

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

インフルエンザ抗体価の持続性と交差反応に関する研究

研究分担者：入江 伸（医療法人相生会理事長）
研究分担者：都留 智巳（医療法人相生会ピーエスクリニック院長）
研究分担者：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）
研究協力者：福島 若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授）
研究協力者：高崎 好生（高崎小児科医院院長）
研究協力者：進藤 静生（医療法人しんどう小児科医院院長）
研究協力者：山下 祐二（医療法人やました小児科医院院長）
研究協力者：横山 隆（医療法人横山小児科医院院長）
研究協力者：芝尾 敬吾（医療法人しばおクリニック院長）
研究協力者：白源 正成（医療法人相生会博多クリニック院長）
研究協力者：麦谷 歩（医療法人相生会墨田病院）
研究協力者：江藤 隆（医療法人相生会博多クリニック）
研究協力者：洲崎 みどり（医療法人相生会ピーエスクリニック）
研究協力者：真部 順子（医療法人相生会杉岡記念病院臨床研究センター）
研究協力者：石橋 元規（医療法人相生会ピーエスクリニック）
研究協力者：伊藤 一弥（医療法人相生会墨田病院）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教授）

研究要旨

3価不活化インフルエンザワクチン(TIV)の複数のシーズンにわたる継続接種がワクチンの免疫原性に与える影響に関する報告は限られている。本研究では2009/10シーズンに0-3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種を受けた小児を対象として、2012/13シーズンにTIV接種を行い、抗体誘導と過去の継続接種との関連を検討した。

接種前抗体価が1:10未満であっても、A(H1)、Bに対しては1回接種で、A(H3)に対しても2回接種で幾何平均抗体価(GMT)は1:40以上に達した。また、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者でも、A(H3)、Bに対するGMTは1回接種で1:133、1:75と十分な抗体価に達した。また、A(H3)に対するsPは、2回接種後全ての者が1:40以上に達し、A(H1)では71%、Bでも92%の者が1:40以上に達した。これらの結果は、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆する既知の所見と整合するものである。ただし、A(H1)については、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者7名のGMTは、2回接種後も1:33に止まった。例数が少なく推定値は不安定なものと考えられるべきであるが、poor responderが含まれている可能性も考えられる。

年齢に対する抗体価のdose-responseは認められなかった。加齢によって免疫応答におけるimmaturityの状態を脱却し、抗原への暴露機会が増えるに従って、免疫学的特性を年齢によって代表させることが困難になると解釈できる。

TIVを継続接種した3-6歳の小児では、接種前抗体価が1:10未満であっても、幾何平均値において、1回接種で概ね十分な免疫応答が得られたことは、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆するものと考えられる。

A. 研究目的

小児におけるTIVの免疫原性に与える継続接種の影響を検討した。

B. 研究方法

2009/10シーズンに0-3歳でA(H1N1)pdm09ワクチン接種を受け、2010/11シーズンに季節性インフルエンザワクチン接種を受けた小児を対象に、市販の2012/13シーズン用TIV(財団法人阪大微生物病研究所)を規定量接種した(1回0.5mL、2回接種)。ワクチン株はA/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09、A/ビクトリア/361/2001(H3N2)、B/ウイスコンシン/1/2010であった(HAとして1mL中に30 μ g以上含有)。血清を接種前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)、シーズン終了後(S3)に採取し、Hemagglutination inhibition(HI)抗体価を測定した。免疫原性の結果指標として、幾何平均抗体価(geometric mean titer、以下GMT)、平均上昇倍数(mean fold rise、以下MFR)、Seroresponse proportion(接種後HI抗体価が4倍以上上昇したものの割合、以下sR)、Seroprotection Proportion(HI抗体価1:40以上のものの割合、以下sP)を算出した。また、保護者記入用質問票を用いて下記の情報を収集した:参加者のベースライン特性値(基礎疾患、ステロイド・免疫抑制剤の使用、A(H1N1)pdm09罹患歴、インフルエンザワクチン接種歴)、接種後24時間・48時間の副反応、および、2013年4月28日までの発病(毎週の発熱、鼻水・鼻閉、咽頭痛、咳・痰、医療機関受診、迅速診断キットの結果)。

C. 研究結果

54名の小児に対してワクチンを接種し、S0、S1、S2の抗体価が得られた53名を解析対象として、TIVの免疫原性について解析をおこなった。また、S3についても、抗体価が得られた44名を対象に解析を行った。なお、sPの解析からは接種前抗体価1:40以上の者を除外し、A(H1)26名、A(H3)20名、B18名を対象とした。

1. 幾何平均抗体価と平均上昇倍数

GMTとMFRを接種前抗体価、2010/11シーズン2回接種後抗体価、2012/13シーズンTIV接種の有無および年齢ごとにTable 1にまとめた。全体についてみると、接種前のGMTはA(H3)が最も高く1:58、A(H1)は1:32、Bは1:30であった。いずれの抗原についても

1回接種後GMTは1:40を超えた(A(H3)1:178、A(H1)1:125、B1:91)。2回目接種による追加的な上昇は小さく、MFR(S2/S1)はほとんど1に近かった。ただし、A(H3)に対して接種前抗体価が1:10以下であった者は、2回目の接種によって1回目接種の2倍の値に上昇した。シーズン終了後(S3)のGMTは、接種前の1.5倍から2倍の値となった。

接種前抗体価との関連についてみると、抗原に関わらず、接種前抗体価が高くなるほど接種後のGMTは高くなった。MFRは接種前抗体価が高くなるほど小さく、抗体上昇の頭打ち(negative feedback)を認めた。接種前抗体価が1:10未満の者は、A(H1)、Bに対しては1回接種でそれぞれ1:40、1:46に達し、A(H3)に対しても2回接種後1:40に達した。また、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者のGMTは、1:40以上に達した者に比較して低い値を示したものの、A(H3)、Bに対して1回接種で1:133、1:75と十分な抗体価に達した。ただし、A(H1)については、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者7名のGMTは、2回接種後も1:33に止まった。2011/12シーズンにTIV未接種であった者の、A(H1)、Bに対する接種前後のGMT(S0、S1、S2)は、接種した者に比べ高くなった。A(H3)に対しても接種後GMT(S1、S2)は同様の傾向を示した。年齢との関連についてみると、年齢上昇にともなうGMTの単調な上昇傾向は認められなかった。

2. Seroresponse proportion, sR

sRをTable 2にまとめた。抗原に関わらず、接種前抗体価が1:10以上の者のsRは1:10未満の者に比べ低くなった。これは、Table1のMFRで観察された抗体上昇の頭打ちと整合する結果であった。また、2010/11シーズン2回接種後にA(H3)に対して1:40未満であった者は、1:40以上であった者に比較して、2012/13シーズンのsRは低くなった。A(H1)対しては1:10未満の者の例数がと少なく上記の傾向は不明瞭なものとなった。Bについては同様の傾向は認められなかった。2011/12シーズンにTIV未接種であった者のA(H1)、Bに対するsRは、接種した者に比べ高くなった。一方、A(H3)については、非接種者のsRは接種した者に比べ低くなった。なお、年齢とsRの間にdose-responseは認められなかった。

3. Seroprotection proportion, sP

sPをTable 3にまとめた。抗原に関わらず、接種前

抗体価が1:10以上の者のsPは1:10未満の者に比べ高くなった。また、2010/11シーズン2回接種後に1:40未満であった者でも、A(H3)については、2回接種後全ての者が1:40以上に達し、A(H1)では71%、Bでも92%の者が1:40以上に達した。年齢とsPの間にdose-responseは認められなかった。

D. 考察

TIV接種歴のある3-6歳の小児54例(解析対象53例)を対象として2012/13シーズンに実施した本研究では、接種前抗体価が1:10未満であったものについても、A(H1)、Bに対しては1回接種で、A(H3)に対しても2回接種でGMTは1:40以上に達した、また、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者のGMTは、1:40以上に達した者に比較し低い値を示したものの、A(H3)、Bに対して1回接種で1:133、1:75と十分な抗体価に達した。また、A(H3)に対するsPは、2回接種後全ての者が1:40以上に達し、A(H1)では71%、Bでも92%の者が1:40以上に達した。これらの結果は、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆する既知の所見と整合するものである。ただし、本研究の結果については、後に研究の限界として述べるように、年齢等他の因子の影響を調整できていない点を考慮する必要がある。なお、A(H1)については、2010/11シーズンに2回接種後1:40未満であった者7名のGMTは、2回接種後も1:33に止まった。例数が少なく推定値は不安定なものと考えられるべきであるが、poor responderが含まれている可能性も考えられる。また、2011/12シーズンTIV未接種者の免疫応答が接種を受けた者に比べ良好であったことは、非接種の理由としてインフルエンザへの自然感染が含まれている可能性を含め、調査結果の更なる精査が必要であると考えられる。

年齢に対する抗体価のdose-responseは認められなかった。加齢によって免疫応答におけるimmaturityの状態を脱却し、抗原への暴露機会が増えるに従って、免疫学的特性を年齢によって代表させることが困難になると解釈することが妥当であろう。

本研究の限界として、sRおよびsPについては、頻度が5以下となるようなsparseなカテゴリを含む集計結果となったことから、解析は記述的なものに止めた。そのため、関連因子相互の影響を調整できていない。また、少数例のカテゴリについて得られた推定値は不安定なものと考えられるべきであろう。第2の限界点として、過去のインフルエンザ感染を明示的に説明変

数として取り入れていない点を指摘できるかもしれない。しかしながら、接種前抗体価を説明変数として採用したことによって、感染歴の十分な代替変数とは言えないまでも、ある程度はこれを補っていると考えられる。

E. 結論

TIV接種歴のある3-6歳の小児では、接種前抗体価が1:10未満の者も、その幾何平均値において、1回接種で概ね十分な免疫応答が得られたことは、TIVの継続接種による免疫応答の改善を示唆するものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

現在、研究継続中である。

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

Table 1. Geometric Mean Titer and Mean Fold Rise

Characteristics	N	N at S3	Mean Age	Geometric Mean Titer				Mean Fold Rise				
				S0	S1	S2	S3	S1/S0	S2/S1	S2/S0	S3/S2	S3/S0
A(H1N1)												
Entire	53	44	5	32	125	130	62	3.9 †	1.0	4.1 †	0.5 †	2.1 †
S0 Titer												
< 1:10	7	7	5	5 †	40 †	40 †	15 †	8.0 †	1.0	8.0 †	0.4 †	3.0 †
1:10	11	8	4	10	66	80	28	6.6 †	1.2	8.0 †	0.4 †	2.8 †
1:20	8	6	5	20	104	123	57	5.2 †	1.2	6.2 †	0.4 †	2.8 †
≥ 1:40	27	23	5	96	229	218	130	2.4 †	0.9	2.3 †	0.6 †	1.5 †
< 1:10	7	7	5	5 †	40 †	40 †	15 †	8.0 †	1.0	8.0 †	0.4 †	3.0 †
≥ 1:10	46	37	5	42	148	155	82	3.5 †	1.0	3.7 †	0.5 †	1.9 †
HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	7	6	5	7 †	30 †	33 †	13 †	4.4 †	1.1	4.9 †	0.4	2.0
≥ 1:40	46	38	5	41	155	160	80	3.8 †	1.0	3.9 †	0.5 †	2.1 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	30	145	152	59	4.9 †	1.1	5.1 †	0.4 †	2.0 †
Yes	39	30	5	33	118	123	63	3.6 †	1.0	3.7 †	0.5 †	2.1 †
Age												
3 yrs.	12	11		24	127	143	58	5.3 †	1.1	6.0 †	0.4 †	2.3 †
4 yrs.	12	10		48	151	160	92	3.2 †	1.1	3.4 †	0.6 †	1.5
5 yrs.	11	8		29	97	97	34	3.3 †	1.0	3.3 †	0.5 †	2.6 †
6 yrs.	18	15		32	127	127	70	4.0 †	1.0	4.0 †	0.5 †	2.1 †
A(H3N2)												
Entire				58	178	208	113	3.0 †	1.2 †	3.6 †	0.5 †	1.9 †
S0 Titer												
< 1:10	2	1	4	5 †	20 †	40 †	10 †	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
1:10	1	1	4	10	40	80	20	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
1:20	17	15	4	20	98	115	58	4.9 †	1.2	5.8 †	0.5 †	2.9 †
≥ 1:40	33	27	5	124	288	320	191	2.3 †	1.1	2.6 †	0.6 †	1.5 †
< 1:10	2	1	4	5 †	20 †	40 †	10	4.0	2.0	8.0	0.3	2.0
≥ 1:10	51	43	5	64	194	222	120	3.0 †	1.1	3.4 †	0.6 †	1.9 †
HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	19	14	5	52	133	149	66 †	2.6 †	1.1	2.9 †	0.5 †	1.6 †
≥ 1:40	34	30	5	63	209	251	146	3.3 †	1.2	4.0 †	0.6 †	2.1 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	108 †	290 †	290	168	2.7 †	1.0	2.7 †	0.6 †	1.6 †
Yes	39	30	5	47	149	184	94	3.2 †	1.2 †	3.9 †	0.5 †	2.1 †
Age												
3 yrs.		11		80	285	320	150	3.6 †	1.1	4.0 †	0.5 †	2.3 †
4 yrs.		10		38	127	143	98	3.4 †	1.1	3.8 †	0.7	2.5 †
5 yrs.		8		43	141	193	87	3.3 †	1.4	4.5 †	0.5 †	2.0
6 yrs.		15		77	187	210	116	2.4 †	1.1	2.7 †	0.5 †	1.4
B												
Entire				30	91	90	46	3.0 †	1.0	3.0 †	0.5 †	1.5 †
S0 Titer												
< 1:10	6	5	4	5 †	45	57	26	9.0 †	1.3	11.3 †	0.5	5.3
1:10	5	4	5	10	80	92	40	8.0	1.1	9.2	0.4	4.0
1:20	7	5	5	20	119	88	30	5.9 †	0.7	4.4 †	0.3	1.5
≥ 1:40	35	30	5	53	99	98	55	1.9 †	1.0	1.8 †	0.6 †	1.1
< 1:10	6	5	4	5 †	45 †	57	26	9.0 †	1.3	11.3 †	0.5	5.3
≥ 1:10	47	39	5	38	100	95	50	2.6 †	1.0	2.5 †	0.5 †	1.3 †
HI Titer after 2nd dose in 2010/11 season												
< 1:40	32	28	5	26	75	75 †	38 †	2.9 †	1.0	2.9 †	0.5 †	1.5 †
≥ 1:40	21	16	5	39	123	119	64	3.2 †	1.0	3.1 †	0.5 †	1.5 †
TIV in 2011/12 season												
No	14	14	4	30	108	108	40	3.6 †	1.0	3.6 †	0.4 †	1.3
Yes	39	30	5	31	86	84	49	2.8 †	1.0	2.8 †	0.6 †	1.6 †
Age												
3 yrs.		11		25	101	113	51	4.0 †	1.1	4.5 †	0.4 †	2.1 †
4 yrs.		10		32	76	76	43	2.4 †	1.0	2.4	0.6	1.2
5 yrs.		8		38	91	103	62	2.4 †	1.1	2.7 †	0.6	1.5
6 yrs.		15		29	97	80	38	3.3 †	0.8	2.7 †	0.5 †	1.4

p<0.05 in Wilcoxon signed rank test for comparisons within a category †; and in Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis rank test for comparisons among categories ‡.

Table 2. Seroreponse Proportion

Characteristics	N	N at S3	S1/S0 n (%)	S2/S0 n (%)	S3/S0 n (%)
A(H1N1)					
Entire	53	44	33 (62)	34 (64)	12 (27)
S0 Titer					
< 1:10	7	7	6 (86)	6 (86)	3 (43)
1:10	11	8	9 (82)	10 (91)	4 (50)
1:20	8	6	8 (100)	8 (100)	3 (50)
≥ 1:40	27	23	10 (37)	10 (37)	2 (9)
< 1:10	7	7	6 (86)	6 (86)	3 (43)
≥ 1:10	46	37	27 (59)	28 (61)	9 (24)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	7	6	4 (57)	5 (71)	1 (17)
≥ 1:40	46	38	29 (63)	29 (63)	11 (29)
TIV in 2011/12 season					
No	14	14	11 (79)	12 (86)	4 (29)
Yes	39	30	22 (56)	22 (56)	8 (27)
Age					
3 yrs.	12	11	9 (75)	10 (83)	3 (27)
4 yrs.	12	10	7 (58)	6 (50)	1 (10)
5 yrs.	11	8	7 (64)	6 (55)	2 (25)
6 yrs.	18	15	10 (56)	12 (67)	6 (40)
A(H3N2)					
Entire	53	44	23 (43)	30 (57)	12 (27)
S0 Titer					
< 1:10	2	1	2 (100)	2 (100)	0 (0)
1:10	1	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)
1:20	17	15	11 (65)	12 (71)	6 (40)
≥ 1:40	33	27	9 (27)	15 (45)	6 (22)
< 1:10	2	1	2 (100)	2 (100)	0 (0)
≥ 1:10	51	43	21 (41)	28 (55)	12 (28)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	19	14	6 (32)	8 (42)	3 (21)
≥ 1:40	34	30	17 (50)	22 (65)	9 (30)
TIV in 2011/12 season					
No	14	14	6 (43)	6 (43)	3 (21)
Yes	39	30	17 (44)	24 (62)	9 (30)
Age					
3 yrs.	12	11	5 (42)	6 (50)	3 (27)
4 yrs.	12	10	8 (67)	8 (67)	3 (30)
5 yrs.	11	8	5 (45)	8 (73)	3 (38)
6 yrs.	18	15	5 (28)	8 (44)	3 (20)
B					
Entire	53	44	26 (49)	26 (49)	9 (20)
S0 Titer					
< 1:10	6	5	6 (100)	6 (100)	4 (80)
1:10	5	4	5 (100)	5 (100)	3 (75)
1:20	7	5	6 (86)	6 (86)	0 (0)
≥ 1:40	35	30	9 (26)	9 (26)	2 (7)
< 1:10	6	5	6 (100)	6 (100)	4 (80)
≥ 1:10	47	39	20 (43)	20 (43)	5 (13)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	32	28	16 (50)	16 (50)	8 (29)
≥ 1:40	21	16	10 (48)	10 (48)	1 (6)
TIV in 2011/12 season					
No	14	14	9 (64)	9 (64)	3 (21)
Yes	39	30	17 (44)	17 (44)	6 (20)
Age					
3 yrs.	12	11	6 (50)	7 (58)	4 (36)
4 yrs.	12	10	5 (42)	5 (42)	2 (20)
5 yrs.	11	8	5 (45)	5 (45)	0 (0)
6 yrs.	18	15	10 (56)	9 (50)	3 (20)

Table 3. Seroprotection Proportion

Characteristics	N	N at S3	S1 n (%)	S2 n (%)	S3 n (%)
A(H1N1)					
Entire	26	21	22 (85)	23 (88)	11 (52)
S0 Titer					
< 1:10	7	7	5 (71)	5 (71)	1 (14)
1:10	11	8	9 (82)	10 (91)	4 (50)
1:20	8	6	8 (100)	8 (100)	6 (100)
< 1:10	7	7	5 (71)	5 (71)	1 (14)
1:10, 1:20	19	14	17 (89)	18 (95)	10 (71)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	7	6	4 (57)	5 (71)	0 (0)
≥ 1:40	19	15	18 (95)	18 (95)	11 (73)
TIV in 2011/12 season					
No	6	6	6 (100)	6 (100)	3 (50)
Yes	20	15	16 (80)	17 (85)	8 (53)
Age					
3 yrs.	7	6	7 (100)	7 (100)	3 (50)
4 yrs.	4	2	4 (100)	4 (100)	2 (100)
5 yrs.	6	6	4 (67)	4 (67)	3 (50)
6 yrs.	9	7	7 (78)	8 (89)	3 (43)
A(H3N2)					
Entire	20	17	16 (80)	20 (100)	11 (65)
S0 Titer					
< 1:10	2	1	0 (0)	2 (100)	0 (0)
1:10	1	1	1 (100)	1 (100)	0 (0)
1:20	17	15	15 (88)	17 (100)	11 (73)
< 1:10	2	1	0 (0)	2 (100)	0 (0)
1:10, 1:20	18	16	16 (89)	18 (100)	11 (69)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	8	7	5 (63)	8 (100)	4 (57)
≥ 1:40	12	10	11 (92)	12 (100)	7 (70)
TIV in 2011/12 season					
No	2	2	1 (50)	2 (100)	1 (50)
Yes	18	15	15 (83)	18 (100)	10 (67)
Age					
3 yrs.	4	4	4 (100)	4 (100)	3 (75)
4 yrs.	7	6	4 (57)	7 (100)	4 (67)
5 yrs.	6	5	6 (100)	6 (100)	3 (60)
6 yrs.	3	2	2 (67)	3 (100)	1 (50)
B					
Entire	18	14	16 (89)	17 (94)	9 (64)
S0 Titer					
< 1:10	6	5	4 (67)	5 (83)	2 (40)
1:10	5	4	5 (100)	5 (100)	3 (75)
1:20	7	5	7 (100)	7 (100)	4 (80)
< 1:10	6	5	4 (67)	5 (83)	2 (40)
1:10, 1:20	12	9	12 (100)	12 (100)	7 (78)
HI Titer afer 2nd dose in 2010/11 season					
< 1:40	13	11	12 (92)	12 (92)	6 (55)
≥ 1:40	5	3	4 (80)	5 (100)	3 (100)
TIV in 2011/12 season					
No	5	5	5 (100)	5 (100)	2 (40)
Yes	13	9	11 (85)	12 (92)	7 (78)
Age					
3 yrs.	4	4	4 (100)	4 (100)	2 (50)
4 yrs.	3	2	2 (67)	3 (100)	2 (100)
5 yrs.	4	2	4 (100)	4 (100)	1 (50)
6 yrs.	7	6	6 (86)	6 (86)	4 (67)

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザA (H1N1) pdmワクチンの 免疫原性に関する研究

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：中村 和代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）
研究協力者：堤 千代（聖マリア学院大学看護学部教授准教授）
研究協力者：今村 豊（聖マリア病院血液内科診療部長）
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：前田 一洋（阪大微研研究開発本部検査部サーベイランス2課課長）
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

血液悪性腫瘍患者においては、インフルエンザに対する罹患とその合併症による死亡のリスクが高い。この患者群における免疫抑制状態は細胞障害性の化学療法により生じるとされているが、免疫抑制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。本研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザA (H1N1) pdm09ワクチンの免疫原性について調査を行い、抗体反応に対する患者特性の影響について検討した(2009/10シーズン、前向き cohort study)。

今回の研究では、2009年11月から12月の間に福岡県のM病院にて50人の血液悪性腫瘍患者(男：20人、女：30人；平均年齢58.5)を対象として、2回の単価不活化インフルエンザワクチンの接種を行った。接種直前および各接種の4週後に採血を行い、それぞれの抗体価を測定した。抗体反応を評価する指標として、幾何平均抗体価の平均上昇倍数(MFR)、抗体応答割合(sP)、抗体保有割合(sP)を計算した。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)」、診療記録等により行った。

患者全体における抗体反応は健常成人と比較すると低かったが、2回目接種後には追加の抗体が誘導された(MFR, 2.3および3.9；sR, 32%および54%；sP, 27%および46%；それぞれ1回接種後および2回目接種後)。またリツキシマブ治療を受けた患者群での抗体反応は特に低く、多変量ロジスティック解析においてもリツキシマブ投与群の2回目接種後の抗体応答割合は極めて不良であった(OR = 0.09; P = 0.05)。

A. 研究目的

米国予防接種諮問委員会(US ACIP)は免疫不全状態の患者に対して毎年のインフルエンザワクチン接種を推奨している¹⁾。血液悪性腫瘍患者は免疫反応が乏しく、インフルエンザに対する罹患およびその合併症による死亡のリスクが高い²⁾。一般に細胞毒性の化学療法により液性免疫反応の減退が引き起こされ、感染症への罹患が増加するといわれている³⁾。実際この集団におけるインフルエンザへの高い罹患および死亡が報告されている⁴⁾。一方、この免疫抑

制状態に対する基礎疾患の役割はいまだ不明である。

2009年3月北アメリカで新しいインフルエンザA (H1N1) ウイルスが報告された⁵⁾。このウイルスは世界中に広がり2009インフルエンザパンデミックを引き起こした。このウイルスは人類にとって新しいものであったので、今回ウイルス株に対してナイーブな集団でのインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する稀な機会を得た。今回研究では血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザA (H1N1) pdm ワクチンの免疫原性について、免疫抑制剤の影響を

含めての評価を行なったので報告する。

B. 研究方法

1. 対象

2009年10月、福岡県久留米市のM病院において血液悪性腫瘍患者を募集した。文書による説明を行い、同意の得られた50人を研究対象とした。除外基準は、①文書による同意が得られない者 ②当日38℃以上の発熱がある者(後日接種は可能) ③過去にワクチン接種によるアレルギー反応を呈したことがある者 ④卵製品に対して既知のアレルギーがある者 ⑤DICによる出血傾向がある者 とした。

2. 方法

研究対象の血液悪性腫瘍患者50人全員に、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阪大微研の同Lot(HP01A)の単価不活化A(H1N1)pdm09ワクチン(ワクチン株：A/California/7/2009(H1N1))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0.5 mL皮下注射した。これを2回、4週の間隔をあけて行った。接種を受けた血液悪性腫瘍患者50人を追跡対象とし、接種直前(S0)、1回目接種4週後(S1)、2回目接種4週後(S2)に採血を行った。血液サンプルから血清分離・冷凍保存し、ワクチン製造元(阪大微研)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)」、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、研究班で作成した共通の自記式質問表を用いて、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(倦怠感、発疹、筋肉痛、頭痛、及び発疹)及び局所反応(発赤、腫脹、硬結、搔痒、及び疼痛)の情報を収集した。

3. 解析

インフルエンザワクチン接種による抗体反応の評価指標として、以下の3つを計算した：幾何平均抗体価Geometric mean titer(GMT)の平均上昇倍数Mean fold rise(MFR)、抗体応答割合Seroresponse proportion(sP)、抗体保有割合Seroprotection proportion(sP)。尚、HI価が1:10未満の検査結果については5と置き換えて計算した。また目的変数(2回目接種後のsR及びsP)

に対する各変数の効果を調べるために多変量ロジスティック解析を行った。このとき解析対象は接種前抗体価が<1:10である者に限定した。すべての統計解析にはSAS 9.3を使用した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮としては、本研究の対象の血液悪性腫瘍患者に対して、外来受診時に、研究協力者により文書をもって説明を行い、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(H20-014)及びM病院(H20-9-9)の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 対象集団の特性

年齢の中央値は59歳(範囲=21-83)で、48%が60歳以上であった。男性が40%であった。接種前抗体価が<1:10の者は患者の92%で、 $\geq 1:40$ は2人であった(1:40、1:80)。基礎疾患のうちリンパ腫の頻度が最も高く(42%)、急性白血病、骨髄腫とあわせた3疾病で全対象者の86%を占めた。化学療法ではステロイドが最もよく使われており(58%)、特にリンパ腫の治療において高頻度に用いられた(71%)。リツキシマブは11人の患者(22%)にのみ投与されたが、リンパ腫患者の半分近く(48%)に与えられていた(表1)。

2. 免疫原性

対象者全体では、2回接種後のGMTでも防御レベル($\geq 1:40$)には到達しなかった(S2=1:22)。MFRは1回目接種後に2.3、2回目接種後に3.9となった。sRは1回目接種後32%、2回目接種後54%、sPは1回目接種後27%、2回目接種後46%となり、いずれも1回目接種後に約30%、2回目接種後に約50%となった。従って2回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したと判断できる。年齢を60歳で区切って、比較すると、2カテゴリ間でいずれの指標についても有意差は認められなかった。女性は男性に比べてGMTは1回目接種後、2回目接種後ともに1/3以下であり、MFR、sRおよびsPも明らかに低かった。接種前抗体価<1:10のカテゴリ(患者の92%を占める)についてみると各指標は全対象者のそれとほぼ同一であり、全対象者と同様に2回接種後に追加の抗体誘導が観察された。接種前抗体価 $\geq 1:10$ の2つのカテゴリでは、MFRはほとんど増大せず、sRおよびsPはいずれも0%であった。リンパ

腫、急性白血病、骨髄腫の3つの基礎疾患において2回目接種後にMFRの有意な増加が確認されたが、その増加の程度には差が認められた(リンパ腫：2.0、急性白血病：4.6、骨髄腫：9.5)。同様にリンパ腫は他の基礎疾患に比べて有意に低いsR (S1/S0=10%; S2/S0=33%)およびsP (S1=10%; S2=19%)を示した。化学療法の各指標はいずれの薬剤においても、対象者全体よりおおむね低く、特にリツキシマブは低い値を示し、2回目接種後でMFR=1.3、sR=9%、sP=0%であった(表2)。

3. ロジスティック回帰解析

(2回目接種後抗体応答割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少したORがリンパ腫(P=0.01)、ステロイド(P=0.02)、抗がん剤(P=0.02)、リツキシマブ(P=0.01)において、また境界域の有意性が性別(P=0.09)で確認された。年齢、性別、基礎疾患を含めた多変量解析モデル1では、リンパ腫において境界域の有意性を示し(P=0.06)、性別はもはや有意な減少を示さなかった(P=0.50)。性別をモデルから除いたモデル2では、リンパ腫のORは統計学的に有意性を示した(OR=0.08; 95%CI=0.01-0.95)。モデル3で年齢と化学療法を含めると、統計学的有意性はリツキシマブについてのみ得られた(OR=0.08; 95%CI=0.01-0.86)。最終的に、年齢、リンパ腫、リツキシマブを含めたモデル4ではリツキシマブのみが境界域の有意性を示し(OR=0.09; 95%CI=0.01-1.04)、リンパ腫の有意な効果は認められなかった(OR=0.43; 95%CI=0.08-2.18)(表3)。

(2回目接種後抗体保有割合に対する解析)

単変量解析では有意に減少したORが性別(P=0.03)、リンパ腫(P=0.01)、抗がん剤(P=0.05)において、また境界域の有意性が骨髄腫(P=0.09)で観察された。リツキシマブ治療を受けていた患者の抗体価はいずれも防御レベルに達しなかったため、リツキシマブをモデルに含めることができなかった。年齢・性別・基礎疾患を含めた多変量モデル1では、リンパ腫のORは有意性を保持し(P=0.04)、性別のORは有意性を示さなかった(P=0.32)。性別をモデルから除外したモデル2では、リンパ腫のORはさらに強く減少した(OR=0.07; 95%CI=0.01-0.76)。年齢と化学療法を含めたモデル3では、統計学的に有意なORを示した変数はなかった。最終的に年齢、リンパ腫、化学療法を含めたモデル4では、リンパ腫のみが有意なOR減

少を示した(OR=0.10; 95%CI: 0.02-0.58)(表4)。

またCramer's Vを用いて、これら説明変数間の関係について調べた。性別とリンパ腫の間には0.42(P<0.01)の相関が存在した。実際、性別ごとのリンパ腫患者の頻度を調べると、女性においてより高い頻度のリンパ腫患者が確認された(男=3/20; 女=18/30)。単変量解析ではこの偏りにより、女性における低いORが示されたと考えられる。またリンパ腫とリツキシマブの間には0.53(P<0.001)の相関が見られた。リンパ腫の有無別のリツキシマブの頻度を調べると、そのほとんどがリンパ腫患者に投与されていた(リンパ腫患者=10/21; 非リンパ腫患者=1/29)。これらのことはTable 4のモデル4においてリンパ腫が有意な関連を保ったのは、モデルにリツキシマブが含まれていないことによることが強く示唆される。

4. 有害事象

死亡や深刻な有害事象は報告されなかった。1回目接種後、2人の患者のみが有害事象を報告した。1人の患者(2%)は全身反応で、もう一人の患者(2%)は局所反応であった。眼呼吸器症候群症状を報告したものはいなかった。一方、2回目接種後は4人の患者(8%)が眼呼吸器症候群症状、12人の患者(24%)が全身反応、10人の患者(20%)が局所反応を報告した。しかしながら、いずれの有害事象も軽度であった(表5)。

D. 考察

血液悪性腫瘍患者にインフルエンザA(H1N1)pdmワクチンの2回接種を行ったが、各免疫指標は低く、健常成人のそれよりもかなり低かった。通常、健常成人は1回のワクチン接種で抗体誘導がプラトーに達するが、血液悪性腫瘍患者では2回目のワクチン接種後でもさらなる抗体が誘導された。この患者群においては2回接種による追加の抗体誘導が見込まれるため、2回接種の実施が推奨される。特性ごとの各免疫指標の比較からは、女性、リンパ腫、ステロイド、抗がん剤、リツキシマブの項目において低い値が示された。リツキシマブは特に低く、2回目接種後でさえ、4倍上昇したのは1人のみで、 $1:40$ の抗体価を獲得した者はいなかった。

単変量解析で有意性を示した性別のORは、多変量解析でリンパ腫を同時に考慮するとsR、sPのいずれの解析においても有意性を失い、ORも1に近づいた。一方、性別を同時に考慮したリンパ腫の調整ORは、

sR、sPの両方に対してより強く減じられた。このことから性別において見られた有意性はリンパ腫との関係によることが示唆される。他方、化学療法ではリツキシマブの調整ORのみから有意性が示されたが、リツキシマブとリンパ腫の間には相関が存在した。性別同様、相関による影響が存在する可能性があったので、最終モデルではリツキシマブとリンパ腫の両方を同時に調整した。その結果、sRに対するリンパ腫のORは1に近づき、一方でリツキシマブのORはほぼ同じ値が保たれた。従ってリンパ腫ではなく、リツキシマブが抗体応答において障害となっていたことが示唆された。

リツキシマブはCD20抗原を特異的に認識し、貪食を誘導するモノクローナル抗体である。CD20抗原は悪性B細胞上に発現するが、成熟B細胞上にも発現する。ゆえにリツキシマブの投与は悪性B細胞のみではなく、成熟B細胞の破壊にもつながる。従ってリツキシマブ治療を受けた患者はB細胞欠損を引き起こす。このB細胞欠損は長く続き、長く完全寛解にある患者(≥6ヶ月)でさえも、インフルエンザワクチンに対する抗体誘導能が低いと報告されている⁶⁾。従ってこれらの患者はリツキシマブの投与後、長期に渡ってインフルエンザワクチン接種により最適な抗体価を誘導できない可能性があるため、最終投与からの期間について考慮する必要があると共に、私たちは彼らの周囲の人々に対してインフルエンザワクチン接種をはじめ伝播防止策を推奨する必要がある。

E. 結論

血液悪性腫瘍患者におけるインフルエンザA (H1N1) pdm09ワクチンの2回接種後の各抗体指標は低く、最適な抗体価を誘導することはできなかった。しかしながら2回目のワクチン接種は追加の抗体を誘導したため、このグループに対しては2回のワクチン接種を実施することが推奨される。また多変量ロジスティック解析から、リツキシマブがインフルエンザワクチンの免疫原性に対する障害となることが示された。従ってリツキシマブの投与歴のある患者に対するワクチン接種についてはその接種タイミングを考慮する必要がある、抗体獲得に失敗する可能性があることについて留意する必要がある。

参考文献

1) Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and

control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. MMWR Recomm Rep 2009; 58:1-52.

- 2) Hodges GR, Davis JW, Lewis HD, et al. Response to influenza A vaccine among high-risk patients. South Med J 1979; 72:29-32.
- 3) Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. Medicine (Baltimore) 2006; 85:278-287.
- 4) Liu C, Schwartz BS, Vallabhaneni S, et al. Pandemic (H1N1) 2009 infection in patients with hematologic malignancy. Emerg Infect Dis 2010; 16:1910-1917.
- 5) (CDC) CfDCAp. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection - Mexico, March-April 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58:467-470.
- 6) Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. Blood 2011;118:6769-6771.

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) Immunogenicity of pandemic influenza A (H1N1) monovalent vaccine among immunosuppressed hematooncology patients ; S Ide, Y Imanura, Y Ide, C Tsutsumi, Y Ifuku, M Koga, K Maeda, M Washio, Y Hirota, IEA World Congress of Epidemiology, 7-11 August 2011, Edinburgh, Scotland.

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

Table 1 Characteristics of patients with hematological malignancy

Characteristics	Patients (N = 50)
Age	
Median (range)	59 (21-83)
Gender	
Male	20 (40)
Prevaccination titer	
<1:10	46 (92)
1:10-1:20	2 (4)
≥1:40	2 (4)
Underlying disease	
Lymphoma	21 (42)
Acute leukemia	14 (28)
Myeloma	8 (16)
MDS ^a	3 (6)
Aplastic anemia	2 (4)
Other ^b	2 (4)
Chemotherapy ^c	
Steroid	29 (58)
Immunosuppressive agent	6 (12)
Anticancer agent ^d	16 (32)
Rituximab	11 (22)
Chemotherapy by Underlying disease	
Lymphoma	21 (100)
Steroid	15 (71)
Immunosuppressive agent	2 (10)
Anticancer agent ^d	13 (62)
Rituximab	10 (48)
Acute leukemia	14 (100)
Steroid	8 (57)
Immuno-suppressive agent	3 (21)
Anticancer agent ^d	2 (14)
Rituximab	1 (7)
Myeloma	8 (100)
Steroid	4 (50)

Note: Number in parentheses is expressed as percentage if not otherwise specified.

^a MDS (myelodysplastic syndrome)

^b Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.

^c Each treatment is not mutually exclusive.

^d Anticancer agents does not include rituximab.

Table 2 Immunogenicity of monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine on hematological malignancy patients

Category	N	GMT			MFR			sR				sP	
		S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0	S1/S0 ≥ 4	S2/S0 ≥ 4	S1 ≥ 1:40	S2 ≥ 1:40			
						n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
Entire sample	50	6	13	22	2.3	3.9	16 (32)	27 (54)	13 (27)	22 (46)			
Age													
21-59	27	6	16	27	2.3 *	4.3 *	9 (33)	15 (56)	8 (32)	12 (48)			
60-83	23	5	11	18	2.4 *	3.2 *	7 (30)	12 (52)	5 (22)	10 (44)			
Gender													
Male	20	7	26 †	43 †	4.0 * †	6.5 * †	10 (50) **	13 (65)	8 (44) **	12 (67) **			
Female	30	5	8	14	1.6 *	2.8 *	6 (20)	14 (47)	5 (17)	10 (33)			
Prevaccination titer													
<1:10	46	5 †	13	22	2.5 * †	4.4 *	16 (35)	27 (59)	13 (28)	22 (48)			
1:10-1:20	2	10	7	10	0.7	1.0	0	0	0	0			
≥1:40	2	57	57	80	1.0	1.4	0	0	-	-			
Underlying disease													
Lymphoma	21	5 †	7 †	10 †	1.4 †	2.0 * †	2 (10) **	7 (33) **	2 (10) **	4 (19) **			
Acute leukemia	14	6	13	30	2.0 *	4.6 *	5 (36)	9 (64)	3 (23)	8 (62)			
Myeloma	8	5	20	48	4.0	9.5 *	4 (50)	6 (75)	4 (50)	6 (75)			
MDS ^a	3	5	40	40	8.0	8.0	3 (100)	3 (100)	2 (67)	2 (67)			
Aplastic anemia	2	20	20	40	1.0	2.0	0	0	0	0			
Other ^b	2	5	320	160	64.0 *	32.0	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)			
Chemotherapy ^c													
Steroid	29	6	10	18	1.7 * †	2.9 * †	6 (21) ‡	11 (38) ‡	5 (19)	10 (37)			
Immunosuppressive agent	6	8	13	25	1.6	3.2	1 (17)	2 (33)	1 (20)	2 (40)			
Anticancer agent ^d	16	5	8 †	11 †	1.5 †	2.1 * †	2 (13) ‡	5 (31) ‡	2 (13)	4 (25)			
Rituximab	11	6	6 †	8 †	1.0 †	1.3 †	0	1 (9) ‡	0	0			

Note: GMT (geometric mean titer); MFR (mean fold rise); sR (seroresponse proportion); sP (seroprotection proportion), those with S0 ≥ 1:40 were excluded.

^a MDS (myelodysplastic syndrome)

^b Other includes chronic myelogenous leukemia and myelofibrosis.

^c Each treatment is not mutually exclusive and comparisons were conducted with absent group.

^d Anticancer agents does not include rituximub.

* P < 0.05 in Wilcoxon signed rank test for intra-category comparisons.

† P < 0.05 in Wilcoxon rank sum test or Kruskal-Wallis test for inter-category comparisons.

** P < 0.05 in χ^2 test.

‡ P < 0.05 in χ^2 test (compared with patients who were not administrated corresponding chemotherapeutics).

Table 3 Association between selected characteristics and **SeroResponse** proportion (S0 to S2) (n = 46)

			Crude	Multivariate model 1 ^a	Multivariate model 2 ^b	Multivariate model 3 ^c	Multivariate model 4 ^d
			0.73 (0.23-2.28)	1.58 (0.37-6.74)	1.52 (0.37-6.37)	0.71 (0.18-2.80)	0.96 (0.22-4.15)
			0.34 (0.10-1.18)	0.60 (0.14-2.63)			
			0.18 (0.05-0.61)	0.09 (0.01-1.12)	0.08 (0.01-0.95)		0.43 (0.08-2.18)
			2.13 (0.55-8.21)	0.40 (0.03-4.83)	0.40 (0.03-4.76)		
			2.71 (0.49-15.1)	0.39 (0.02-6.96)	0.47 (0.03-7.71)		
			0.22 (0.06-0.76)			0.75 (0.11-4.93)	
			0.48 (0.07-3.17)			0.42 (0.04-4.49)	
Anticancer Agents*	+/-	31/69	0.21 (0.06-0.75)			0.56 (0.08-3.84)	
			0.05 (0.01-0.45)			0.08 (0.01-0.86)	0.09 (0.01-1.04)

^a Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. ^b Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. ^c Model include age, steroid, immunosuppressive agents, anticancer agents and rituximab. ^d Model include age, lymphoma and rituximab. *Anticancer agents does not include rituximab.

Table 4 Association between selected characteristics and **SeroProtection** proportion (after S2) (n = 46)

Category	sP (%)	Crude		Multivariate model 1 ^a		Multivariate model 2 ^b		Multivariate model 3 ^c		Multivariate model 4 ^d		
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	
Age (yr)	60-83/36-59	44/48	0.83 (0.27-2.60)	0.75	2.14 (0.42-10.8)	0.36	1.98 (0.41-9.60)	0.40	0.93 (0.28-3.11)	0.91	2.02 (0.44-9.26)	0.37
Gender	Female/Male	33/67	0.25 (0.07-0.86)	0.03	0.48 (0.11-2.06)	0.32						
Underlying Disease												
Lymphoma	+/-	19/68	0.12 (0.03-0.46)	0.01	0.09 (0.01-0.94)	0.04	0.07 (0.01-0.76)	0.03			0.10 (0.02-0.58)	0.01
Acute Leukemia	+/-	62/40	2.40 (0.65-8.86)	0.19	0.66 (0.08-5.46)	0.70	0.66 (0.08-5.27)	0.69				
Myeloma	+/-	75/40	4.50 (0.81-25.2)	0.09	0.78 (0.06-10.4)	0.85	1.01 (0.08-12.2)	1.00				
Chemotherapy												
Steroid	+/-	37/57	0.44 (0.14-1.41)	0.17					1.11 (0.20-6.08)	0.91	0.69 (0.10-4.71)	0.70
Immunosuppressive Agents	+/-	40/47	0.77 (0.12-5.06)	0.78					0.57 (0.06-5.51)	0.63	0.88 (0.08-9.99)	0.92
Anticancer Agents*	+/-	25/56	0.26 (0.07-0.98)	0.05					0.23 (0.04-1.43)	0.12	0.96 (0.10-9.12)	0.97
Rituximab	+/-	0/58	NA									

Logistic regression model. CI: confidence interval; OR: odds ratio

^a Model include age, sex, lymphoma, acute leukemia, and myeloma. ^b Model include age, lymphoma, acute leukemia and myeloma. ^c Model include age, steroid, immunosuppressive agents and anticancer agents. ^d Model include age, lymphoma and anticancer agents. *Anticancer agents does not include rituximab.

Table 5 Reactogenicity of patients with hematological malignancy

	after first vaccination	after second vaccination
Oculorespiratory syndrome ^a		
Any	0 (0)	4 (8)
Red eyes	0 (0)	2 (4)
Facial edema	0 (0)	1 (2)
Respiratory symptoms	0 (0)	3 (6)
Systemic reactions ^b		
Any	1 (2)	12 (24)
Fever (>37.0°C)	1 (2)	3 (6)
Malaise	0 (0)	8 (16)
Myalgia	0 (0)	5 (10)
Headache	0 (0)	8 (16)
Rash	0 (0)	1 (2)
Local reactions ^b		
Any	1 (2)	10 (20)
Redness	0 (0)	7 (14)
Swelling	0 (0)	3 (6)
Induration	1 (2)	3 (6)
Itching	1 (2)	5 (10)
Pain	0 (0)	1 (2)

Note; Number in parentheses is expressed as percentage.

^a symptoms within 24hr after vaccination.

^b symptoms within 48hr after vaccination.

保育園児、幼稚園児、小・中学生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

小児における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の有効性を検討した(2012/2013シーズン、後ろ向きcohort study)。対象は、福岡県久留米市の保育園幼稚園児、小学生、および中学生である。保護者へのアンケート調査で、①2012/13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罹患状況(1回目と2回目)について質問した。36,300名に配布し、うち23,125名から回答を得、解析対象者は23,048名であった。アウトカムは、地域におけるインフルエンザ流行期の「発熱」、「医師の診断」、「迅速診断」とし、相対危険度と有効率を求めた。その結果、1回目のエピソードでは、発熱のみで判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.83、ワクチン有効率が17($p<0.001$)、小学生がそれぞれ0.88、12($p<0.001$)、中学生で0.81、19($p<0.01$)であった。1回目のエピソードを迅速診断で判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.65、ワクチン有効率が35($p<0.001$)、小学生が0.78、22($p<0.001$)、中学生では0.79、21($p<0.01$)であった。診察のみで判断した場合は統計学的有意差を認めなかった。2回目のエピソードでは、有意差を示す項目は減少し、発熱のみで判断した時の保育園幼稚園児($p<0.001$)と小学生($p<0.05$)、迅速診断で判断した場合の保育園幼稚園($p<0.01$)のみであった。以上より、インフルエンザ様疾患に対するワクチンの有効性が統計学的に証明された。

A. 研究目的

毎年インフルエンザによる流行は続いており、その効果的な予防、治療の関心は高い。特に、保育園幼稚園や学校での発症は、広汎な流行状況を招く。したがって、予防医学に期待が寄せられており、インフルエンザワクチンが担う役割は大きい。今回、小児における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の有効性を知るために、久留米市の保育園幼稚園児、公立小・中学生を対象に行った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。なお、同様の調査は過去2回(2006/2007と2008/2009シーズン)実施しているが、保育園幼稚園児から中学校まで同一のアンケート内容で一斉に調査を行ったのははじめてである。さらに、シーズン中の罹患が1回だけではないため2回目の罹患状況も調査に加えた。

B. 研究方法

- 1) アンケート配布対象者は、久留米市の保育園幼稚園児11,455名、公立小学校16,598名および中学校8,247名の総計36,300名の児童および生徒である。そのうち、23,125名から回答があり、インフルエンザ予防接種歴の無回答を除いた保育園幼稚園児7,565名、公立小学校11,143名および中学校4,340名の23,048名を解析対象者とした。
- 2) 久留米大学倫理委員会の許可、ならびに久留米市保育園、幼稚園協会、久留米市教育委員会の許可を得て、上記全員の保護者に対してアンケートを依頼した。アンケートは任意、無記名とした。
- 3) アンケートの項目：2012/13シーズンの、①ワクチン接種の有無、②発熱のエピソードとその時の受診状況、③インフルエンザ罹患の有無と診断方法等について質問した。
- 4) 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(シーズン1回目と2回目)より、相対危険、ワクチン有効率を算出した。

C. 研究結果

1. 回答率

久留米市住民基本台帳月報から得た各年齢の人口に対する回答数と回答率を表1に示した。アンケート配布数に対する回答数の割合は保育園幼稚園児の66.1%、小学生67.4%、中学生52.9%(合計で63.7%)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

表2にワクチン接種状況を示した。保育園幼稚園児の49.5%、小学生の45.1%、中学生の36.8%が1回以上のワクチン接種を行っていた。保育園幼稚園児の87.4%、小学生の81.2%は2回接種を受けていたが、中学生は1回接種が多かった。

3. 発熱のエピソード

インフルエンザや発熱性疾患に罹患したかどうかの結果を表3に示す。保育園幼稚園児が一番高く、回答があきらかな群の50.4%と半数に罹患歴があった。

4. インフルエンザの診断方法

シーズン1回目の罹患での診断方法を表4-1に、2回目を表4-2に示した。発熱時に医療機関を受診した頻度は1、2回目とも高かった。このうちインフルエンザと診断されたのは1回目は保育園幼稚園で45.3%、小学生で68.0%、中学生で77.4%と年齢が上がるごとに高くなっていった。2回目ではインフルエンザと診断された率は明らかに低下していた。診断方法は1回目、2回目とも迅速診断が圧倒的に多かった。

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では、1回目のエピソードの結果を表5-1に示した。発熱のみで判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.83、ワクチン有効率が17($p<0.001$)、小学生が相対危険0.88、ワクチン有効率が12($p<0.001$)、中学生では相対危険0.81、ワクチン有効率19($p<0.01$)であった。1回目のエピソードを迅速診断で判断したときの保育園幼稚園の相対危険0.65、ワクチン有効率が35($p<0.001$)、小学生が相対危険0.78、ワクチン有効率が22($p<0.001$)、中学生では相対危険0.79、ワクチン有効率21($p<0.01$)であった。

診察のみで判断した場合は統計学的有意差を認めなかった。同様に2回目のエピソードの結果を表5-2に示したが、有意差を示す項目は減少し、発熱のみで判断した時の保育園幼稚園児($p<0.001$)と小学生($p<0.05$)、迅速診断で判断した場合の保育園幼稚園($p<0.01$)のみであった。

D. 考察

久留米市の公立小学校、中学校の児童生徒を対象に過去2回、幼稚園児を対象に過去1回、インフルエンザワクチンの効果検証を行った。しかし、小中学校と幼稚園はアンケート様式が異なっていたため、全年齢を通じた検討を行えなかった。さらにシーズン中に複数の発熱のエピソードを訴えることもあるため、今回は2回目のエピソードに関する解析も含んだ。ワクチン接種率から考えると、これだけワクチン接種の重要性が叫ばれている状況で、保育園幼稚園児のみが5割であったが、小中学生では5割にも届いておらず、園、学校という閉鎖空間での流行を考えるといっそうの接種喚起が必要と考えられる。

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の有効性の評価を統計学的に行った。今回の調査では、ワクチン接種群と非接種群の比較では相対危険率、ワクチン有効率とも統計学的に有意であり、インフルエンザワクチンの有効性を支持する結果となった。1回目のエピソードと2回目を比較すると2回目でも有意差を示す項目が減少したのは、2回目の方が発熱のエピソードを呈した患者が1回目に比較して1/6程度に激減したためと考えられる。

過去2回の調査でも統計学的に有効性が検出されており、大規模な一定地域の調査ではワクチンの有効性は確定したと判断できる。

E. 結論

今回の地域の保育園幼稚園、小・中学生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の効果の統計学的検討で、いずれの年齢群においても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
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 アンケートの年齢別対象者数と回答率

年齢	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
人口	2,914	2,888	3,011	2,909	2,854	2,806	2,877	2,715	2,786	2,721	2,988	2,980	3,025	3,028	3,071	3,070
回答数	202	794	1,025	1,690	1,854	1,766	1,774	1,819	1,814	1,738	1,887	1,899	1,598	1,518	1,326	319
回答率(%)	6.9	27.5	34.0	58.1	65.0	62.9	61.7	67.0	65.1	63.9	63.2	63.7	52.8	50.1	43.2	10.4

年齢別人口 46,643 人(久留米市住民基本台帳月報)
 配布数 36,300 人(保育園・幼稚園 11455 人、小学校 16598 人、中学校 8247 人)
 回答数 23,125 人(保育園・幼稚園 7572 人、小学校 11191 人、中学校 4362 人)
 回答率 63.7%(保育園・幼稚園 66.1%、小学校 67.4%、中学校 52.9%)

表 2 ワクチン接種の有無

	接種群			未接種群	合計	接種率(%)
	1 回	2 回	回数不明			
保育園・幼稚園	468	3,252	23	3,822	7,565	49.5
小学校	933	4,037	51	6,122	11,143	45.1
中学校	1,035	531	30	2,744	4,340	36.8
全体	2,436	7,820	104	12,688	23,048	44.9

表 3 インフルエンザ、発熱を伴うかぜへの罹患状況

		はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園	(7565 人)	3,508	3,449	608
小学校	(11143 人)	2,960	7,325	858
中学校	(4340 人)	928	3,101	311

表 4-1 インフルエンザの診断方法(1 回目罹患)

医療機関を受診したか？

	はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園 (3508 人)	3,409	95	4
小学校 (2960 人)	2,797	133	30
中学校 (928 人)	870	53	5

インフルエンザと診断されたか？

	はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園 (3409 人)	1,504	1,813	92
小学校 (2797 人)	1,819	852	126
中学校 (870 人)	634	185	51

診断根拠は？

	診断のみ	迅速検査(+)	迅速検査(-)	無回答
保育園・幼稚園 (1504 人)	74	1,211	30	189
小学校 (1819 人)	81	1,394	34	310
中学校 (634 人)	16	486	12	120

表 4-2 インフルエンザの診断方法(2 回目罹患)

医療機関を受診したか？

	はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園 (828 人)	790	22	16
小学校 (319 人)	278	15	26
中学校 (62 人)	57	5	0

インフルエンザと診断されたか？

	はい	いいえ	無回答
保育園・幼稚園 (790 人)	111	653	26
小学校 (278 人)	126	126	26
中学校 (57 人)	28	25	4

診断根拠は？

	診断のみ	迅速検査(+)	迅速検査(-)	無回答
保育園・幼稚園 (111 人)	4	86	1	20
小学校 (126 人)	11	83	4	28
中学校 (28 人)	2	14	0	12

表 5-1 相对危険と有効率(1 回目のエピソード)

(1)診断基準:発熱

	感染者率(感染者数/総数)		相对危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	40.7%(1524/3743)	48.8%(1864/3822)	0.83(0.79~0.88)	17(12~21)	<0.001
小学校	23.7%(1191/5021)	27.0%(1652/6122)	0.88(0.82~0.94)	12(6~18)	<0.001
中学校	18.0%(288/1596)	22.2%(608/2744)	0.81(0.72~0.92)	19(8~28)	<0.01
全体	29.0%(3003/10360)	32.5%(4124/12688)	0.89(0.86~0.93)	11(7~14)	<0.001

(2)診断基準:診察

	感染者率(感染者数/総数)		相对危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	0.8%(29/3743)	1.2%(45/3822)	0.66(0.41~1.05)	34(-5~59)	0.080
小学校	0.6%(28/5021)	0.9%(53/6122)	0.64(0.41~1.02)	36(-2~59)	0.058
中学校	0.4%(7/1596)	0.3%(9/2744)	1.34(0.50~3.58)	-34(-258~50)	0.608
全体	0.6%(64/10360)	0.8%(107/12688)	0.73(0.54~1.00)	27(0~46)	0.054

(3)診断基準:迅速検査

	感染者率(感染者数/総数)		相对危険 RR(95%CI)	有効率 VE(95%CI)	P 値
	接種群	非接種群			
保育園・幼稚園	14.6%(547/3743)	22.6%(865/3822)	0.65(0.59~0.71)	35(29~41)	<0.001
小学校	13.4%(672/5021)	17.1%(1047/6122)	0.78(0.72~0.86)	22(14~28)	<0.001
中学校	12.1%(193/1596)	15.3%(420/2744)	0.79(0.67~0.93)	21(7~33)	<0.01
全体	13.6%(1412/10360)	18.4%(2332/12688)	0.74(0.70~0.79)	26(21~30)	<0.001

表 5-2 相対危険と有効率(2 回目のエピソード)

(1) 診断基準: 発熱

	感染者率(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			
保育園・幼稚園	8.8%(329/3743)	12.1%(462/3822)	0.73(0.64~0.83)	27(17~36)	<0.001
小学校	2.1%(106/5021)	2.8%(172/6122)	0.75(0.59~0.95)	25(5~41)	<0.05
中学校	1.1%(18/1596)	1.6%(45/2744)	0.69(0.40~1.18)	31(-18~60)	0.190
全体	4.4%(453/10360)	5.4%(679/12688)	0.82(0.73~0.92)	18(8~27)	<0.001

(2) 診断基準: 診察

	感染者率(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			
保育園・幼稚園	0.0%(1/3743)	0.1%(3/3822)	0.34(0.04~3.27)	66(-227~96)	0.625
小学校	0.0%(2/5021)	0.1%(9/6122)	0.27(0.06~1.25)	73(-25~94)	0.126
中学校	0.1%(2/1596)	0.0%(0/2744)	-	-	0.135
全体	0.0%(5/10360)	0.1%(12/12688)	0.51(0.18~1.45)	49(-45~82)	0.230

(3) 診断基準: 迅速検査

	感染者率(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			
保育園・幼稚園	1.0%(39/3743)	1.8%(68/3822)	0.59(0.40~0.87)	41(13~60)	<0.01
小学校	0.9%(43/5021)	1.1%(70/6122)	0.75(0.51~1.09)	25(-9~49)	0.154
中学校	0.5%(8/1596)	0.6%(17/2744)	0.81(0.35~1.87)	19(-87~65)	0.683
全体	0.9%(90/10360)	1.2%(155/12688)	0.71(0.55~0.92)	29(8~45)	<0.01