

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(2011/12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、重障者と略)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ず、さらに2シーズン目(2010/11シーズン)の接種でも有効な免疫原性が得られなかった。2シーズン目はインフルエンザの発病が確認されたため、3シーズン目の免疫応答への影響について調査した(2011/12シーズン、前向き cohort study)。代諾の得られた重障者101人(男性53人、女性48人、平均年齢41.9歳)、職員188人(男性60人、女性128人、平均年齢42.3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は重障者、職員ともに1,2シーズン目よりも高かった。接種後のGMTR、SPR、SCRは重障者で1.8、49%、14%と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。職員は、それぞれ2.1、70%、22%でありEMA基準のみ満たした。重障者では、前シーズンの発病者では、接種前抗体価が非発病者に比べて有意に高く、接種後の抗体価、抗体保有率も有意に高かった。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、重障者)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、基礎疾患や障害自体、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。季節性インフルエンザワクチンに関しては、重障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)}。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、重障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⁾。さらに、2シーズン目の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が、

H1N1に対する免疫原性はいずれもEMA基準、FDA基準を満たさなかった。2シーズン目はインフルエンザの発病が確認されたため、3シーズン目の接種前抗体保有状況や、免疫応答に影響を及ぼす可能性があり、検討が必要である。そこで、前2シーズンと同施設入所の対象者についてインフルエンザワクチン接種後の免疫原性についてH1N1型を中心に検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2011/2012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病院に入所中の重障者101人(男性53人、女性48人、平均年齢41.9歳)、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188人(男性60人、女性128人、平均年齢42.3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(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、重障者は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. 結果

重障者、職員ともに、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。両群ともにワクチン接種前後にインフルエンザ様症状を呈する者、および、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者はいなかった。H1N1、H3N2、Bに対する免疫原性について重障者はそれぞれ表1~3に、職員は表4~5に示した。

H1N1については、接種後のGMTR、SPR、SCRは重障者で1.8、49%、14%と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(表1)。職員は、それぞれ2.1、70%、22%でありEMA基準のみ満たした(表4)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SPRは統計学的有意に高かった。SCRについては、職員では接種前抗体価が高いほどは統計学的有意に低かったが、重障者では明らかな関連がみられなかった。重障者では、前シーズンのH1N1型インフルエンザ発病者は非発病者に比べて、接種前、接種後、流行終了後のいずれの時点の抗体価も統計学的有意に高かった。また、接種後の上昇倍率は発病のない者の方が有意に高く、SPRは発病者で有意に高かった。

H3N2については、接種後のGMTR、SPR、SCRは重障者で2.3、61%、27%とEMA基準、FDA基準を満たさなかった(表2)。職員は、それぞれ2.2、76%、22%でありEMA基準のみ満たした(表5)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SCRは統計学的有意に低く、SPRは統計学的有意に高かった。重障者では、前シーズンのH1N1型インフルエンザ発病の影響はみられなかった。

Bについては、接種後のGMTR、SPR、SCRは重障者で1.2、95%、2%(表3)、職員は、それぞれ1.3、98%、6%であり、ともにEMA基準のみ満たした(表6)。両群ともに、免疫原性に影響を与える因子として、接種前抗体価が高いほど上昇倍率、SCRは統計学的有意に低く、SPRは統計学的有意に高かった。重障者では、前シーズンのH1N1型インフルエンザ発病の影響はみられなかった。

D. 考察

我々は、H1N1pdm接種開始から2シーズン目での接種前抗体価は初回接種前よりも上昇していたものの、

接種後の免疫応答に改善がなかったことを報告した。2シーズン目には発病者も観察されたため、3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影響がみられるかを検討した。

H1N1pdmに対する接種前のSPRは重障者49%、職員70%で、ともに、2009/10シーズンの5%、9%、2010/11シーズンの28%、43%よりも高かった。また、重障者のうち、前シーズンにH1N1に発病していない者に限っても接種前のSPRは41%と、2009/10シーズンおよび、2010/11シーズンの接種前よりも高かったことから、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。しかし、その程度は重障者の方が低かった。

重障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。さらに、重障者では、前シーズンの発病の有無で有意差があり、発病者の方がGMTおよびSPRが高く、GMTR、SCRは低かった。2010/11シーズンは、重障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、2011/12シーズンは喘息の有無で差はみられなかった。喘息治療のない90人のうち2010/11シーズンにインフルエンザに発病したのは12人(13%)であったのに対し、喘息治療のあるものでは、11人のうち発病したのは4人(36%)と有意に高かったことから、喘息治療のあるものでは、2010/11の罹患の影響で、2011/12シーズンの接種前抗体価が高かったことが影響している可能性が考えられた。

SCRについては、職員では接種前抗体価が高いほどは統計学的有意に低く免疫応答の頭打ちが影響していると考えられるが、重障者では明らかな関連がみられなかった。これは、重障者の中に、接種前抗体価が低く、かつ、免疫原性の低い者のいる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。

重障者は職員に比べて、H1N1、H3N2、Bに対するSPRがいずれも有意に低かったが、SCR、上昇倍率に有意な差はみられなかった。重障者では、とくにH1N1についてのSPRが他の型に比べて低いが、今後発病の既往が増えることにより、免疫原性が改善する例が増える可能性があるかもしれない。今後の追跡が必要である。

E. 結論

重症心身障害者施設においてH1N1pdmワクチン初回接種から3シーズン目の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。接種前抗体価は重障者、職員ともに1,2シーズンより高かった。重障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。重障者では、前シーズンの発病者では、接種前抗体価が非発病者に比べて有意に高く、接種後の抗体価、抗体保有率も有意に高かった。

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.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

原めぐみ、大藤さところ、福島若葉、廣田良夫. ワクチン疫学研究の原理と方法：新型インフルエンザワクチンの免疫原性と有効性の評価. *日本衛生学雑誌* 2013;68:453-460.

2. 学会発表

- 1) 原めぐみ、田中恵太郎. 新型インフルエンザワクチン(2009)の免疫原性と有効性：重症心身障害者について. 第83回日本衛生学会総会、2013年3月24～26日、金沢.
- 2) 原めぐみ、大藤さところ、福島若葉、加瀬哲夫、前田一洋、廣田良夫. 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と安全性(2010/11シーズン). 第17回日本ワクチン学会学術集会、2013年11月30日～12月1日、津.

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H1N1に対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障害者 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数	Seroprotective rate	Seroconversion rate
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S3) ^{2,3}	S1/S0 ²	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)
【全サンプル】	101	17	31	20	1.8 (P<0.0001)	49 (49 : 38-59)	14 (14 : 7-22)
【性別】							
男性	53	14	24	16	1.8 (P<0.0001)	23 (43 : 30-58)	6 (11 : 4-23)
女性	48	21	40	26	1.9 (P<0.0001)	26 (54 : 39-69)	8 (17 : 7-30)
		(P=0.0775)	(P=0.0451)	(P=0.0318)	(P=0.793)	(P=0.2794)	(P=0.4375)
【年齢(歳)】							
<30	22	17	31	20	1.9 (P<0.0001)	12 (55 : 34-75)	3 (14 : 0-28)
30-39	23	18	32	19	1.8 (P<0.0001)	12 (52 : 31-73)	3 (13 : 0-27)
40-49	20	13	30	19	2.3 (P<0.0001)	10 (50 : 28-72)	5 (25 : 6-44)
50+	36	19	29	21	1.6 (P<0.0001)	15 (42 : 26-68)	3 (8 : 0-17)
		(P=0.6804)	(P=0.9648)	(P=0.1832)	(P=0.4485)	(P=0.7681)	(P=0.3896)
【接種前抗体価】							
<1:10	35	5	11	6	2.3 (P<0.0001)	3 (9 : 0-18)	3 (9 : 0-18)
1:10-1:20	34	14	28	18	2.0 (P<0.0001)	14 (41 : 25-58)	9 (26 : 12-41)
≥1:40	32	75	97	82	1.3 (P<0.0001)	32 (100 : 100)	2 (6 : 0-15)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.0317)
【前シーズンの発病(H1N1)】							
なし	85	13	25	16	1.9 (P<0.0001)	35 (41 : 30-53)	11 (13 : 7-22)
あり	16	62	95	70	1.5 (P<0.0001)	14 (88 : 61-100)	3 (19 : 0-38)
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.023)	(P=0.0007)	(P=0.6922)
【気管支喘息の有無】							
なし	90	15	29	19	1.9 (P<0.0001)	42 (47 : 36-57)	13 (14 : 8-23)
あり	11	33	48	33	1.5 (P<0.0001)	7 (64 : 31-89)	1 (9 : 0-41)
		(P=0.099)	(P=0.708)	(P=0.1017)	(P=0.1575)	(P=0.2878)	(P=0.6276)

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

表2. インフルエンザワクチンのH3N2に対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障者 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate		Seroconversion rate	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S2) ^{2,3}	S1/S0 ²		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	101	17	39	22	2.3	(P<0.0001)	62 (61 : 52-71)	27 (27 : 18-35)		
【性別】										
男性	53	15	33	20	2.2	(P<0.0001)	27 (51 : 37-64)	11 (21 : 10-32)		
女性	48	19	46	25	2.4	(P<0.0001)	35 (73 : 60-85)	16 (33 : 20-47)		
		(P=0.3369)	(P=0.1180)	(P=0.3589)	(P=0.6532)		(P=0.0235)	(P=0.1437)		
【年齢(歳)】										
<30	22	16	40	23	2.6	(P<0.0001)	11 (50 : 28-72)	7 (32 : 14-55)		
30-39	23	18	33	22	1.8	(P<0.0001)	14 (61 : 41-81)	4 (17 : 2-33)		
40-49	20	18	44	21	2.5	(P<0.0001)	15 (75 : 51-92)	7 (35 : 14-56)		
50+	36	16	39	23	2.4	(P<0.0001)	22 (61 : 43-77)	9 (25 : 11-39)		
		(P=0.7793)	(P=0.8603)	(P=1.0000)	(P=0.2053)		(P=0.4283)	(P=0.5584)		
【接種前抗体価】										
<1:10	28	5	12	7	2.4	(P<0.0001)	1 (4 : 1-8)	1 (4 : 0-8)		
1:10-1:20	41	15	41	22	2.8	(P<0.0001)	30 (73 : 58-85)	21 (51 : 35-65)		
≥1:40	31	61	105	67	1.7	(P<0.0001)	31 (100 : 89-100)	5 (16 : 5-34)		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P<0.0001)	(P<0.0001)		
【前シーズンの発病(H1N1)】										
なし	85	17	37	22	2.2	(P<0.0001)	52 (61 : 50-72)	20 (24 : 15-34)		
あり	16	17	50	26	3.0	(P<0.0001)	10 (63 : 35-85)	7 (44 : 20-70)		
		(P=0.4584)	(P=0.2023)	(P=0.3223)	(P=0.05025)		(P=0.9205)	(P=0.0936)		
【気管支喘息の有無】										
なし	90	18	39	23	2.2	(P<0.0001)	56 (62 : 51-73)	23 (26 : 17-36)		
あり	11	13	35	18	2.7	(P<0.0001)	6 (55 : 24-83)	4 (36 : 11-69)		
		(P=0.1944)	(P=0.3722)	(P=0.2135)	(P=0.2856)		(P=0.6215)	(P=0.4445)		

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

表3. インフルエンザワクチンのBに対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障害者 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate		Seroconversion rate	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S3) ^{2,3}	S1/S0 ²		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	101	59	69	59	1.2 (P<0.0001)	96 (95 : 91-100)	2 (2 : 0-7)			
【性別】										
男性	53	55	67	58	1.2 (P<0.0001)	51 (96 : 87-100)	0 (0 : 0-7)			
女性	48	63	72	60	1.2 (P<0.0001)	45 (94 : 83-99)	2 (4 : 1-14)			
		(P=0.2273)	(P=0.3085)	(P=0.6299)	(P=0.5492)	(P=0.6664)	(P=0.2234)			
【年齢(歳)】										
<30	22	53	75	57	1.4 (P<0.0001)	22 (100 : 100)	0 (0 : 0-15)			
30-39	23	71	80	78	1.1 (P<0.0001)	21 (91 : 72-99)	1 (4 : 0-13)			
40-49	20	61	77	59	1.3 (P<0.0001)	20 (100 : 100)	1 (5 : 0-15)			
50+	36	54	57	51	1.0 (P<0.0001)	33 (92 : 78-98)	0 (0 : 0-1)			
		(P=0.8045)	(P=0.1249)	(P=0.3427)	(P=0.0403)	(P=0.2899)	(P=0.4275)			
【接種前抗体価】										
<1:10	0									
1:10-1:20	9	20	40	23	2.0 (P<0.0001)	8 (89 : 68-100)	1 (11 : 0-32)			
≥1:40	92	65	73	65	1.1 (P<0.0001)	88 (96 : 89-99)	1 (1 : 0-6)			
		(P<0.0001)	(P=0.0045)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P=0.3175)	(P=0.1711)			
【前シーズンの発病(H1N1)】										
なし	85	59	71	58	1.2 (P<0.0001)	82 (96 : 0-99)	1 (1 : 0-6)			
あり	16	57	59	66	1.0 (P<0.0001)	14 (88 : 62-98)	1 (6 : 0-30)			
		(P=0.4940)	(P=0.0932)	(P=0.2717)	(P=0.0967)	(P=0.1291)	(P=0.1814)			
【気管支喘息の有無】										
なし	90	59	71	60	1.2 (P<0.0001)	86 (96 : 9-99)	2 (2 : 0-8)			
あり	11	55	58	55	1.1 (P<0.0001)	10 (91 : 59-100)	0 (0 : 0-28)			
		(P=0.4146)	(P=0.1170)	(P=0.2515)	(P=0.2708)	(P=0.5025)	(P=0.7931)			

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

表4. 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 重症心身障害者施設の職員 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate		Seroconversion rate	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S2) ^{2,3}	S1/S0 ²		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	188	20	43	27	2.1	(P<0.0001)	132 (70 : 64-77)	41 (22 : 16-27)		
【性別】										
男性	60	18	43	27	2.5	(P<0.0001)	43 (72 : 60-83)	19 (32 : 20-43)		
女性	128	22	43	27	2.0	(P<0.0001)	89 (70 : 62-73)	22 (17 : 11-24)		
		(P=0.1564)	(P=0.8823)	(P=0.8918)	(P=0.0704)		(P=0.7654)	(P=0.025)		
【年齢(歳)】										
<30	25	22	49	32	2.2	(P<0.0001)	18 (72 : 50-88)	8 (32 : 28-72)		
30-39	63	23	47	31	2.0	(P<0.0001)	48 (76 : 63-87)	13 (21 : 11-33)		
40-49	52	22	48	27	2.2	(P<0.0001)	41 (79 : 65-89)	13 (25 : 14-39)		
50+	48	16	33	20	2.1	(P<0.0001)	25 (52 : 37-67)	7 (15 : 6-28)		
		(P=0.2894)	(P=0.0650)	(P=0.0971)	(P=0.7481)		(P=0.0147)	(P=0.3402)		
【接種前抗体価】										
<1:10	44	5	20	10	4.1	(P<0.0001)	16 (36 : 22-51)	16 (36 : 22-51)		
1:10-1:20	69	16	32	20	2.1	(P<0.0001)	41 (59 : 48-71)	16 (23 : 13-33)		
≥1:40	75	60	87	65	1.4	(P<0.0001)	75 (100 : 100)	9 (12 : 5-19)		
		(P<0.001)	(P<0.001)	(P<0.001)	(P<0.001)		(P<0.0001)	(P=0.0075)		

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

表5. インフルエンザワクチンのH3N2に対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障害者施設の職員 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate		Seroconversion rate	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S2) ^{2,3}	S1/S0 ²		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	188	24	54	41	2.2	(P<0.0001)	143 (76 : 70-82)	41 (22 : 16-28)		
【性別】										
男性	60	27	66	47	2.4	(P<0.0001)	49 (82 : 70-90)	15 (25 : 15-38)		
女性	128	23	49	38	2.2	(P<0.0001)	94 (73 : 65-81)	26 (20 : 13-22)		
		(P=0.4189)	(P=0.0927)	(P=0.3945)	(P=0.8092)		(P=0.2177)	(P=0.4681)		
【年齢(歳)】										
<30	25	19	56	40	2.9	(P<0.0001)	18 (72 : 51-88)	5 (20 : 7-41)		
30-39	63	23	54	40	2.4	(P<0.0001)	50 (79 : 67-89)	15 (24 : 14-36)		
40-49	52	31	60	41	1.9	(P<0.0001)	43 (83 : 70-92)	11 (21 : 11-35)		
50+	48	22	46	42	2.1	(P<0.0001)	32 (67 : 52-80)	10 (21 : 10-35)		
		(P=0.2652)	(P=0.5132)	(P=0.9916)	(P=0.3539)		(P=0.2420)	(P=0.9716)		
【接種前抗体価】										
<1:10	35	5	22	13	4.4	(P<0.0001)	10 (29 : 22-51)	10 (29 : 22-51)		
1:10-1:20	71	16	42	33	2.6	(P<0.0001)	51 (72 : 47-71)	24 (34 : 13-33)		
≥1:40	82	68	99	79	1.5	(P<0.0001)	82 (100 : 100)	7 (9 : 5-19)		
		(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)	(P<0.0001)		(P<0.0001)	(P=0.0005)		

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

表6. インフルエンザワクチンのBに対する免疫原性(幾何平均抗体価)¹ 重症心身障害者施設の職員 2011/12

カテゴリー	N	幾何平均抗体価			上昇倍数		Seroprotective rate		Seroconversion rate	
		接種前 (S0)	1回接種後 (S1) ²	シーズン後 (S2) ^{2,3}	S1/S0 ²		n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)		
【全サンプル】	188	79	101	96	1.3	(P<0.0001)	184 (98 : 96-100)	12 (6 : 3-11)		
【性別】										
男性	60	72	102	99	1.4	(P<0.0001)	59 (98 : 9-100)	6 (10 : 4-21)		
女性	128	82	100	95	1.2	(P<0.0001)	125 (98 : 95-100)	6 (5 : 2-10)		
		(P=0.1003)	(P=0.9224)	(P=0.8264)	(P=0.2848)		(P=0.7643)	(P=0.1648)		
【年齢(歳)】										
<30	25	66	103	100	1.6	(P<0.0001)	25 (100 : 100)	5 (20 : 6-36)		
30-39	63	75	94	93	1.3	(P<0.0001)	61 (97 : 92-100)	3 (5 : 0-11)		
40-49	52	81	104	97	1.3	(P<0.0001)	50 (96 : 91-100)	3 (6 : 0-12)		
50+	48	90	104	99	1.2	(P<0.0001)	48 (100 : 100)	1 (2 : 0-6)		
		(P=0.2684)	(P=0.8277)	(P=0.9933)	(P=0.58717)		(P=0.4478)	(P=0.0228)		
【接種前抗体価】										
<1:10	0									
1:10-1:20	4	20	160	67	8.0	(P<0.0001)	4 (100 : 100)	3 (75 : 33-100)		
≥1:40	184	81	100	97	1.2	(P<0.0001)	180 (98 : 96-100)	9 (5 : 2-8)		
		(P=0.0004)	(P=0.6421)	(P=0.3888)	(P=0.0002)		(P=1.000)	(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

2012/13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、2012/13シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2333）。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12.9%、B型が5.2%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45%（95%CI: 20~61%）、B型については15%（95%CI: -50~52%）であった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.82倍となり統計学的有意な結果となったが、B型についてはこのような有意な相関は認められなかった。有熱期間は、A型、B型ともに、ワクチン接種群と非接種群の間で有意な差は認められなかった。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、H7N9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達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、2004/05シーズンに土浦市立大岩田小学校、2005/06シーズンに同校及び土浦市立第二小学校、2006/07シーズンから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続けている。2006/07シーズン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%、2007/08シーズンはA型に対して68%、2008/09シーズンはA型に対して40%という統計学的に有意な結果を得た。2009/10シーズン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、2010/11シーズンは以前と同様の調査を行うことが可能であった。しかし、この年度のワクチン有効率は低く、A型に対して33%、B型に対して14%の点推定値であり、どちらも統計学的有意には達しなかった。2011/12シーズンも同様で、A型に対して-1%、B型に対して-7%という結果であった。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2012/13シーズン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24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2013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、2012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。2013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、イナビル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 10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24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(2012年10月1日時点)は合計で2458人、回答は2333名からあり、回収率は全体で94.9%、学校別回収率はそれぞれ93.5%、98.6%、97.2%、98.4%であった。各校の学年別人数構成を表1に示す。

2. ワクチン接種

2012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1320名、4校全体での接種率は57.4%(23年度は59.3%、

22年度は61.4%、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、58.7%、58.6%、57.9%、53.9%であった。

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($P=0.007$)。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60.0%、高学年は55.1%と有意差を認めた($\text{Chi-square } 5.63, P=0.018$)。

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、70名、166名、74名、153名であった。質問票Bの回収数はそれぞれ、64枚(91.4%)・157枚(94.6%)・70枚(94.6%)・143枚(93.5%)であった。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300名(罹患率12.9%)、B型罹患患者は121名(罹患率5.2%)であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは8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13名であった。以後の解析はこの13名を除いて行った。

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型は、低学年のほうが有意に高い罹患率を認めたが、B型の罹患率の差は有意ではなかった(A型: $\text{chi-square } 5.97, P=0.015$ 、B型: $\text{chi-square } 3.64, P=0.056$)。

4. 流行曲線

各校のA型及びB型インフルエンザ流行曲線を図1・図2に示す。A型インフルエンザは各校とも第3~4週に流行のピークを認め、特に都和小で大きな流行となった。B型は大岩田小で7週をピークに比較的大きな流行を認めたが、それ以外の学校では、第二小の9週の小流行を除き、ほとんど認められなかった。

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、基礎疾患保有率が高く、昨年度ワクチン接種率が高かった。また、

昨年度A型罹患歴が有意に高かった。

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。A型では、接種回数と罹患率の間にトレンド解析で有意な相関を認めた(P=0.016)。B型では同様の相関は認められなかった(P=0.220)。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0.55で有意、B型に対しては0.85で統計学的有意に達しなかった。ワクチン有効率はそれぞれ45%(95%CI: 20~61%)、15%(95%CI: -50~52%)と計算された。

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0.82倍となり有意な相関であったが、B型発症のリスクは0.99倍で、学年との有意な相関を認めなかった。例年では昨年度ワクチン接種が今年度のA型発症に有意な陽性相関を認めていたが、今回の調査ではそのような相関は認められなかった。前年度のA型罹患と今年度A型発症には有意な陰性の相関(OR 0.42)が認められ、同様に前年度のB型罹患と今年度B型発症にも有意な陰性の相関(OR 0.27)が認められた。

8. 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。A型・B型とも、イナビルの処方が40%台で、最も高頻度に処方されていた。抗インフルエンザ薬を投与されない事例は例年より少なく、3%以下であった。

9. 発熱期間

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時間の比較を表11に示す。処方されたが使用しなかった例については、「処方なし」に入れて検討した。タミフル群、リレンザ群、イナビル群、処方なし群間の発熱時間の差はoneway ANOVA解析で、A型(P=0.982)、B型(P=0.221)とも有意な差を認めなかった。Post Hocテスト(Scheffe法)では、B型において、処方なし群と他の3つの薬剤群の間でそれぞれ発熱時間の有意差(タミフルP=0.050、

リレンザP=0.027、イナビルP=0.008)を認めた。

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時間を表12に示す。A型・B型ともワクチン接種群と非接種群の間で発熱時間に有意な差を認めなかった(A型: P=0.355、B型: P=0.829)。

D. 考察

2012/13インフルエンザシーズンは、国内ではA(H3N2)ウイルスが流行の主流であった。感染症情報センターによると、2013年3月29日時点の総分離・検出数4,533株における型/亜型分離・検出比は、AH1pdm09亜型が2%(93株)、AH3亜型が85%(3,861株)、B型が13%(579株)であった。B型はYamagata系統とVictoria系統の2系統があるが、今シーズンも両系統の混合流行で、その割合は3:2で、山形系統による流行がやや優位であった¹⁾。この流行パターンは2011/12シーズンとほぼ同様であるが²⁾、2011/12シーズンの我々の調査で得られたワクチン有効率が、A型 -1%(95%CI: -45~30%)、B型 -7%(95%CI: -70~32%)と全く有効でなかったことに比べると、2012/13シーズンはA型 45%(95%CI: 20~61%)、B型 15%(95%CI: -50~52%)と、A型については有意な有効率が認められた。この原因として考えられるのは、2011/12シーズンのワクチン株はA(H3N2)がA/ビクトリア/210/2009(H3N2)であったが、流行株との抗原性乖離がその後報告されたため、2012/13シーズンからA/Victoria/361/2011(H3N2)に変更されたことがあげられる³⁾。感染症情報センターによると、2012/13シーズンに分離された流行株は、ワクチン株であるA/California/7/2009(H1N1)pdm09、A/Victoria/361/2011(H3N2)、B/Wisconsin/1/2010(Yamagata系統)に抗原性が類似した株が、それぞれ95%、98%、100%を占め、いずれの型・亜型においてもワクチン類似株が流行の主流であった。したがって、流行の主流を占めたA(H3N2)についてワクチン株と流行株の抗原性が類似していたことが、今回の我々の結果であるA型についての45%という有意な有効率に繋がったものと考えられる。

今回の調査では、前年のA型及びB型罹患が今年度発症抑制に有意に寄与しているという結果が得られた。これはこれまでの調査では見なかった結果である。2011/12シーズンと2012/13シーズンに流行したA(H3N2)

とB型ウイルスの抗原性が大きく変異していなかったためと思われるが、同時に、保護者の子どもの一年前の感染既往についての記憶バイアスが少ないことも示唆している。毎年同じ調査を継続して行っているため、このようなインフルエンザに対しての意識の高まりが生じているのかもしれない。

一方で、本調査の対象校である4つの小学校におけるワクチン接種率は平成22年度の61.4%をピークに、23年度は59.3%、24年度は57.4%と減少傾向にある。その原因については特にアンケートで質問を行っていないため不明であるが、抗ウイルス薬の使用率が97%という結果からは、ワクチンによる予防をすくらないなら、感染した時にクスリを飲めばよいという安易な風潮が広がってきている可能性が考えられる。インフルエンザに対してこれほど抗ウイルス薬を使用する国は世界でも日本だけであり、基本はワクチンによる予防であるのが世界標準である以上、ワクチン接種をさらに薦めるような政策の施行が望まれる。

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://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrs/3403-pr3991.html>
- 2) <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/arc/gv/1112/data1112.2j.pdf>
- 3) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2124-related-articles/related-articles-393/2906-dj3933.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

- 1) 山口真也. 2012/13年シーズンの土浦市4小学校におけるインフルエンザ流行状況の調査並びにワクチン有効率の検討. 日本小児科学会茨城地方会、平成25年6月30日、茨城.

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	111	132	93	102	85	94	617
大岩田小	69	80	99	102	98	124	572
土浦小	70	100	124	98	130	120	642
都和小	87	72	80	82	90	91	502
合計	337	384	396	384	403	429	2,333

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	253	53	306	612
%	41.3	8.7	50.0	100.0
大岩田小	232	41	287	560
%	41.4	7.3	51.3	100.0
土浦小	265	52	312	629
%	42.1	8.3	49.6	100.0
都和小	230	32	237	499
%	46.1	6.4	47.5	100.0
合計	980	178	1,142	2,300
%	42.6	7.7	49.7	100.0

ワクチン接種歴不明の33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	130	150	161	166	174	199	980
%	38.8	39.7	41.5	43.7	43.5	47.5	42.6
1	21	17	33	24	36	47	178
%	6.3	4.5	8.5	6.3	9.0	11.2	7.7
2	184	211	194	190	190	173	1,142
%	54.9	55.8	50.0	50.0	47.5	41.3	49.7
合計	335	378	388	380	400	419	2,300
%	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

ワクチン接種歴不明の33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	41(6.7)	49(8.6)	65(10.2)	137(27.6)	292(12.6)
B型1回	19(3.1)	92(16.1)	1(0.2)	1(0.2)	113(4.9)
A型・B型各1回	0(0.0)	8(1.4)	0(0.0)	0(0.0)	8(0.3)
非感染	553(90.2)	423(74.0)	572(89.7)	359(72.2)	1907(82.2)
合計	613(100)	572(100)	638(100)	497(100)	2320(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13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	14.7%	11.3%
B型	6.1%	4.4%

表6 ワクチン接種群と非接種群の特性比較

	非接種群 (n=973)	接種群# (n=1314)	P-value	
学年				
	1-2	276 (28.4)	431 (32.8)	
	3-4	326 (33.5)	439 (33.4)	
	5-6	371 (38.1)	444 (33.8)	0.039
性別*	男子	463 (47.6)	658 (50.2)	0.218
兄弟数\$ (mean, SD)		2.31 (0.96)	2.22 (0.82)	0.083
基礎疾患!		93 (9.7)	171 (13.1)	0.013
昨年度ワクチン接種 +		242 (24.9)	1236 (94.2)	<0.001
昨年度A型罹患¥		133 (14.5)	216 (17.7)	0.049
昨年度B型罹患&		105 (11.4)	156 (12.8)	0.352

以下の不明者を除く

ワクチン接種歴不明 33名

* 性別不明 28名

\$ 兄弟数不明 27名

! 基礎疾患不明 46名

+ 昨年度ワクチン接種歴不明 30名

¥昨年度罹患歴不明 172名

&昨年度罹患歴不明 173名

()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

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=2287)
	0 (n=973)	1 (n=176)	2 (n=1138)	
A型罹患	139 (14.3)	20 (11.4)	123 (10.8)	282 (12.3)
B型罹患	54 (5.6)	10 (5.7)	50 (4.4)	114 (5.0)

()内はパーセント

ワクチン接種回数不明33名と臨床診断Flu 13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	0.73	0.57-0.95	0.014	0.55	0.39-0.80	0.001
B型Flu	0.81	0.55-1.21	0.285	0.85	0.48-1.50	0.580

* 無条件ロジスティック回帰モデルでは学年、性別、兄弟数、基礎疾患、昨年度ワクチン接種歴、昨年度A型もしくはB型罹患歴、今年度ワクチン接種歴を変数とした。

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	0.82	0.75-0.88	<0.001	0.99	0.88-1.11	0.851
性別 (ref=女子)	0.94	0.72-1.22	0.631	1.24	0.83-1.83	0.292
兄弟数	1.03	0.89-1.20	0.655	0.90	0.71-1.13	0.368
基礎疾患	1.01	0.67-1.54	0.96	1.86	0.85-4.06	0.120
昨年度ワクチン接種	1.34	0.92-1.96	0.13	0.89	0.50-1.59	0.700
昨年度A型罹患	0.42	0.27-0.67	<0.001			
昨年度B型罹患				0.27	0.10-0.75	0.012
本年度ワクチン接種	0.55	0.39-0.80	0.001	0.85	0.48-1.50	0.580

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	75	25.2	23	19.0
リレンザ	85	28.5	35	28.9
イナビル	135	45.3	60	49.6
なし	2	0.7	3	2.5
処方されたが未使用	1	0.3	0	0.0
合計	298	100.0	121	100.0

表11 抗インフルエンザ薬処方による発熱時間の差

	A型発熱時間			B型発熱時間		
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差
タミフル	75	55.3	28.1	23	87.7	47.8
リレンザ	85	66.5	28.8	35	83.3	34.5
イナビル	135	57.6	28.0	60	75.3	34.2
なし	3	55.7	32.7	3	152.3	28.0

表12 ワクチン接種の有無による型ごと平均発熱時間

	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	141	57.6	28.7	60	80.1	38.6
ワクチン非接種群	136	60.7	27.3	52	81.7	38.8

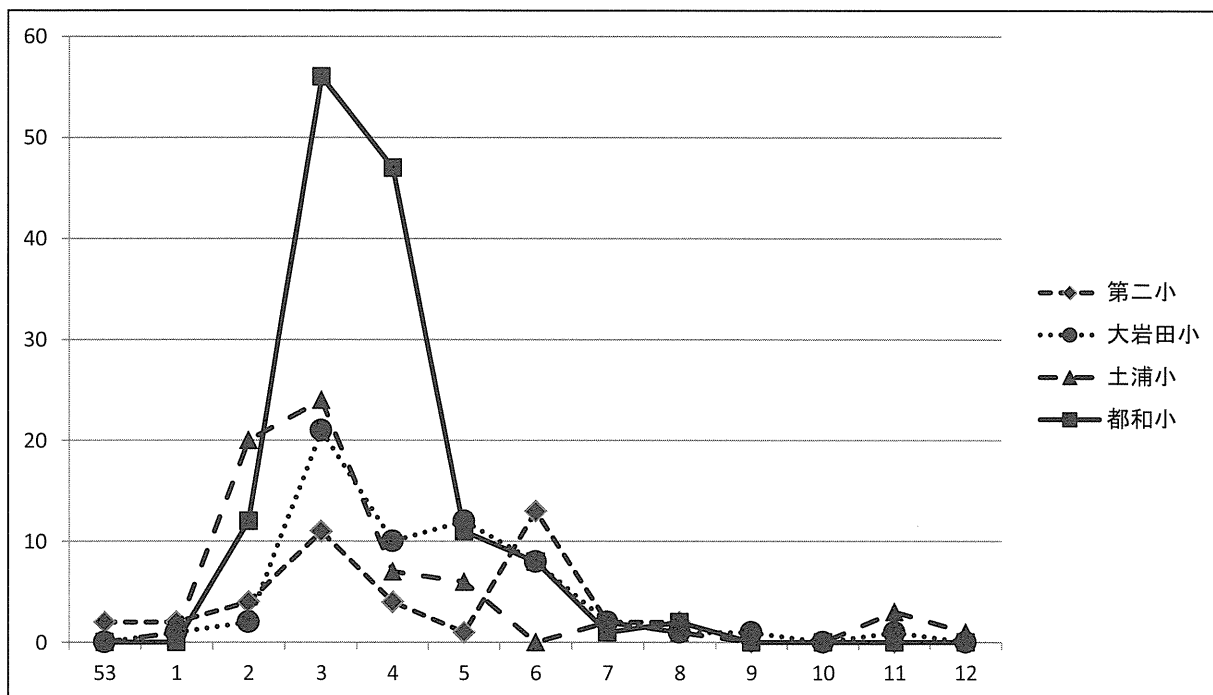


図 1 学校別インフルエンザ A 流行曲線

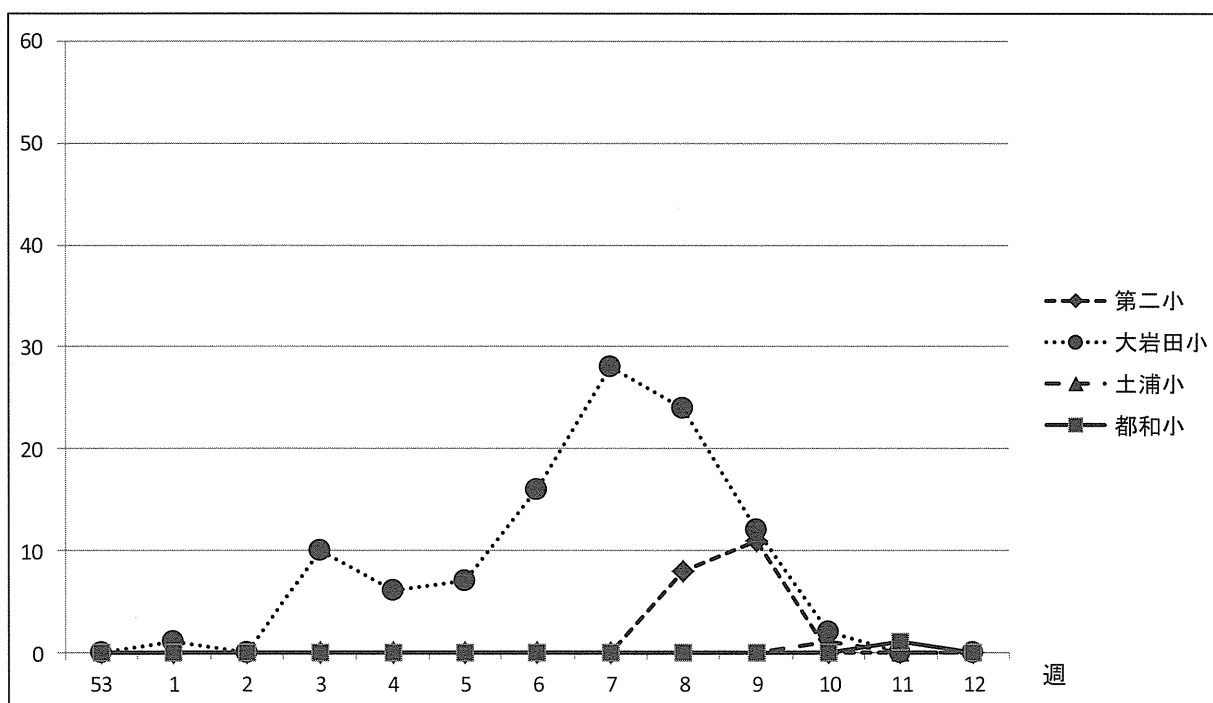


図 2 学校別インフルエンザ B 流行曲線

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの 免疫原性に関する研究（研究計画）

研究協力者：中島 啓（亀田総合病院呼吸器内科）
研究協力者：山脇 聡（亀田総合病院呼吸器内科）
研究協力者：青島 正大（亀田総合病院呼吸器内科主任部長）
研究分担者：鈴木 幹三（名古屋市千種保健所所長）
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：近藤 亨子（大阪市立大学大学院医学研究科）
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

進行肺癌患者の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり、感染症の罹患リスクが高い。すべての癌患者に毎年の不活化インフルエンザワクチンの接種が推奨されているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。今回、化学療法中の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

A. 研究目的

肺癌は最も致命的ながんであり、日本では2012年の統計で全がん死の19%を占め、男性では全がん死の中で最も多く、女性では大腸癌について2番目を占めている。進行肺癌の治療の主体は抗がん剤による化学療法であり、多くの患者は免疫抑制状態にあり感染症の罹患リスクが高い。Centers for Disease Control and Prevention (CDC) は、すべての癌患者に毎年の不活化インフルエンザワクチン接種を推奨しているが、肺癌患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性の報告は僅かである。一般的に化学療法中の患者は免疫が回復してからの2回目の接種を推奨されているが、肺癌患者における2回目の接種の必要性は明らかではない。今回、日本人の肺癌患者に対するインフルエンザワクチンの免疫原性について検討する。

B. 研究方法

対象は、亀田総合病院呼吸器内科で外来加療もしくは入院加療中の20歳以上の患者で、化学療法施行中の進行肺癌患者および対照として慢性閉塞性肺疾患患者とする。除外基準は、①既にインフルエンザワクチンを接種した患者、②卵アレルギーのあるもの、

とする。研究期間は、2013年11月～2014年5月で、目標症例数は、化学療法施行中の進行肺癌患者30例、慢性閉塞性肺疾患患者30例である。

使用ワクチンは、インフルエンザHAワクチン（阪大微研社製：フルービックHAシリンジ®）であり、ワクチン株はA/カルフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09、A/テキサス/50/2012 (H3N2)、B/マサチューセッツ/2/2012で、各株のHA含量（相当値）は、1株当たり15 μg 以上である。接種方法は0.5mlの1回接種とする。

患者情報は亀田メディカルセンターのカルテより収集し、当該シーズンにおける感染症状については別途聴取。副反応調査として接種後48時間以内の全身反応・局所反応に対する情報収集を行う。

抗体測定については、対象者から接種前(S0)、接種後4～6週間後(S1)、4～5月頃(S2)の計3回採血を行う。採取した血清は測定までの期間-80℃にて保存する。

解析については、免疫原性の指標として、幾何平均抗体価、抗体応答割合(HI抗体価4倍以上上昇の割合)、抗体保有割合(HI抗体価1:40以上の割合)を算出する。交絡因子の影響を検討するため以下の階層化を行う。年齢(3分位)、性別、接種前抗体価、基礎

疾患(肺癌患者vs慢性閉塞性肺疾患)。カテゴリー内における交絡因子の影響を検討するためにlogistic-regression modelによりS0/S1、S0/S2におけるsero-response rateおよびsero-protection rateに対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出する。また抗体陽転率、すなわち接種前抗体価<1:10、かつ接種後 \geq 1:40または接種前HI価 \geq 1:10、かつ上昇倍率 \geq 4の割合を算定する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(世界医師会)および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)を遵守して施行される。実施者は、本試験の実施にあたっては倫理的な配慮を慎重にし、試験内容について十分説明した上で、被験者の同意を得る。研究に参加するか否かは、被験者本人の自由意思より決定され、同意後であっても、被験者本人の意思によりいつでも中止が可能である。参加中止に伴う不利益は受けない。

調査票と検査データは、亀田総合病院呼吸器内科の研究者が責任を持って管理する。個人が特定されるような発表は行わない。データはネットワークに接続したコンピュータには保存しない。研究発表が完了する2015年2月に個人が特定されるデータを破棄する。市販中のインフルエンザワクチンを接種する研究であり、調査研究に伴う特別な危険性はない。本人に対して説明書にて説明し、本人から書面で同意を得る。

C. 研究結果

平成26年5月に研究が終了する予定であり、研究結果はその後に発表する予定である。

D. 考察

研究結果が得られた後に、考察を加える予定である。

E. 結論

化学療法中の肺癌患者におけるインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する研究は世界的に見ても少なく、この研究の実施により新しい知見が得られる可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakashima K, Misawa M, Narita M, Kobayashi H, Matsunuma R, Asai N, Katsurada N, Makino H, Ohkuni Y, Kaneko N, Aoshima M. A case of small cell lung cancer with recurrence of solitary pancreatic metastasis detected by FDG-PET/CT. Int Canc Conf J 2012;2;107-110

2. 学会発表

1) 中島啓、三沢昌史、高井基央、宗像優、小林玄機、桂田直子、浅井信博、牧野英記、金子教宏、青島正大. 当院における進行非小細胞肺癌に対するbevacizumab使用症例の検討. 第53回肺癌学会総会、2012年11月、岡山.

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