表4. 多変量ロジスティック回帰分析によるインフルエンザ発症リスクへの影響因子評価

Parameter	2009-2010 (n=80)		2010-2011 (n=80)		2011-2012 (n=80)	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
ワクチン接種 (あり)	1.021 (0.368, 2.837)	0.9676	3.619 (1.247, 10.507)	0.0180	-	-
免疫抑制剤内服 (あり)	1.004 (0.361, 2.796)	0.9937	0.370 (0.127, 1.082)	0.0695	0.412 (0.162, 1.043)	0.0612
年齢[歳] (13歳以上)	0.626 (0.224, 1.755)	0.3734	1.240 (0.426, 3.611)	0.6936	0.733 (0.296, 1.818)	0.5027

## 重症心身障害児・者におけるインフルエンザワクチンの 有効性(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）

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府公衆衛生研究所ウイルス）

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

施設入所の重症心身障害児・者(以下、重症者と略)は、ほぼ全員がインフルエンザワクチンを接種するためvaccine efficacy (VE)を用いた有効性の評価は困難である。そこで、2010/2011インフルエンザシーズンに、H1N1pdmを含む3価の不活化インフルエンザワクチン0.5mlを皮下接種した重症者103人(男性56人、女性47人、平均年齢42.0歳)のインフルエンザ様症状の発生を前向きに調査し、antibody efficacy (AE)を用いて有効性を評価した。接種後の幾何平均抗体価の上昇倍率(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)は、1.8、45(%)、16(%)であり、いずれもEMEA基準、FDA基準を満たさなかった。診断キット陽性例と不顕性感染を合わせたものをアウトカムとしたところ、AEは58%であり、これにSCRをかけたVEは9.3%と推測された。

### 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ワクチンによる免疫原性が十分でないことが明らかになった。さらに、重症者はワクチンの有効性も低下している可能性が推測されるが、施設入所の重症心身障害児・者(以下、重症者と略)は、ほぼ全員がインフルエンザワクチンを接種するため、ワクチンを接種した人としなかった人の間でアウトカムの発生頻度を比較するvaccine efficacy (VE)を用いた有効性の評価は困難である。

antibody efficacy (AE)は、ワクチン接種によって防御レベルの抗体を有する者と有さない者との間でアウトカムの発生頻度を比較する方法であり、これにseroconversion rate (SCR)を掛け合わせることで、VEを算出できる。しかし、もれなく発症を追跡し、ウイルスの型別の検討が必要があるため、これまでにAEによるワクチンの有効性を評価した報告は少なく、健常成人<sup>1)</sup>、施設入所高齢者<sup>2)</sup>、妊婦<sup>3)</sup>についてのみである。

本研究の目的は、施設入所の重症者のAEを求め、VEを推定し、インフルエンザワクチンの有効性の評価を行うことである。

### 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103人について、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 Lot. HA110A)0.5mlを1回、主治医が上腕外側皮下に接種し接種前(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、毎日検温し、37.8度以上の発熱時はすべて迅速診断キットによる検査を実施し、咽頭ぬぐい液を採取し、後日、ウイルス分離を実施した。



## 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)について求めた。アウトカムの定義を、①全期間の発熱、②迅速診断キット陽性期間の発熱、③迅速診断キット陽性の発熱、④ウイルス分離陽性例、⑤血清診断( $S2/S1 \geq 4$ )、⑥血清診断のある者のうちキット陽性期間の発熱のあったものと定義して、対象者の特性の関連および、防御レベルのH1N1抗体価を保有する場合のオッズ比についてロジスティック回帰分析を用いて求めた。

antibody efficacy(AE)は、 $[1 - (\text{adjusted OR})] \times 100$ の式で、vaccine's efficacyは、 $AE \times SCR$ の式で求めた。

(倫理的配慮)

本研究では、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に配慮した。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. 結果

重症者103人(男性56人、女性47人、平均年齢42.0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。表1に免疫原性を示した。重症者はSRPが46%(95%信頼区間:36-55)、SCRが16%(95%信頼区間:9-23)であり、EMA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 $_{low} \geq 40\%$ 、SPRの95%CI $_{low} \geq 70\%$ )を満たさなかった。また、ワクチン接種後のH1N1に対する免疫原性に性差、年齢差はなかったが、基礎疾患に喘息を有するもので免疫原性が低かった。

追跡期間中の37.8度以上の発熱の発症状況は図1の通りである。43人の発熱が確認され、そのうち、迅速診断キットでA型インフルエンザと診断されたものが11人、その中の5人からA/H1N1型のウイルスが分離された。

アウトカムと関連する対象者の特性を表2に示した。喘息を有するものではアウトカムを発症する者の割合が有意に高く、抗体価による発症防御の検討において交絡要因となっている可能性が考えられた。H1N1に対し、防御レベルのHI抗体価を保有する場合の各アウトカム発症のオッズ比について表3に示した。診断精度を①全期間の発熱から③迅速診断キット陽性例に限るほど診断精度が高まりそれに伴い、オッズ比は低下した。血清診断を用いた場合が最もオッズ比の低下が認められた。

アウトカムの検討として、迅速診断キットで陽性の発熱と、熱はないが抗体が流行終了後に4倍以上上昇した不顕性感染と考えられる例を合わせたものをインフルエンザ様症状と定義したところ、防御レベルのHI価を持つ場合の発症に対するオッズ比は0.34(95%信頼区間:0.10-1.14)、喘息の有無を補正した調整オッズ比は0.42(95%信頼区間:0.12-1.47)となった。

Antibody efficacyを、アウトカムごとに求めた。前述のインフルエンザ様症状に対するAEは58%、VEは9.3%と推測された。

## D. 考察

本研究は、Antibody efficacyを用いて、インフルエンザワクチンの有効性を評価した4番目の研究であり、重症者については初めての報告である。

一般に結果指標の基準を厳格にするほどインフルエンザの誤分類が減少し、有効性の評価においてより正確な結果が得られると考えられる。本研究ではアウトカムの定義を①全期間の発熱から②迅速診断キット陽性例に限るほど診断精度が高まりそれに伴い、オッズ比は低下した。一方、ウイルス分離の場合、オッズ比は逆に上昇している。これは、採取のタイミングや手技により適正にウイルスが分離できなかったため診断に誤分類が生じていると考えられる。

オッズ比が低く、統計学的有意差を検出できたのは血清学的診断のある者をアウトカムとした場合であるが、これは、流行前に防御レベルにあったものは発症しても4倍上の抗体価の上昇を示さない(抗体の頭打ち現象)ため、非発症に分類され、結果としてワクチンの有効性を過大評価してしまったと可能性が否定できない。

今回、迅速診断キットで陽性の発熱と、不顕性感染を合わせたものをインフルエンザ様症状として、AEおよびVEを推定した。AEは58%と過去の報告に比べると非常に低かった。本来、AEはワクチン株と抗原株の合致度による影響を強く受ける指標である。2010/11シーズンのワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09であった。国立感染症研究所の報告によると2010/11シーズン(2011年10月3日時点)の総分離・検出数11,956株における分離・検出比は、A(H1N1)pdm09が52%、A(H3N2)が32%、B型が15%であったとされている。A/H1N1に対しては、ワクチン株とウイルス株が合致しているため、本来であれば、AEはもっと高い値を示すはずである。今回、AEが58%と低かったことについては、アウトカムの誤分類によるものが考えられる。迅速診断キット陰性の発熱の中に真のインフルエンザが紛れ込んでいた可能性が示唆される。

VEについて、迅速診断キット陽性例と不顕性感染をアウトカムにした場合のAE58%で評価すると、VEは9.1%、最もAEの低い血清診断のある者のうちキット陽性期間に発熱のあった場合をアウトカムとした場合のAE88%で評価するとVEは14.1%となる。これは、重症者においてはSCRが低いためである。今後は、重症者でSCRが低いことの究明、および、より免疫原性の高いワクチンの開発が必要と考えられる。

## E. 結論

重症者のインフルエンザワクチンの有効性について評価した。迅速診断キット陽性例と不顕性感染をアウトカムにした場合のAE58%、SCR16%を乗じて求めたVEは9.1%であった。

## 参考文献

1) Hirota Y, Kaji M, Ide S, Kajiwaru J, Kataoka K, Goto S, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine* 1997; 15: 962-967.

- 2) Hara M, Tanaka K, Kase T, Maeda A, Hirota Y. Evaluation of seasonal influenza vaccination effectiveness based on antibody efficacy among the institutionalized elderly in Japan. *Vaccine* 2010; 28: 5664-5668.
- 3) Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, et al. Effectiveness of an influenza A(H1N1)2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: A prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine* 2012; 30: 7630-7636.

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

カテゴリー	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotection rate		Seroconversion rate	
	N	接種前 (S0)	1回接種後 (S1) <sup>2</sup>	S1/S0 <sup>2</sup>		n	( % : 95%CI )	n	( % : 95%CI )
【全サンプル】	103	16	29	1.8	(P<0.0001)	47	( 46 : 36-55 )	16	( 16 : 9-23 )
【性別】									
男性	56	15	24	1.6	(P<0.0001)	21	( 38 : 25-50 )	6	( 11 : 3-19 )
女性	47	17	36	2.2	(P<0.0001)	26	( 55 : 41-70 )	10	( 21 : 10-33 )
		(P=0.7706)	(P=0.0664)	(P=0.0369)			(P=0.0750)		(P=0.1762)
【年齢(歳)】									
< 30	23	19	41	2.1	(P<0.0001)	13	( 57 : 36-77 )	4	( 17 : 2-33 )
30-39	21	18	31	1.8	(P<0.0001)	11	( 52 : 31-74 )	6	( 29 : 9-48 )
40-49	23	13	25	1.9	(P<0.0001)	10	( 43 : 23-64 )	2	( 9 : 0-20 )
50+	36	15	24	1.6	(P<0.0001)	13	( 36 : 20-52 )	4	( 11 : 1-21 )
		(P=0.6340)	(P=0.2490)	(P=0.4970)			(P=0.4164)		(P=0.2470)
【接種前抗体価】									
< 1:10	33	5	12	2.4	(P<0.0001)	2	( 6 : 0-14 )	2	( 6 : 0-14 )
1:10-1:20	40	14	26	1.9	(P<0.0001)	17	( 43 : 27-58 )	11	( 28 : 14-41 )
≥ 1:40	30	65	84	1.3	(P=0.0625)	28	( 93 : 84-100 )	3	( 10 : 0-20 )
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)			(P<0.0001)		(P=0.0257)
【喘息の有無、季節性ワクチン接種の有無など】									
喘息 なし	93	17	30	1.8	(P<0.0001)	46	( 49 : 39-60 )	16	( 17 : 10-25 )
あり	10	9	17	2.0	(P=0.0002)	1	( 10 : 0-29 )	0	( 0 : 0 )
		(P=0.0426)	(P=0.0993)	(P=0.2862)			(P=0.0201)		(P=0.3549)

<sup>1</sup> 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  
<sup>2</sup> 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

図1. 発熱の発生状況

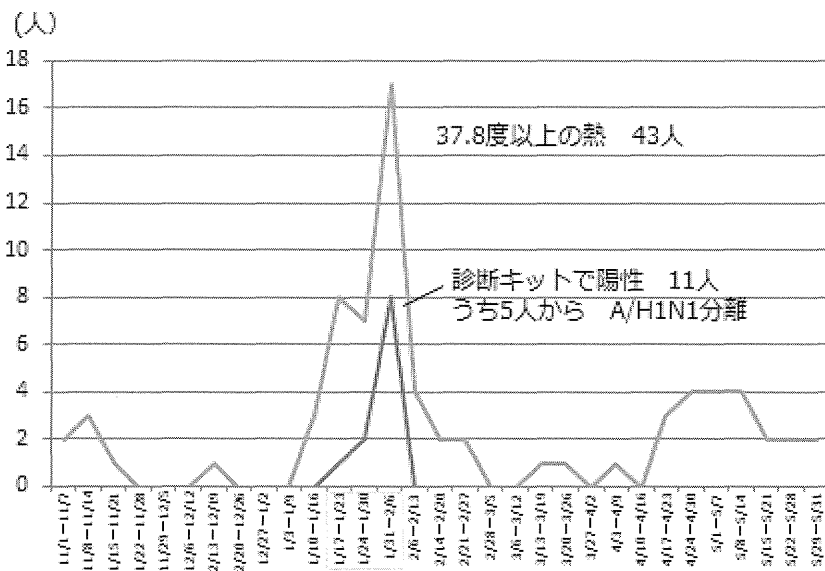


表2. インフルエンザ様疾患に関連する対象者の特性

カテゴリー	N	37.8度以上の発熱 (n=43)			キット陽性期間の発熱 (n=23)			キット陽性 (n=11)			ウイルス分離陽性 (n=5)			血清診断 (n=14)			キット陽性期間の血清診断 (n=12)		
		n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
<b>【性別】</b>																			
男性	56	26	1.00	ref.	11	1.00	ref.	6	1.00	ref.	4	1.00	ref.	5	1.00	ref.	5	1.00	ref.
女性	47	17	0.65	0.30 - 1.45	12	1.40	0.55 - 3.55	5	0.99	0.28 - 3.48	1	0.28	0.03 - 2.62	9	2.42	0.75 - 7.79	7	1.79	0.53 - 6.05
<b>【年齢（歳）】</b>																			
<30	23	8	1.00	ref.	3	1.00	ref.	2	1.00	ref.	0			1	1.00	ref.	1	1.00	ref.
30-39	21	9	1.41	0.42 - 4.75	6	2.67	0.57 - 12.43	2	1.11	0.14 - 8.64	1	1.00	ref.	1	1.10	0.06 - 18.77	1	1.10	0.06 - 18.77
40-49	23	10	1.44	0.44 - 4.74	5	1.85	0.39 - 8.87	1	0.48	0.04 - 5.66	1	0.91	0.05 - 15.52	5	6.11	0.65 - 57.15	3	3.30	0.32 - 34.35
50+	36	16	1.50	0.51 - 4.42	9	2.22	0.53 - 9.28	6	2.10	0.39 - 11.43	3	1.82	0.18 - 18.69	7	5.31	0.61 - 46.39	7	5.31	0.61 - 46.39
<b>【喘息の有無】</b>																			
喘息 なし	93	35	1.00	ref.	17	1.00	ref.	8	1.00	ref.	4	1.00	ref.	10	1.00	ref.	8	1.00	ref.
あり	10	8	6.63	1.33 - 33.01	6	6.70	1.70 - 26.39	3	4.56	(0.98 - 21.113)	1	2.47	0.25 - 24.56	4	5.53	1.33 - 23.01	4	7.08	1.65 - 30.44

表3. インフルエンザ様症状に対するオッズ比

接種後抗体価	N	37.8度以上の発熱 (n=43)			キット陽性期間の発熱 (n=23)			キット陽性 (n=11)			ウイルス分離陽性 (n=5)			血清診断 (n=14)			キット陽性期間の血清診断 (n=12)		
		n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
<b>Model1: crude</b>																			
HI<40	56	26	1.00	ref.	16	1.00	ref.	8	1.00	ref.	3	1.00	ref.	12	1.00	ref.	11	1.00	ref.
HI≥40	47	17	0.65	0.30 - 1.45	7	0.44	0.16 - 1.18	3	0.41	0.10 - 1.64	2	0.79	0.13 - 4.91	2	0.16	0.03 - 0.77	1	0.09	0.01 - 0.72
<b>Model2: adjusted for asthma</b>																			
HI<40	56	26	1.00	ref.	16	1.00	ref.	8	1.00	ref.	3	1.00	ref.	12	1.00	ref.	11	1.00	ref.
HI≥40	47	17	0.82	0.36 - 1.88	7	0.58	0.20 - 1.63	3	0.52	0.12 - 2.24	2	0.93	0.14 - 6.38	2	0.20	0.04 - 0.99	1	0.12	0.01 - 0.96