

炎症性腸疾患患者のインフルエンザワクチンによる免疫原性に関する調査 (2015/16 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・准教授
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光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
研究協力者 五味 康行 一般財団法人阪大微生物病研究会
研究協力者 吉井 洋紀 一般財団法人阪大微生物病研究会

研究要旨

炎症性腸疾患 (IBD) 患者における 4 価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性を検討するために、2015/16 インフルエンザシーズンに前向きコホート研究を実施した (2015/16 シーズン、無作為化比較試験)。佐賀大学医学部附属病院を受診中の IBD 患者 141 人、健常成人 29 人を無作為に 2 群に分け、ワクチンを 1 回または 2 回皮下接種し、接種前 (S0)、1 回接種 3～4 週間後 (S1)、2 回接種 3～4 週間後 (S2)、インフルエンザシーズン終了後 (S3) に採血を実施した。規定回数採血できた IBD 患者 132 人、健常成人 27 人について赤血球凝集抑制抗体価 (HI 価) を測定した。IBD 患者、健常成人の免疫原性は同様の傾向を示し、1 回接種でいずれのワクチン株についても欧州医薬品審査庁の基準を満たしていた。2 回接種による更なる抗体価の上昇は認めなかった。また、両群ともに、接種前抗体価が高いほど、接種後の幾何平均抗体価と防御レベルの抗体保有割合は高く、平均上昇倍率と抗体陽転率は低かった。

A. 目的

炎症性腸疾患 (IBD) であるクローン病、潰瘍性大腸炎、および腸管ベーチェット病は、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、毎年の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¹⁻⁴⁾。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 つしかなく、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⁵⁾。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

2015 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。使用ワクチンは、4 価季節性インフルエンザワクチン (フルービック HA シリンジ、Lot : HK24C) であり、ワ

クチン株は、A/カリフォルニア/7/2009(X-179A) pdm09、A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)、B/プーケット/3073/2013(山形系統)、B/テキサス/2/2013(ビクトリア系統)であった。0.5ml(1株あたり15 μ g以上)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、皮下接種した。

情報収集

登録時に、IBD患者については、疾患の種類、罹病期間、治療等の情報を得た。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ている。

また、副反応調査として、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。

血清採取、抗体測定

接種前(S0)、1回接種後(S1)、2回接種後(S2)、接種後約7カ月(インフルエンザシーズン終了後)(S3)に採血を行った。採取した血清は、測定までの期間-80℃で保存し、2016年10月から12月の間に阪大微生物病研究会で赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

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、S2の平均上昇倍率(MFR)を求めた。HI抗体価 $\geq 1:40$ の割合(seroprotection%:SP%)、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 $\geq 1:40$ となった者の割合である抗体陽転率(seroconversion%:SC%)について求めた。なお、シーズン終了後の抗体価が、最終接種後の抗体価よりも4倍上昇していたものはインフルエンザの感染者と考えられるため、シーズン終了後の解析からは除外した。また、接種前の抗体価で層別解析も行った。検定はすべて両側検定とし有意水準は5%とした。統計解析にはSASVer9.3(SAS Institute)を用いた。

(倫理的配慮)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回接種としたところ、2群間で、性、年齢、原疾患の分布に有意な差はなかった(平成27年度厚生労働科学研究費補助金、ワクチンの有効性・安全性評価とVPD対策への適用に関する分析疫学研究分担研究報告書において報告済み⁶⁾)。今回、規定回数採血を実施できたIBD患者132人、健常成人27人について赤血球凝集抑制抗体価(HI価)を測定した。

血清学的診断から、インフルエンザシーズン中のインフルエンザ感染が疑われたのは、IBD患者11人(H1N1が6人、H3N2が2人、Bプーケットが1人、Bテキサスが2人)、健常成人2人(H1N1が1人、Bテキサスが1人)であった。

IBD患者では、S1におけるGMTは48(H1N1)、66(H3N2)、74(Bプーケット)、76(Bテキサス)に上昇し、MFRは3.5(H1N1)、5.1(H3N2)、3.7(Bプーケット)、4.0(Bテキサス)であった。いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほど接種後のGMTが高く、MFRは低かった(表1)。

SP%は67%(95%CI:59-75)(H1N1)、74%(95%CI:66-81)(H3N2)、81%(95%CI:73-87)(Bプーケット)、83%(95%CI:75-89)(Bテキサス)であり、いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほどSP%も高かった(表2)。

SC%は39%(95%CI:30-47)(H1N1)、58%(95%CI:50-67)(H3N2)、48%(95%CI:39-57)(Bプーケット)、48%(95%CI:39-57)(Bテキサ

ス)であり、いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほどSC%は低かった(表3)。2回接種による更なる免疫原性は認めなかった(表1~3)。

健常成人では、S1におけるGMTは42(H1N1)、89(H3N2)、69(Bプーケット)、70(Bテキサス)に上昇し、MFRは1.0(H1N1)、3.3(H3N2)、1.6(Bプーケット)、1.8(Bテキサス)であった。いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほど接種後のGMTが高く、MFRは低かった(表4)。

SP%は70%(95%CI: 50-86)(H1N1)、78%(95%CI: 58-91)(H3N2)、85%(95%CI: 66-96)(Bプーケット)、85%(95%CI: 66-96)(Bテキサス)であり、いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほどSP%も高かった(表5)。

SC%は11%(95%CI: 2-29)(H1N1)、48%(95%CI: 29-68)(H3N2)、11%(95%CI: 2-29)(Bプーケット)、7%(95%CI: 1-24)(Bテキサス)であり、いずれのワクチン株においても、接種前抗体価が高いほどSP%も高かった(表6)。健常人でも2回接種による更なる抗体価の上昇は認めなかった(表4~6)。

D. 考察

本研究によって、IBD患者では、健常成人と同様に、4価不活化インフルエンザワクチンの接種により、いずれのワクチン株に対しても欧州医薬品審査庁(EMA)の免疫原性の評価基準(18~60歳未満では、SC% > 40%、MFR > 2.5、SP% > 70%のいずれかを満たすこと)⁷⁾を満たす免疫原性が得られることが明らかとなった。しかし、両群ともに米国食品医薬品庁(FDA)基準(18~65歳未満および6か月~8歳では、SC%の95%信頼区間の下限が40%を超え、かつ、SP%の95%信頼区間の下限が70%を超えること)⁸⁾は満たしていなかった。

IBD患者においては、特にA/H1N1ではSC%の95%信頼区間の下限が40%を超えず、かつ、SP%の95%信頼区間の下限も70%を超えておらず、他に比べて免疫原性が低い可能性が示唆された。

本調査では、IBD患者では全体の8%にあたる11人が血清学的にインフルエンザと診断され、H1N1の血清診断が6人と最も多かった。佐賀県感染症情報センターの報告⁹⁾によると、2015/16シーズンの佐賀県内でのインフルエンザの流行はA、

Bの混合流行で、定点当たりの報告数が10人を超えたのは、2015年の第3週から第15週までであり、ピークは1峰性で、第6週であった(図1)。定点医療機関からのウイルスの検出状況はA/H1N1が46%、A/N3N2が6%、Bビクトリア系統が48%と、A/H1N1とBが同程度の報告であるのに対し、本調査対象者ではA/H1N1の血清診断が多かった。A/H1N1の免疫原性が低いことと関連している可能性が推測された。

今回、IBD患者の疾患の種類や治療の状況の他、過去の接種歴や罹患歴など関連因子についての情報が完全にそろっていないため、それらを加えた検討ができていない。今後、さらなる検討を加える必要がある。

E. 結論

炎症性腸疾患患者132人と健常成人27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した(佐賀、2015/16インフルエンザシーズン、前向きcohort study)。IBD患者、健常成人の4価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性は同様の傾向を示しており、1回接種でいずれのワクチン株についても欧州医薬品審査庁の免疫原性の基準を満たしていた。2回接種による更なる抗体価の上昇は認めなかった。

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.
- 6) 原めぐみ, 岩切龍一, 白井慎平, 五味康行, 吉井洋紀. 炎症性腸疾患患者のインフルエンザワクチンによる免疫原性に関する調査 (2015/16 シーズン, 研究計画). 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 (新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「ワクチンの有効性・安全性評価と VPD 対策への適用に関する分析疫学研究」分担研究報告書 2015, 60-62.
- 7) European Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for Guidance on Harmonisation of Requirements for Influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London: European Agency for the Evaluation of Medical Products, 1997. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf. Accessed January 18, 2017.
- 8) Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines. Bethesda, MD: Food and Drug Administration, 2007. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074786.htm>. Accessed January 18, 2017.
- 9) 佐賀県感染症情報センター. <http://www.kansen.pref.saga.jp/influenza/influenza.html> Accessed January 18, 2017.

F. 研究危険情報

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. 4価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性(幾何平均抗体価) 炎症性腸疾患患者

カテゴリー	n	幾何平均抗体価						上昇倍数				
		接種前(S0)		1回接種後(S1)		2回接種後		シーズン後*		S1/S0	S2/S0	S2/S1
		n		n	(S2)	n	(S3)	n	(S3)			
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09												
【全サンプル】	132	14	48	49	35	126	26	3.5	2.6	0.7		
【接種前抗体価】												
<1:10	42	5	37	13	38	39	17	7.4	7.6	1.0		
1:10-1:20	58	13	45	25	31	55	21	3.4	2.4	0.7		
≥1:40	32	58	78	9	69	32	62	1.4	1.2	0.9		
		(P<0.01)	(P=0.02)		(P=0.05)		(P<0.01)	(P<0.01)	(P<0.01)	(P=0.52)		
A/スイス/9715293/2013(NIB-88)(H3N2)												
【全サンプル】	132	13	66	49	71	130	40	5.1	5.5	1.1		
【接種前抗体価】												
<1:10	40	5	34	15	42	40	22	6.8	8.4	1.2		
1:10-1:20	69	13	71	25	68	67	42	5.4	5.2	1.0		
≥1:40	23	65	160	9	202	23	102	2.5	3.1	1.3		
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)		(P<0.01)	(P<0.01)	(P<0.01)	(P=0.09)		
B/ブーケット/3073/2013												
【全サンプル】	132	20	74	49	74	131	42	3.7	3.6			
【接種前抗体価】												
<1:10	24	5	42	7	59	24	22	8.5	11.9	1.4		
1:10-1:20	62	14	60	25	61	61	31	4.2	4.2	1.0		
≥1:40	46	67	134	17	106	46	86	2.0	1.6	0.8		
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.05)		(P<0.01)	(P<0.01)	(P<0.01)	(P=0.65)		
B/テキサス/2/2013												
【全サンプル】	132	19	76	49	72	130	51	4.0	3.8	0.9		
【接種前抗体価】												
<1:10	26	5	65	10	86	26	39	12.9	17.1	1.3		
1:10-1:20	60	14	53	20	37	58	33	3.9	2.7	0.7		
≥1:40	46	62	134	19	133	46	102	2.2	2.2	1.0		
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)		(P<0.01)	(P<0.01)	(P<0.01)	(P=0.35)		

P値: Kruskal-Wallis rank test

* シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者(H1N1では6人、H3N2では2人、Bブーケットは1人、Bテキサスでは2人)を除外

表2. 4価不活化インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価 \geq 1:40) 炎症性腸疾患患者

変数	接種前		1回目接種後		2回目接種後		シーズン後*	
	N	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09								
【全サンプル】	132	32 (24 : 17-32)	89 (67 : 59-75)	49	31 (63 : 48-77)	126	61 (48 : 39-57)	
【接種前抗体価】								
<1:10	42	0 (0 : -)	25 (60 : 43-74)	13	9 (69 : 39-91)	39	13 (33 : 19-50)	
1:10-1:20	58	0 (0 : -)	32 (55 : 42-68)	25	13 (52 : 31-72)	55	18 (33 : 21-47)	
\geq 1:40	32	32 (100 : -)	32 (100 : -)	9	9 (100 : -)	32	30 (94 : 79-99)	
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.03)		(P<0.01)	
A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)								
【全サンプル】	132	23 (17 : 11-25)	98 (74 : 66-81)	49	39 (80 : 66-90)	130	75 (58 : 49-67)	
【接種前抗体価】								
<1:10	40	0 (0 : -)	18 (45 : 29-62)	15	9 (60 : 32-84)	40	13 (33 : 19-49)	
1:10-1:20	69	0 (0 : -)	57 (83 : 72-91)	25	21 (84 : 64-95)	67	40 (60 : 47-72)	
\geq 1:40	23	23 (100 : -)	23 (100 : -)	9	9 (100 : -)	23	22 (96 : 78-99)	
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.04)		(P<0.01)	
B/プーケット/3073/2013								
【全サンプル】	132	46 (35 : 27-44)	107 (81 : 73-87)	49	42 (86 : 73-94)	131	82 (63 : 54-71)	
【接種前抗体価】								
<1:10	24	0 (0 : -)	14 (58 : 37-78)	7	4 (57 : 18-90)	24	9 (38 : 19-59)	
1:10-1:20	62	0 (0 : -)	48 (77 : 65-87)	25	21 (84 : 64-95)	61	29 (48 : 35-71)	
\geq 1:40	46	46 (100 : -)	45 (98 : 84-100)	17	17 (100 : -)	46	44 (96 : 75-99)	
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.03)		(P<0.01)	
B/テキサス/2/2013								
【全サンプル】	132	46 (35 : 27-44)	109 (83 : 75-89)	49	40 (82 : 68-91)	130	96 (74 : 65-81)	
【接種前抗体価】								
<1:10	26	0 (0 : -)	18 (69 : 48-86)	10	9 (90 : 54-100)	26	17 (65 : 44-83)	
1:10-1:20	60	0 (0 : -)	45 (75 : 41-85)	20	12 (60 : 36-81)	58	33 (57 : 43-70)	
\geq 1:40	46	46 (100 : -)	46 (100 : -)	19	19 (100 : -)	46	46 (100 : -)	
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.03)		(P<0.01)	

P値: Mantel-extension test

* シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者(H1N1では6人、H3N2では2人、Bプーケットは1人、Bテキサスでは2人)を除外

表3. インフルエンザワクチンの抗体陽転率 炎症性腸疾患患者

変数	均 N	1回目接種後			N	2回目接種後		
		n	(%)	95%CI		n	(%)	95%CI
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm0¹ (S3)								
【全サンプル】	132	51	(39)	(30-47)	49	16	(33)	(20-48)
【接種前抗体価】								
<1:10	42	25	(60)	(43-74)	13	9	(69)	(39-91)
1:10-1:20	58	23	(40)	(27-53)	25	7	(28)	(12-49)
≥1:40	32	3	(9)	(2-25)	9	0	(0)	(-)
		(P<0.01)				(P<0.01)		
A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)								
【全サンプル】	132	77	(58)	(50-67)	49	9	(18)	(20-48)
【接種前抗体価】								
<1:10	40	18	(45)	(29-62)	15	9	(60)	(32-84)
1:10-1:20	69	50	(72)	(60-83)	25	20	(80)	(59-93)
≥1:40	23	9	(39)	(20-61)	9	4	(44)	(14-79)
		(P=0.81)				(P=0.11)		
B/プーケット/3073/2013								
【全サンプル】	132	63	(48)	(39-57)	49	20	(41)	(23-56)
【接種前抗体価】								
<1:10	24	14	(58)	(34-78)	7	4	(57)	(18-90)
1:10-1:20	62	38	(61)	(48-73)	25	14	(56)	(35-76)
≥1:40	46	11	(24)	(13-39)	17	2	(12)	(1-36)
		(P<0.01)				(P<0.01)		
B/テキサス/2/2013								
【全サンプル】	132	63	(48)	(39-57)	49	24	(49)	(36-64)
【接種前抗体価】								
1:10-1:20	26	18	(69)	(48-86)	10	9	(90)	(55-100)
≥1:40	60	33	(55)	(42-68)	20	8	(40)	(19-64)
	46	12	(26)	(14-41)	19	7	(37)	(16-62)
		(P<0.01)				(P=0.01)		

P値: Mantel-extension test

接種完了前にインフルエンザに罹患したものはなかった

表4. 4価不活化インフルエンザワクチンの免疫原性(幾何平均抗体価) 健康成人

カテゴリー	n	幾何平均抗体価						上昇倍数		
		接種前	1回接種後	2回接種後		シーズン後*		S1/S0	S2/S0	S2/S1
		(S0)	(S1)	n	(S2)	n	(S3)			
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09										
【全サンプル】	27	40	42	15	42	26	28	1.0	1.0	1.0
【接種前抗体価】										
<1:10	6	5	14	3	16	5	9	2.8	3.2	1.1
1:10-1:20	8	15	28	6	36	8	18	1.8	2.3	1.3
≥1:40	13	68	89	6	80	13	55	1.3	1.2	0.9
		(P<0.01)	(P=0.02)		(P=0.02)		(P<0.01)	(P<0.01)	(P=0.08)	(P=0.53)
A/スイス/9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)										
【全サンプル】	27	27	89	15	50	27	41	3.3	1.9	0.6
【接種前抗体価】										
<1:10	1	5	20	1	20	1	10	4.0	4.0	1.0
1:10-1:20	14	15	59	9	37	14	23	4.0	2.5	0.6
≥1:40	12	63	160	5	106	12	90	2.5	1.7	0.7
		(P<0.01)	(P=0.02)		(P=0.18)		(P<0.01)	(P=0.02)	(P=0.16)	(P=0.51)
B/プーケット/3073/2013										
【全サンプル】	27	42	69	15	58	27	42	1.6	1.4	
【接種前抗体価】										
<1:10	1	5	10	0	-	1	5	2.0	-	-
1:10-1:20	9	17	29	7	33	9	22	1.7	1.9	1.1
≥1:40	17	77	120	8	95	17	68	1.6	1.2	0.8
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)		(P<0.01)	(P=0.05)	(P=0.08)	(P=0.30)
B/テキサス/2/2013										
【全サンプル】	27	40	70	15	58	26	51	1.8	1.4	0.8
【接種前抗体価】										
<1:10	0	-	-	0	-	0	-	-	-	-
ものはいなかった	9	15	25	7	30	8	20	1.7	2.0	1.2
≥1:40	18	66	118	8	104	18	77	1.8	1.6	0.9
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P<0.01)		(P<0.01)	(P=0.27)	(P=0.30)	(P=0.76)

P値: Kruskal-Wallis rank test

* シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者(H1N1では1人、Bテキサスでは1人)を除外

表5. 4価不活化インフルエンザワクチンの抗体保有率(HI価 \geq 1:40) 健康成人

変数	接種前			1回目接種後			2回目接種後			シーズン後*		
	幾何平均抗体価	n (% : 95%CI)	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)	N	n (% : 95%CI)			
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1) pdm0: (S3)												
【全サンプル】	27	13 (48 : 29-68)	19 (70 : 50-86)	15	10 (67 : 38-88)	26	9 (35 : 17-56)					
【接種前抗体価】												
<1:10	6	0 (0 : -)	1 (17 : 0-64)	3	1 (33 : 1-91)	5	0 (0 : 0-52)					
1:10-1:20	8	0 (0 : -)	5 (63 : 23-91)	6	3 (50 : 12-88)	8	0 (0 : 0-37)					
\geq 1:40	13	13 (100 : -)	13 (100 : -)	6	6 (100 : -)	13	9 (69 : 39-91)					
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.07)		(P<0.01)					
A/スイス/9715293/2013(NIB-88) (H3N2)												
【全サンプル】	27	12 (44 : 25-65)	21 (78 : 58-91)	15	9 (60 : 32-84)	27	17 (63 : 42-81)					
【接種前抗体価】												
<1:10	1	0 (0 : -)	0 (0 : -)	1	0 (0 : -)	1	0 (0 : -)					
1:10-1:20	14	0 (0 : -)	9 (64 : 35-87)	9	4 (44 : 14-79)	14	5 (36 : 13-65)					
\geq 1:40	12	12 (100 : -)	12 (100 : -)	5	5 (100 : -)	12	12 (100 : -)					
		(P<0.01)	(P=0.01)		(P=0.05)		(P<0.01)					
B/プーケット/3073/2013												
【全サンプル】	27	17 (63 : 42-81)	23 (85 : 66-96)	15	13 (87 : 60-98)	27	18 (67 : 83-46)					
【接種前抗体価】												
<1:10	1	0 (0 : -)	0 (0 : -)	0	0 (- : -)	1	0 (0 : -)					
1:10-1:20	9	0 (0 : -)	6 (67 : 30-93)	7	5 (71 : 29-96)	9	3 (33 : 7-70)					
\geq 1:40	17	17 (100 : -)	17 (100 : -)	8	8 (100 : -)	17	15 (88 : 64-99)					
		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.10)		(P<0.01)					
B/テキサス/2/2013												
【全サンプル】	27	18 (67 : 46-83)	23 (85 : 66-96)	15	12 (80 : 52-96)	26	18 (69 : 48-86)					
【接種前抗体価】												
<1:10	0	0 (- : -)	0 (- : -)	0	0 (- : -)	0	0 (- : -)					
1:10-1:20	9	0 (- : -)	5 (56 : 21-86)	7	4 (57 : 18-90)	8	2 (25 : 3-65)					
\geq 1:40	18	18 (100 : -)	18 (100 : -)	8	8 (100 : -)	18	16 (89 : 65-99)					
接種完了前にインフルエンザ		(P<0.01)	(P<0.01)		(P=0.05)		(P<0.01)					

P値: Mantel-extension test

* シーズン後の抗体価が接種後と比べて4倍以上上昇していた者(H1N1では1人、Bテキサスでは1人)を除外

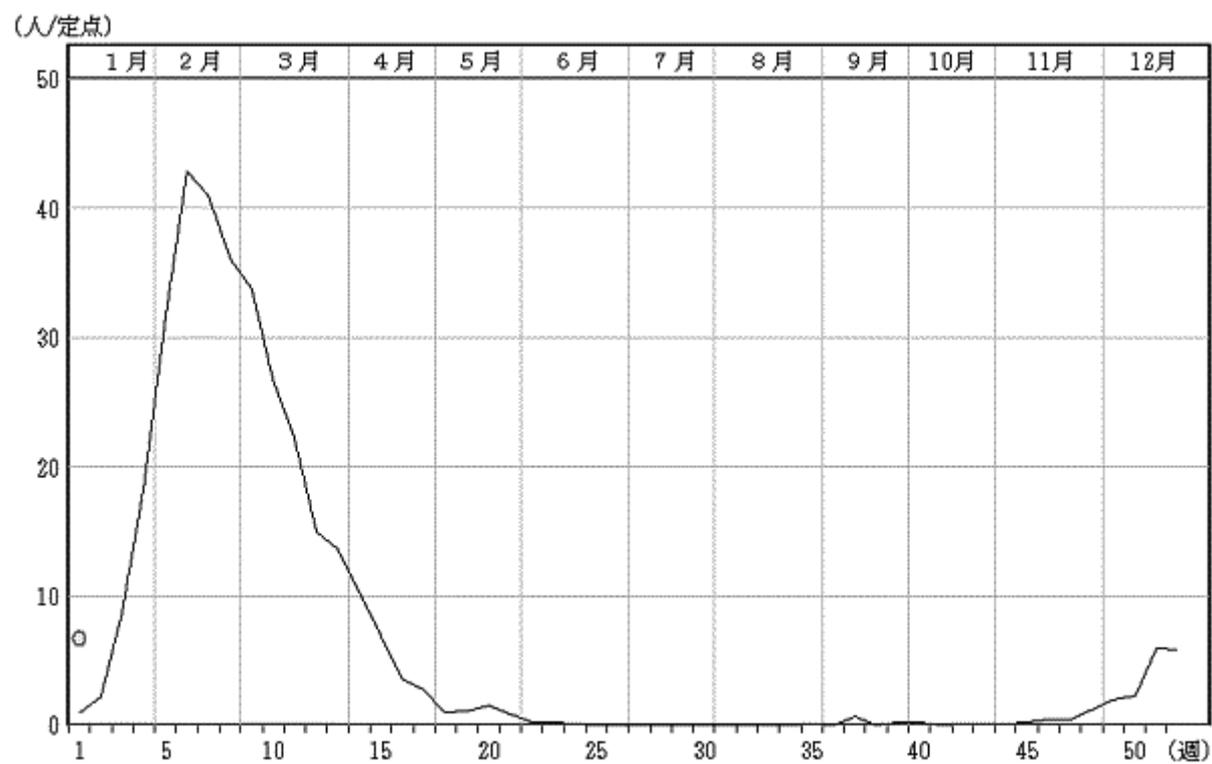
表6. インフルエンザワクチンの抗体陽転率 健常成人

変数	均 N	1回目接種後		N	2回目接種後	
		n (% : 95%CI)			n (% : 95%CI)	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 (S3)						
【全サンプル】	27	3 (11 : 2-29)		15	4 (27 : 8-55)	
【接種前抗体価】						
<1:10	6	1 (17 : 1-64)		3	1 (33 : 1-91)	
1:10-1:20	8	2 (25 : 3-65)		6	3 (50 : 0-50)	
≥1:40	13	0 (0 : -)		6	0 (0 : -)	
		(P=0.19)			(P=0.14)	
A/スイス/9715293/2013(NIB-88)(H3N2)						
【全サンプル】	27	13 (48 : 29-68)		15	5 (33 : 12-62)	
【接種前抗体価】						
<1:10	1	0 (0 : -)		1	0 (0 : -)	
1:10-1:20	14	8 (57 : 29-82)		9	4 (44 : 14-79)	
≥1:40	12	5 (42 : 16-72)		5	1 (20 : 1-72)	
		(P=0.45)			(P=0.50)	
B/プーケット/3073/2013						
【全サンプル】	27	3 (11 : 2-29)		15	1 (7 : 1-32)	
【接種前抗体価】						
<1:10	1	0 (0 : -)		0	0 (0 : -)	
1:10-1:20	9	0 (0 : -)		7	1 (14 : 1-58)	
≥1:40	17	3 (18 : 4-43)		8	0 (0 : -)	
		(P=0.37)			(P=0.27)	
B/テキサス/2/2013						
【全サンプル】	27	2 (7 : 1-24)		15	4 (27 : 8-55)	
【接種前抗体価】						
1:10-1:20	0	0 (0 : -)		0	0 (0 : -)	
≥1:40	9	1 (11 : 1-49)		7	1 (14 : 1-58)	
	18	1 (6 : 1-27)		8	3 (38 : 9-76)	
		(P=0.60)			(P=0.31)	

P値: Mantel-extension test

接種完了前にインフルエンザに罹患したものはいなかった

図1. 2016年定点当たりのインフルエンザ患者数（佐賀県）



出典：佐賀県感染症情報センターホームページ