

## 抗体価推移および Achievement Proportion

図 1 に接種前抗体価別の幾何平均値の推移を、図 2 に AP を示した。流行株 AH3 に対する AP は 61%であった。

## FRI に対する AE および VE(表 2)

155 人中 19 人、12%が流行期間中の FRI を報告した。AH3 の流行前抗体価 1:40 未満のもの FRI 発病率は 16%、1:40 以上のは 11%であった。調整オッズ比は 0.6 (95%信頼区間: 0.2 ~ 1.8)、流行前の抗体価が 1:40 以上であることで発病が抑制される傾向が示唆された。VE は 25%と推定された。一方で、AH1、B の抗体価 1:40 以上のものの発病率は、1:40 未満のものに比べ高くなった。

## 迅速診断陽性に対する AE および VE(表 3)

155 人中 8 人、5%が流行期間中の A 型陽性を報告した。なお、B 型陽性の報告はなかった。AH3 の流行前抗体価 1:40 未満のもの罹患率は 11%、1:40 以上のは 3%であった。調整オッズ比は 0.3 (0.1 ~ 1.4)、流行前の抗体価が 1:40 以上であることで発病が抑制される傾向が示唆された。VE は 42%と推定された。一方で、AH1、B の抗体価と迅速診断陽性の間に関連は認められなかった (調整オッズ比 = 0.9)。

## D. 考察

2014/2015 シーズンのインフルエンザ流行期において、流行前抗体価とその後のインフルエンザ罹患との関連を検討した。調査対象集団は、ほぼ毎年 IIV 接種を受けている。成人における毎年の IIV 接種ならびに自然感染が、ワクチンの免疫原性や有効性に与える影響は明らかではない。われわれは当該対象集団において IIV の免疫原性と有効性を 3 シーズンに亘り追跡しており、本報告は 1 年目の結果である。

流行株 AH3 に対する抗体価 1:40 以上ものの FRI に対する VE は 25%と推定された。迅速診断 A 型陽性に対する VE は 42%と推定された。他の株に対する抗体価で調整する前後で推定値の変動はなく、AH3 の抗体価と発病率抑制の強い関連性を示した。一方で、AH1、B に対する流行前抗体価が 1:40 以上のものの FRI 発病率は、1:40 未満のものに比べ高くなった。また、迅速診断 A 型陽性を結果指標とした場合のオッズ比は、null 値に近い値を示した。

一般に Antibody Efficacy の測定においては、結果指標とする疾病の抗原特異性が求められる。当該シーズンの全検出・分離株数の 92%を AH3 が占めたこと、ならびに上述した解析の結果から、本研究にて観察された FRI あるいは迅速診断 A 型陽性例が、AH3 に由来する疾病であることを示していると考えられる。

ワクチン株と流行株の類似性が高かった 1991/1992 シーズンに 20 ~ 68 歳を対象にした先行研究では、AE の手法を用いて、37.5°C以上の FRI に対する VE が 63%と推定している<sup>1)</sup>。本研究での VE が先行研究よりも低く推定されたことは、ワクチン株と流行株の抗原類似性が低かったことの影響を受けていると考えられる。

研究の限界として FRI、迅速診断ともに Non-differential な誤分類によって、有効性が希釈されている可能性は否定できない。FRI については、対象者の主観的な記録である。また、迅速診断の適用には基準を設けなかったため、対象者の受診行動と医師の判断の影響を受けている。2 点目に、本研究は、患者に接触する機会のきわめて少ない、健康成人を対象とした治験専門医療機関の職員、事務職員が主な対象者となっていることから、対象集団を「医療施設職員」ではなく「健康成人」とした。しかしながら、一部に医師、看護師等、(対象事業所に勤務する以前からの) 抗原曝露機会が多いと考えられる職種も含んでいる。このことは、VE を希釈しているかもしれない。3 点目に、例数の制約から何れの解析においても統計学的有意性は得られなかった。

ワクチン有効性は、流行規模、抗原の類似性、調査対象の免疫の状態によって変動する。また、成人における毎年の IIV 接種ならびに自然感染が、ワクチンの免疫原性や有効性に与える影響は十分明らかではない。複数シーズンに亘って定量的な知見を重ねていくことが必要であると考えられる。

## E. 結論

2014/2015 シーズンはワクチン株と流行株の抗原類似性は低かったと報告されているものの、ワクチン接種により防御レベルの抗体価を獲得することが、迅速診断陽性となるリスクを 42%程度減少させることが示唆された。

## 参考文献

- 1) Hirota Y, et al. Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness.  
Vaccine 1997; 15(9); 962-7.

## 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. 対象者特性

	AH1		AH3		B	
	<1:40	≥1:40	<1:40	≥1:40	<1:40	≥1:40
例数	27	128	38	117	11	144
年齢	43 [33- 63]	39 [25- 65]	41 [26- 60]	39 [25- 65]	43 [36- 52]	39 [25- 65]
過去3シーズンIV接種歴						
なし	2 (7)	17 (13)	5 (13)	14 (12)	2 (18)	17 (12)
≥1回	25 (93)	111 (87)	33 (87)	103 (88)	9 (82)	127 (88)
過去3シーズンFlu罹患歴						
なし	24 (89)	109 (85)	34 (89)	99 (85)	10 (91)	123 (85)
≥1回	3 (11)	19 (15)	4 (11)	18 (15)	1 (9)	21 (15)
喫煙習慣						
なし	16 (59)	80 (63)	21 (55)	75 (64)	4 (36)	92 (64)
過去喫煙	8 (30)	28 (22)	10 (26)	26 (22)	4 (36)	32 (22)
現在喫煙	3 (11)	20 (16)	7 (18)	16 (14)	3 (27)	20 (14)

数値は例数(%). 年齢については中央値[範囲]を示した。

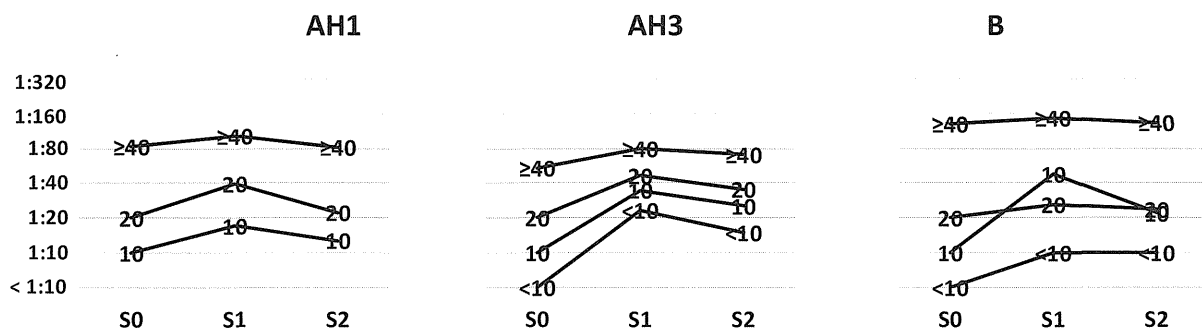


図 1. 接種前抗体価別 幾何平均抗体価推移

S0:接種前、S1:流行前(接種 4 週後)、S2:シーズン後. マーカーは接種前抗体価を示した。

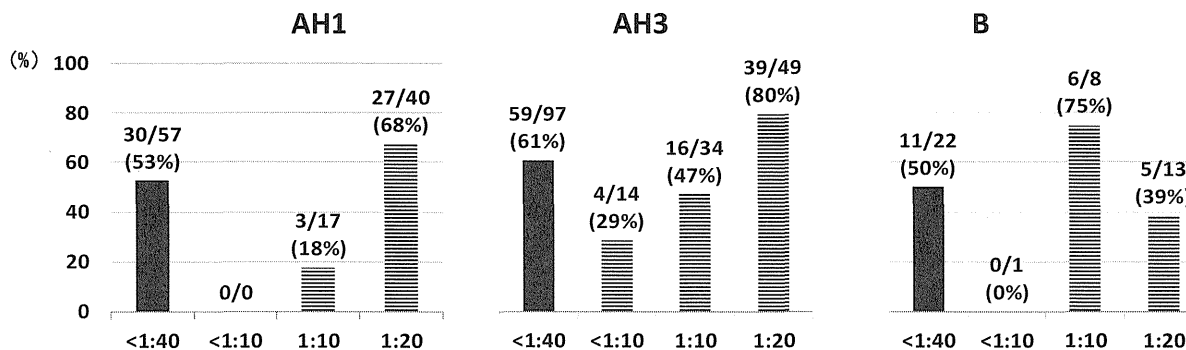


図 2. Achievement Proportion

接種前<1:40で流行前(接種 4 週後)に≥1:40に達したものの割合(■)、および接種前抗体価別の値(▨)を示した。

表 2. Febrile Respiratory Illness に対する Antibody Efficacy および Vaccine Effectiveness

流行前抗体価	N	FRI ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )				AE	VE
		n (%)	OR (95%CI)	adjOR (95%CI) <sup>†</sup>	adjOR (95%CI) <sup>‡</sup>		
Entire	155	19 (12)					
AH1							
<1:40	27	2 (7)	1.0	1.0	1.0		
$\geq 1:40$	128	17 (13)	1.9 (0.4- 8.8)	2.2 (0.5- 11)	2.1 (0.4- 10)	-106%	-56%
AH3							
<1:40	38	6 (16)	1.0	1.0	1.0		
$\geq 1:40$	117	13 (11)	0.7 (0.2- 1.9)	0.6 (0.2- 1.7)	0.6 (0.2- 1.8)	41%	25%
B							
<1:40	11	0 (0)					
$\geq 1:40$	144	19 (13)	NA				

†: 他株の流行前抗体価 (1:40 未満, 1:40 以上) で調整

‡: 他株の流行前抗体価、年齢、IIV 接種歴、インフルエンザ罹患歴、喫煙習慣で調整

AE: Antibody Efficacy =  $1 - \text{adjOR}$ .

VE: Vaccine Effectiveness = AE  $\times$  AP. ただし、AP は各株の Achievement Proportion (図 2 参照).

表 3. 迅速診断陽性に対する Antibody Efficacy および Vaccine Effectiveness

流行前抗体価	N	迅速診断(A+)				AE	VE
		n (%)	OR (95%CI)	adjOR (95%CI) <sup>†</sup>	adjOR (95%CI) <sup>‡</sup>		
Entire	155	8 (5)					
AH1							
<1:40	27	2 (7)	1.0	1.0	1.0		
$\geq 1:40$	128	6 (5)	0.6 (0.1- 3.2)	0.9 (0.1- 5.4)	0.9 (0.1- 6.3)	10%	5%
AH3							
<1:40	38	4 (11)	1.0	1.0	1.0		
$\geq 1:40$	117	4 (3)	0.3 (0.1- 1.3)	0.3 (0.1- 1.4)	0.3 (0.1- 1.4)	69%	42%
B							
<1:40	11	1 (9)	1.0	1.0	1.0		
$\geq 1:40$	144	7 (5)	0.5 (0.1- 4.6)	0.9 (0.1- 10)	0.9 (0.1- 11)	13%	7%

流行期間中 B(+)例は無かった。

†: 他株の流行前抗体価 (1:40 未満, 1:40 以上) で調整

‡: 他株の流行前抗体価、年齢、IIV 接種歴、喫煙習慣で調整

なお、インフルエンザ罹患歴ありのもので、A(+)は無かったため、調整変数から除いた。

AE: Antibody Efficacy =  $1 - \text{adjOR}$ .

VE: Effectiveness = AE  $\times$  AP. ただし、AP は各株の Achievement Proportion (図 2 参照).

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

リウマチ性疾患患者を対象とした4価インフルエンザHAワクチンに対する抗体価の検討

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
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
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所 感染症部
研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、医療法人相生会臨床疫学研究センター
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
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	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	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	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
共同研究者	五味 康行	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

### 研究要旨

リウマチ性疾患は、免疫異常を基盤とした慢性炎症性疾患であり、治療にあたって炎症の抑制とともに免疫異常の改善が必要である。このため免疫調整剤や副腎皮質ステロイド剤などの免疫抑制療法が用いられる。CDC(Centers for Disease Control and Prevention：米国疾病管理センター)のガイドラインでは、免疫抑制療法を施行されている患者は、積極的にワクチン接種することが推奨されている。2015/16 シーズンより4価インフルエンザHAワクチンの接種が導入され、リウマチ性疾患患者における免疫原性に影響を与える因子を探索することは、今後の診療を行ううえで重要と考えられる。

### A. 研究の目的

免疫調整剤や副腎皮質ステロイド剤などにて継続治療されているリウマチ性疾患患者を対象に4価のインフルエンザHAワクチンを接種し、抗体価の変動と免疫原性について検討する。併せて、インフルエンザHAワクチン接種後の副反応、インフルエンザ発病状況についても検討する。

### B. 研究方法

#### 対象

2015/16 シーズンに、医療法人相生会ピーエスクリニックに通院中のリウマチ性疾患患者のうち、本研究への同意を得られた患者を対象とする。対象患者数は、約200名を目標とする。

### ワクチン接種

医療法人相生会ピーエスクリニックに通院中のリウマチ性疾患患者の中で、4価のインフルエンザHAワクチン\*接種希望者を対象に実施する。したがって、本研究による介入は行わない。本研究が調査対象者に与える負担は、採血ならびに調査票への記入である。

※4価のインフルエンザHAワクチン有効成分

- : A/ カルフォルニア /7/2009(H1N1)pdm09、
- A/ スイス /9715293/2013(H3N2)、
- B/ プーケット /3037/2013(山形系統)、
- B/ テキサス /2/2013(ビクトリア系統)

### 抗体価測定

ワクチン接種前、ワクチン接種 4 週後（任意）、ワクチン接種 8 週後の計 3 回の血清を採取し、赤血球凝集抑制（Hemagglutination inhibition、HI）抗体価を、一般財団法人阪大微生物病研究会観音寺研究所瀬戸センターにて測定する。

### 免疫原性評価尺度

原疾患、Steinbrocker 分類、ワクチン接種時の原疾患治療薬（抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤副腎皮質ステロイド剤）の使用状況と、ワクチン株に対する抗体価との関連を主に検討する。あわせて、上述した諸因子と、副反応・インフルエンザ症状の発現頻度との関連についても検討する。免疫原性の指標ならびにインフルエンザ症状の疾病定義については複数の定義を探索的に設定し、得られた結果の頑健性を検討する。解析には層化解析あるいは多変量解析を用いて、他の因子の影響を考慮する。あわせて、医療法人相生会で実施している「不活化インフルエンザワクチン接種歴と免疫原性の関連性についての探索研究」から得られる、健康成人における抗体価、副反応・インフルエンザ症状発現頻度との比較を行う。

### ベースライン調査

性別、インフルエンザワクチン接種時の年齢、原疾患名、罹病期間、Steinbrocker 分類（Stage、Class）、ワクチン接種時の薬剤（抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤副腎皮質ステロイド剤）の使用状況、ワクチン接種時の治療薬剤投与状況、受診間隔、2014/15 シーズンの 3 価インフルエンザ HA ワクチン接種の有無、2014/15 シーズンのインフルエンザ罹患の有無について、診療録および聞き取りにて調査する。

### 副反応調査

ワクチン接種後 48 時間の副反応について自記式質問票を用いて調査する。

### 発病調査

呼吸器感染症の症状の有無、医療機関受診の有無、インフルエンザ迅速診断キットによる検査実施の有無、結果、同居家族のインフルエンザ罹患の有無、診断、結果について自記式質問票により調査する。

### ウイルス分離検査

本臨床研究でインフルエンザ様症状の発現を認めた被験者で、当院にて臨床診断キットにより陰性が確認された場合は、ウイルス分離検査を可能な限り行う。

### 統計解析

解析には層化解析あるいは多変量解析を用いて、他の因子の影響を考慮する。

（倫理面の配慮）

本研究は、博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

#### 参加者特性

151 名のリウマチ性疾患患者より同意取得し、本研究に参加した。

#### 実施状況

2016 年 2 月現在、同意取得者 151 名、ワクチン接種前採血 151 検体、4 価のインフルエンザ HA ワクチン接種 151 名、ワクチン接種 4 週後（任意）採血 92 検体、ワクチン接種 8 週後採血 149 検体終了している。

また、副反応調査票は 149 名より回収、発病調査票は対象者にて記載中である。

#### D. 考察

本研究を実施するリウマチ性疾患患者は、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド剤など免疫抑制療法を用いられるため、積極的にワクチン療法を推奨されている。そのため、ほとんどのリウマチ性疾患患者が毎年ワクチン接種を行っている。しかし、治療の内容や治療薬剤の投薬方法などが異なることから、リウマチ性疾患患者における免疫原性の検討を行うことは、今後の診療をする上で、免疫原性に影響する因子について探索することが重要であると考えられる。

#### E. 結論

本研究は、現在実施中であるため、調査終了次第、報告していく。

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

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染及び予防接種際作推進研究事業）  
分担研究報告書

糖尿病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	井手悠一郎	聖マリア学院大学看護学部講師
研究協力者	中尾 友美	聖マリア学院大学看護学部准教授
研究協力者	中村 和代	聖マリア学院大学看護学部教授
研究協力者	堤 千代	聖マリア学院大学看護学部教授
研究協力者	佐藤 雄一	聖マリア病院糖尿病内科診療部長
研究協力者	布井 清秀	聖マリア病院糖尿病センター長
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	松浦 健太	化学及血清療法研究所ワクチン事業部門第2製造部1課課長
共同研究者	中山 晃輔	聖マリア学院大学大学院看護学研究科大学院生

研究要旨

福岡県の中核病院1施設に定期通院中の糖尿病患者を対象とした、季節性インフルエンザワクチンの免疫原性の研究に着手した（2014/15 シーズン、前向き cohort study）。ワクチンを接種した対象は55人（病型：I型19%（n=10）、年齢：中央値65.5歳、範囲38-81、性別：男性46%（n=25）、BMI：中央値23.4kg/m<sup>2</sup>、範囲16.9-31.6）であった。

糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性は良好で、いずれの株においても抗体保有割合は70%を超えた。また免疫原性の特性ごとの解析ではBMIと抗体反応との間に正の関連が示された。今後は多変量解析を行い、糖尿病患者において抗体反応に影響を与える因子について探索を行っていく予定である。

A. 研究目的

糖尿病患者においてはその免疫機能が低下することが予想され、インフルエンザへの罹患およびその合併症による死亡に対してもハイリスクであると考えられている<sup>1-3)</sup>。米国予防接種委員会（ACIP）の勧告によると、糖尿病患者はハイリスク集団に指定されており、インフルエンザワクチンの接種が推奨されている<sup>4)</sup>。しかしその一方で、糖尿病患者における免疫原性に関するエビデンスの蓄積は十分でなく、世界中でも糖尿病患者における免疫原性について調べられた論文はいまだ4本程度である<sup>5-8)</sup>。したがって糖尿病患者において、どの因子が特に免疫反応に対して効果を持つかが十分に解明されておらず、医療の現場においても糖尿病患者に対する根拠に基づいた指導を行うことができていないのが現状である。

糖尿病患者の感染予防のために行われるインフルエンザワクチン接種（診療）に平行して、今回研究

では接種直前、接種4週後、シーズン終了後に採血を行い、得られた血清をもとにそれぞれのHI（赤血球凝集阻害）抗体価を測定する。この結果から糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性について評価し、同時に多変量ロジスティック解析を行い、抗体反応に係わる因子について検討することを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究対象

平成26年10月時点で福岡県の中核病院1施設に定期通院中の糖尿病患者を対象とした。年齢は15歳以上とし、上限については特に規定しない。除外基準は以下のように設定した。文書による説明を行い、同意が得られた者を研究対象者とした。

\*除外基準

① 文書による説明を理解し、同意が得られない



患者。

- ② 接種当日、38℃以上の発熱を認めるもの（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もの。
- ④ 鶏卵、鶏肉、その他の鶏由来物質に対してアレルギーを呈する可能性のあるもの。

## 2. ワクチン接種、採血、抗体価測定

糖尿病内科の診療において、平成 26 年度用に製造された同 Lot のインフルエンザワクチン（インフルエンザ HA ワクチン“化血研”）0.5 mL をアルコール消毒した上腕伸側に接種した。採血は接種直前、接種 4 週間後およびシーズン終了後の 3 回実施し、これらの採血は患者受診時の採血にあわせて行った。得られた血液は遠心分離にかけ血清を採取し、聖マリア病院・中央臨床検査室にて -80℃ で保管した。採血対象患者の同定は、次回受診案内に印をつけることにより行った。インフルエンザシーズン終了後（3 月）の採血が終了したら、一括してワクチン製造会社（化血研）に血清を送付し、WHO により指示される手法に従って HI 法による抗体価の測定を行った<sup>9)</sup>。

## 3. 情報収集

### ○ HI 抗体価

インフルエンザワクチン接種前、4 週間後、シーズン終了後に採取した血清の HI 抗体価を測定した。

### ○免疫原性に係る因子

インフルエンザワクチンの免疫原性に関連する因子について検討を行った。これに関連して糖尿病の病型、合併症の有無、治療情報等の患者の臨床情報を収集した。

## 4. 統計的手法

統計解析においては血清の希釈倍率の逆数を抗体価として用いた。免疫原性の解析では幾何平均抗体価、平均上昇倍数、抗体応答割合、抗体保有割合、抗体陽転割合を計算した。これらの変数間比較には Wilcoxon signed rank test や Wilcoxon rank sum test、Kruskal-Wallis 検定、 $\chi^2$  検定を用いた。

全ての統計解析は SAS 9.4 (SAS Institute、

USA) を用いて行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は聖マリア学院大学 (H26-009) 及び研究実施病院 (研 14-0801) の研究倫理委員会の承認を得て実施した。糖尿病患者に対して口頭および文書による説明を行い、インフォームド・コンセントが得られた者を研究対象とした。また解析は個人識別情報を削除し、個人を特定できない状態で行った。

## C. 研究結果

### 1. 対象集団の特性

2014 年 10 月より福岡県の地域中核病院に通院中の糖尿病患者 55 人に対してインフルエンザワクチンを 1 回接種した。対象集団の特性として、I 型糖尿病患者が 19%、年齢が中央値 65.5 歳（範囲：38-81）、男性が 46% (n=25)、BMI が中央値は 23.4kg/m<sup>2</sup> (範囲：16.9-31.6) であった。

### 2. ワクチンの免疫原性

糖尿病患者全体における各段階の幾何平均抗体価は、ワクチン接種前で 1:11、1:16、1:17 (それぞれ A/H1N1 (pdm) 株、A/H3N2 株、B 株、以下同順)、ワクチン接種 4 週間後で 1:79、1:114、1:48、シーズン終了後で 1:49、1:90、1:37 であった。免疫原性の各指標については、抗体保有割合が 76%、76%、71%、抗体陽転割合が 56%、65%、35%、抗体応答割合が 65%、73%、42% であった。

免疫原性に関する特性ごとの解析では、A/H1N1 (pdm) 株において BMI 高値群 (23.3-31.6/16.9-23.2) の抗体陽転割合 (74% / 39%)、および I 型 (I 型 / II 型) の接種 4 週間後の幾何平均抗体価 (1:171/1:66) が高い数値を示し、統計学的有意性が示された。また B 株においては BMI 高値群 (23.3-31.6/16.9-23.2) の平均上昇倍数 (4.0/2.2)、および抗体応答割合 (56% / 29%) が高い数値を示し、統計学的有意性も示された。

## D. 考察

今回の結果を本研究班で行われた先行研究<sup>8)</sup>と比較すると、先行研究の結果と同様に BMI において正の関連が示された。一方で先行研究において示された、年齢と HbA1c 値における関係は今回結果からは検出されなかった。これには先行研究では多変量解析を行っていたが、今回結果は単変量解析で

終わっていることが関係していると思われる。そのため今後は多変量解析を用いて、糖尿病患者において抗体反応に影響を与える因子についての探索を行っていく予定である。

#### 参考文献

- 1) Use of Influenza and Pneumococcal Vaccines in People With Diabetes, Smith S. et al. DIABETES CARE 2000; 23: 95-108
- 2) The Impact of Influenza Epidemics on Hospitalizations, Simonsen L. et al. J Infect Dis 2000; 181: 831-837
- 3) Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Muller L, et al. Clin Infect Dis 2005; 41: 281-288
- 4) Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1997; 46: 1 - 25
- 5) Effect of abatacept on immunogenicity of vaccines in individuals with type 1 diabetes. A. Weinberg et al. Vaccine 2013; 31: 4791-4794
- 6) Immune response of single dose vaccination against 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Taiwanese elderly. TM Kao. Vaccine 2010; 28: 6159-6163
- 7) Long-lasting immunogenicity of a virosomal vaccine in older children and young adults with type I diabetes mellitus. GV Zuccotti. Vaccine 2009; 27: 5357-5362
- 8) Immunogenicity of influenza A(H1N1) pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: With special reference to age, body mass index, and HbA1c. Egawa Y, Ofuji S, Fukushima W, et al. Hum Vaccin Immunother 2014; 10(5):1187-94
- 9) Organization WH. World Health Organization manual on animal influenza diagnosis and surveillance. Global Influenza Programme Geneva: WHO; 2002

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

井手悠一郎、東 治道、金谷晶子、鷺尾昌一、中村和代、堤 千代、古賀正久、尾堂浩一、井手三郎、維持透析患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性と腎機能との関連について、第26回日本疫学会学術総会（2016年1月21日～23日、米子）

#### G. 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. 集団の特性

	糖尿病患者 (N = 55)	
性別		
男性	25	( 46% )
年齢	65.5	( 38-81 )
BMI	23.3	( 16.9-31.6 )
病型		
I 型	10	( 19% )
HbA1c	7.6	( 5.8-9.6 )
AGE		
AF	2.3	( 1.5-3.6 )
接種前抗体価		
A/H1N1(pdm)		
<1:10	33	( 60% )
1:10-1:20	10	( 18% )
≥1:40	12	( 22% )
A/H3N2		
<1:10	20	( 36% )
1:10-1:20	18	( 33% )
≥1:40	17	( 31% )
B		
<1:10	14	( 25% )
1:10-1:20	28	( 51% )
≥1:40	13	( 24% )

表2-1. 糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性(全体)

	n	GMT			MFR	sC	sP	sR
		S0	S1	S2	S1/S0	n ( % )	n ( % )	n ( % )
全体	55							
A/H1N1(pdm)		11.1	79.0	48.7	7.1 *	31 ( 56 )	42 ( 76 )	36 ( 65 )
A/H3N2		15.7	113.9	90.0	7.2 *	36 ( 65 )	42 ( 76 )	40 ( 73 )
B		16.6	48.3	37.0	2.9 *	19 ( 35 )	39 ( 71 )	23 ( 42 )

表2-2. 糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性(A/H1N1(pdm)株)

	n ( % )	GMT			MFR	sC	sP	sR
		S0	S1	S2	S1/S0	n ( % )	n ( % )	n ( % )
A/H1N1(pdm)株								
Age								
38-64	27 ( 49 )	14.0	98.2	65.1	7.0 *	15 ( 56 )	23 ( 85 )	17 ( 63 )
65-81	28 ( 51 )	8.8	64.0	36.0	7.2 *	16 ( 57 )	19 ( 68 )	19 ( 68 )
Sex								
Male	25 ( 45 )	7.4 †	48.6 †	30.0 †	6.6 *	13 ( 52 )	15 ( 60 )	16 ( 64 )
Femal	29 ( 53 )	14.7	120.1	72.5	8.2 *	18 ( 62 )	26 ( 90 )	20 ( 69 )
BMI								
16.9-23.2	28 ( 51 )	11.3	56.6	35.2	5.0 *	11 ( 39 ) †	16 ( 57 )	16 ( 57 )
23.3-31.6	27 ( 49 )	10.8	111.7	68.2	10.3 *	20 ( 74 )	26 ( 96 )	20 ( 74 )
Disease type								
type 1	10 ( 18 )	15.2	171.5 †	91.9	11.3 *	8 ( 80 )	10 ( 100 ) †	8 ( 80 )
type 2	44 ( 80 )	9.8	66.2	41.3	6.7 *	23 ( 52 )	31 ( 70 )	28 ( 64 )
HbA1c								
5.8-7.5	27 ( 49 )	9.3	65.1	42.2	7.0 *	15 ( 56 )	18 ( 67 )	18 ( 67 )
7.6-9.6	28 ( 51 )	13.1	95.1	55.8	7.2 *	16 ( 57 )	24 ( 86 )	18 ( 64 )
5.8-7.0	18 ( 33 )	11.2	44.9	31.3	5.2 *	8 ( 44 )	10 ( 56 )	11 ( 61 )
7.1-7.8	19 ( 35 )	13.9	119.5	66.7	8.6 *	12 ( 63 )	17 ( 89 )	13 ( 68 )
7.9-9.6	18 ( 33 )	8.6	89.8	53.2	8.0 *	11 ( 61 )	15 ( 83 )	12 ( 67 )
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 ( 51 )	18.1 †	107.7	70.4 †	5.9 *	15 ( 54 )	24 ( 86 )	17 ( 61 )
2.3-3.6	27 ( 49 )	6.6	57.3	33.2	8.6 *	16 ( 59 )	18 ( 67 )	19 ( 70 )

表2-3. 糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性(A/H3N2株)

	n ( % )	GMT			MFR	sC	sP	sR
		S0	S1	S2	S1/S0	n ( % )	n ( % )	n ( % )
A/H3N2株								
Age								
38-64	27 ( 49 )	18.5	100.8	68.6	5.4 *	16 ( 59 )	20 ( 74 )	19 ( 70 )
65-81	28 ( 51 )	13.5	128.0	119.3	9.5 *	20 ( 71 )	22 ( 79 )	21 ( 75 )
Sex								
Male	25 ( 45 )	10.9	80.0	77.7	7.4 *	15 ( 60 )	17 ( 68 )	17 ( 68 )
Femal	29 ( 53 )	22.0	160.0	107.7	7.3 *	20 ( 69 )	24 ( 83 )	22 ( 76 )
BMI								
16.9-23.2	28 ( 51 )	13.8	95.1	88.7	6.9 *	17 ( 61 )	20 ( 71 )	19 ( 68 )
23.3-31.6	27 ( 49 )	18.0	137.2	91.4	7.6 *	19 ( 70 )	22 ( 81 )	21 ( 78 )
Disease type								
type 1	10 ( 18 )	9.3	65.0	60.6	7.0 *	5 ( 50 )	6 ( 60 )	6 ( 60 )
type 2	44 ( 80 )	17.9	132.4	102.5	7.4 *	30 ( 68 )	35 ( 80 )	33 ( 75 )
HbA1c								
5.8-7.5	27 ( 49 )	14.0	106.1	77.9	7.6 *	18 ( 67 )	19 ( 70 )	22 ( 81 )
7.6-9.6	28 ( 51 )	17.7	121.9	103.4	6.9 *	18 ( 64 )	23 ( 82 )	18 ( 64 )
5.8-7.0	18 ( 33 )	13.6	104.8	70.8	7.7 *	13 ( 72 )	13 ( 72 )	15 ( 83 )
7.1-7.8	19 ( 35 )	16.1	133.3	119.5	8.3 *	12 ( 63 )	14 ( 74 )	14 ( 74 )
7.9-9.6	18 ( 33 )	17.8	104.8	83.3	5.9 *	11 ( 61 )	15 ( 83 )	11 ( 61 )
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 ( 51 )	18.1	118.9	91.0	6.6 *	18 ( 64 )	21 ( 75 )	21 ( 75 )
2.3-3.6	27 ( 49 )	13.6	108.9	89.0	8.0 *	18 ( 67 )	21 ( 78 )	19 ( 70 )

表2-4. 糖尿病患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性(B株)

	n ( % )	GMT			MFR	sC	sP	sR
		S0	S1	S2	S1/S0	n ( % )	n ( % )	n ( % )
<b>B株</b>								
Age								
38-64	27 ( 49 )	22.2	65.1	47.9	2.9 *	10 ( 37 )	20 ( 74 )	10 ( 37 )
65-81	28 ( 51 )	12.5	36.2	28.3	2.9 *	9 ( 32 )	19 ( 68 )	13 ( 46 )
Sex								
Male	25 ( 45 )	11.8 †	33.9 †	28.3 †	2.9 *	6 ( 24 )	14 ( 56 )	10 ( 40 )
Femal	29 ( 53 )	23.1	69.3	48.8	3.0 *	13 ( 45 )	25 ( 86 )	13 ( 45 )
BMI								
16.9-23.2	28 ( 51 )	18.6	40.0	34.3	2.2 * †	7 ( 25 )	18 ( 64 )	8 ( 29 ) ‡
23.3-31.6	27 ( 49 )	14.7	58.8	40.0	4.0 *	12 ( 44 )	21 ( 78 )	15 ( 56 )
Disease type								
type 1	10 ( 18 )	16.2	52.8	32.5	3.2 *	5 ( 50 )	8 ( 80 )	6 ( 60 )
type 2	44 ( 80 )	17.1	49.1	39.3	2.9 *	14 ( 32 )	31 ( 70 )	17 ( 39 )
HbA1c								
5.8-7.5	27 ( 49 )	19.5	58.8	53.6 †	3.0 *	9 ( 33 )	20 ( 74 )	11 ( 41 )
7.6-9.6	28 ( 51 )	14.1	40.0	25.9	2.8 *	10 ( 36 )	19 ( 68 )	12 ( 43 )
5.8-7.0	18 ( 33 )	19.2	52.4	47.1	2.7 *	4 ( 22 )	11 ( 61 )	6 ( 33 )
7.1-7.8	19 ( 35 )	14.9	49.8	41.5	3.3 *	9 ( 47 )	15 ( 79 )	10 ( 53 )
7.9-9.6	18 ( 33 )	15.9	43.2	25.5	2.7 *	6 ( 33 )	13 ( 72 )	7 ( 39 )
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 ( 51 )	20.5	55.2	44.3	2.7 *	9 ( 32 )	22 ( 79 )	10 ( 36 )
2.3-3.6	27 ( 49 )	13.3	42.1	30.6	3.2 *	10 ( 37 )	17 ( 63 )	13 ( 48 )

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

炎症性腸疾患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調査  
(2015/16 シーズン、研究計画)

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講師  
研究協力者 岩切 龍一 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科学医療診療部診療教授  
研究協力者 白井 慎平 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科助教  
共同研究者 五味 康行 一般財団法人阪大微生物研究会  
共同研究者 吉井 洋紀 一般財団法人阪大微生物研究会

### 研究要旨

炎症性腸疾患（IBD）患者は、日和見感染や重症感染症のリスクや、インフルエンザ罹患時の重症合併症発症リスクが高いが、インフルエンザワクチン接種後の免疫原性についての報告は少ない。そこで、2015/16 インフルエンザシーズンに佐賀大学医学部附属病院を受診中の IBD 患者 141 人を無作為に 2 群に割り付け、4 価季節性インフルエンザワクチンを 1 回または 2 回接種し免疫原性を評価する研究を計画した。現在、ワクチン接種前後の採血まで修了している。流行終了後の採血の後に、抗体価を測定する予定である。

### A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）であるクローン病、潰瘍性大腸炎、および腸管パーチェット病は、腸管における慢性炎症を基盤とする疾患であり、自己免疫系の異常や遺伝的要因、環境要因などが複雑に影響していると考えられている。IBD の治療としてステロイドや生物学的製剤などを用いた免疫抑制療法が行われるが、日和見感染や重症感染症のリスクを高めることが報告されている。米国予防接種諮問委員会（US ACIP）は、免疫抑制状態にあるものをインフルエンザによる重篤な合併症のリスクが高い集団と位置付け、毎年インフルエンザワクチン接種を推奨しており、IBD 患者もこれに該当すると考えられる。

一方、免疫抑制療法中の IBD 患者においては、インフルエンザワクチン接種による免疫原性が低下していることが報告されている。IBD 患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性は、年齢、疾患の種類、活動度、接種前抗体価、治療などの影響を受けることは、すでに報告されているが、過去のインフルエンザの感染や栄養状態などが免疫原性に及ぼす影響については十分検討されていない<sup>1-4)</sup>。また、IBD 患者において、1 回接種後と 2 回接種後とで免疫原性を検討した報告は我々の知る限り 1

つしなく、接種回数による明らかな差はなかったと報告されている<sup>5)</sup>。そこで、本研究では IBD 患者における 4 価季節性インフルエンザワクチンの免疫原性とそれを修飾する因子について検討するために、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施する。

### B. 研究方法

平成 27 年 10 月 20 日から 11 月 30 日にかけて佐賀大学医学部附属病院消化器内科を受診した IBD 患者のうち、主治医より本研究の目的、協力の諸条件について文書による説明を受け、同意文書で同意をした IBD 患者と、健常成人を対象とし、無作為化非盲検対照並行群間比較試験を実施した。登録時に、IBD 患者については、疾患の種類、罹病期間の情報を得た。また、IBD 患者、健常成人共に、調査票を用いて、性、生年月日、接種直後の症状、過去のインフルエンザワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴、基礎疾患（ぜんそく、慢性肺疾患、心臓病、脳卒中後遺症、腎疾患、肝疾患、血液疾患、糖尿病、神経・筋原性疾患、免疫不全、悪性腫瘍、膠原病、アトピー、薬物アレルギー、食物アレルギー、その他）、過去 6 ヶ月以内のステロイド、免疫抑制剤、アスピリンの長期投与、肺炎の既往、健康状態、喫

煙歴、運動、外出頻度、手洗い・うがいの習慣、同居家族の情報を得た。

4価季節性インフルエンザワクチン 0.5mL を 1 回接種群では 1 回、2 回接種群では 3 週間あけて 2 回接種した。接種後 7 日間は、健康観察日誌を用いて、体温、接種部位の症状（発赤、腫脹、疼痛、熱感、かゆみ）、全身症状を毎日記録してもらった。また、接種後から流行終了後までの追跡期間中にインフルエンザ様症状を呈する場合には、体温、症状（鼻汁、咽頭痛、咳、関節痛）、医療機関受診、インフルエンザの診断の有無を記録してもらうこととした。流行終了後の採血の後に、抗体価を測定する予定である。

（倫理面への配慮）

本研究計画について佐賀大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

本研究に同意を得られた IBD 患者 141 人、健常成人 29 人を対象とした。IBD 患者については、女性が 61 人（43.3%）、平均年齢 42.7 歳、原疾患は潰瘍性大腸炎 94 人（66.7%）、クローン病 47 人（33.3%）であった。無作為割付は、生年月日が奇数の場合に 2 回接種、偶数の場合が 1 回接種としたが、表 1 に示すとおり 2 群間で、性、年齢、原疾患の分布に有意な差はなかった。

### D. 考察

無作為割付ができています。現在、シーズン修了まで追跡中であり、流行終了後の採血の後に、抗体価を測定する予定である。本研究より得られる成果は、IBD 患者に対するインフルエンザワクチン接種推奨の科学的根拠となりうる。

### E. 結論

炎症性腸疾患患者 140 人と健常成人 29 人を対象に、4 価季節性インフルエンザワクチンの免疫原性を検討中である（佐賀、2015/16 インフルエンザシーズン、前向き cohort study）。

### 参考文献

- 1) Cullen G, Bader C, Korzenik JR, et al. Serological response to the 2009 H1N1 influenza vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2012;61(3):385-91.
- 2) deBruyn JC, Hilsden R, Fonseca K, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* 2012;18(1):25-33.
- 3) Andrisani G, Frasca D, Romero M, et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF-alpha agents: effects of combined therapy with immunosuppressants. *Journal of Crohn's & colitis* 2013;7(4):301-7.
- 4) Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, et al. Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2014;8(3):223-33.
- 5) Matsumoto H, Ohfuji S, Watanabe K, et al. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. *Journal of gastroenterology* 2015;50(8):876-86.

### 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. 炎症性腸疾患患者の特性

	1 回接種 (86 人)	2 回接種 (55 人)	P 値
女性	36 (41.9 %)	25 (45.5 %)	0.67
年齢	42.2 (16.3)	43.5 (15.4)	0.66
原疾患			
潰瘍性大腸炎	54 (62.8 %)	40 (72.7 %)	0.23
クローン病	32 (37.2 %)	15 (27.3 %)	

## 2014/15 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、2014/15 シーズンも行った（前向きコホート研究、N=2223）。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21.7%、B型が0.7%であった。A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、44%（95% CI: 24～58%）であった。B型については症例数が少なかったため、検討を行わなかった。学年（年齢）が1増える毎にA型発症のリスクは0.90倍となり統計学的有意な結果となった。有熱期間は、A型ではワクチン接種群と非接種群の間で平均7時間の有意な差が認められた。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。2012/13 シーズンは、A型に対して45%、B型に対しては15%で、A型のみ有意な結果となった。しかし2013/14 シーズンはA型が19%、B型が24%で、いずれも統計学的に有意ではなかった。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2014/15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26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2015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、2014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。2015年1月から3月のインフルエンザ罹患者については、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回のみ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26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（2014年10月1日時点）は合計で2326人、回答は2223名からあり、回収率は全体で95.6%、学校別回収率はそれぞれ93.3%、95.4%、94.4%、100.4%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

2014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1198名、4校全体での接種率は54.9%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、57.0%、48.8%、59.9%、51.7%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（ $P<0.001$ ）。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59.2%、高学年は51.0%と有意差を認めた（Chi-square 14.8,  $P<0.001$ ）。

### 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、120名、129名、105名、96名であった。しかし、今シーズンはインフルエンザの流行が2学期から始まったため、冬休み中に発症した児童は欠席報告書を提出していない。そのような児童も3学期になってから質問票Bにより報告をしてもらったため、欠席報告書の数値との間に乖離が生じ、質問票Bの回収数はそれぞれ、166枚（138.3%）・129枚（100%）・111枚（105.7%）・86枚（89.6%）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481名（罹患率21.7%）、B型罹患者は15名（罹患率0.7%）であった。A型とB型に一回ずつ罹患したのは4名であった。また、A型に2回感染したと回答した児童が2名いた。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6名であった。以後の解析はこの6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。例年だと低学年が有意に高い罹患率を認めることが多いが、今シーズンはA型、B型とも罹患率の差は低学年と高学年の間で有意ではなかった（A型：chi-square 2.01、 $P=0.156$ 、B型：Fisher's exact test,  $P=0.066$ ）。

### 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。2014/15シーズンのA型イン

フルエンザの流行は例年と違って11月に始まり、冬休みに一時収束して、3学期になってからまた小規模な流行が再燃するというパターンとなった。B型は各校とも流行を認めなかった。

### 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、兄弟数が少なく、昨年度ワクチン接種率が高かった。また非接種群は昨年度のA型罹患歴が有意に高く、昨年度のB型罹患歴が有意に低かった。

### 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・B型ともに、接種回数と罹患率の間にトレンド解析で有意な相関は認めなかった(A型:P=0.173、B型:P=0.609)。

今シーズンの特徴として、ワクチン接種期間中に流行が始まり、接種してすぐにA型インフルエンザに罹患する児童が散見された。そのため、1回目の接種をして14日以内にインフルエンザに罹患したもの(n=19)は、非接種群に入れて検討を行った。

有効率の単変量解析はカイ2乗検定、多変量解析では各種リスク因子を強制投入した無条件ロジスティック回帰モデルを用いた(表8)。

多変量解析ではA型発症に対するワクチン接種のオッズ比は0.56、B型に対しては2.55で、A型に対してのワクチン有効率は44%(95%CI: 24~58%)と計算された。B型に対しては、信頼区間が広いことからわかるように、症例数が少なく、意味のある有効性解析が不可能であったため、以後のワクチン有効性の検討ではA型のみを対象とした。

### 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0.9倍となり有意な陰性相関であった。昨年度ワクチン接種があると、今年度のA型発症のリスクが1.64倍となり、有意な相関であった。また昨年度にA型に罹患していると、今年度のA型発症のリスクは2.04倍となり、有意な相関であった。

### 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。イナビルの処方頻度が特に多いことがうかがわれた。全体として、抗インフルエンザ薬を使用しなかった生徒は12名(2.4%)のみであった。

### 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、B型ともに有意な差を認めなかった。(A型P=0.075、B型P=0.411)。

### 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型においては、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たが、B型では有意差を認めなかった(Student's t test, A型:P=0.003、B型:P=0.377)。

### D. 考察

感染症情報センターによると、2014/15シーズンのインフルエンザは、AH1は全く流行せず、B型はわずかな流行のみで、AH3が流行の主流を占めた<sup>1)</sup>。AH3は第46週から流行が始まり、第50週に最初のピークを迎え、年末の冬休み時期には大きく減少し、新年の第2週に再びピークを迎えて以後は漸減する形となった。B型は第4週頃から少しずつ増加し、全体としてはなだらかでピークのない、ごく小規模な流行に留まった。今回の我々の調査でも、図1、図2に示されるように、感染症情報センターのウイルス分離報告数推移とほぼ同じ流行パターンが認められた。今シーズンは、年内にインフルエンザの流行が始まるという、例年にないパターンを見せたのが特徴であった。

本調査の特徴として、基礎調査票Aは新年明けに配布し、その時点でのワクチン接種回数で、対象の接種・非接種を分類している。一方で、今シーズンのように、それよりも前に流行が始まり感染者が出てしまうと、その時点で症例報告のための調査票Bを提出してもらう必要があるため、保護者に対する文書での調査依頼を、基礎調査票Aよりも早く配布しなくてはならない。このような事態が起きる