

厚生労働行政推進調査事業費補助金（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

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対する関連因子の検討

研究分担者 井手 三郎 マリア学院大学
研究協力者 井手悠一郎 聖マリア学院大学
研究協力者 佐藤 雄一 聖マリア病院糖尿病内分泌内科
研究協力者 中尾 友美 聖マリア学院大学
研究協力者 布井 清秀 聖マリア病院糖尿病センター
研究協力者 古賀 正久 聖マリア病院糖尿病中央臨床検査室
研究協力者 堤 千代 聖マリア学院大学
研究協力者 中村 和代 聖マリア学院大学
共同研究者 松浦 健太 一般財団法人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

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/m²、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、B株における抗体陽転割合を除き、全ての指標においてワクチンの国際基準を満たした。特性ごとの免疫原性の解析においては、BMI高値群において抗体応答が有意に上昇した。また高齢群、HbA1c高値群、AGE高値群においてはsRが低下傾向を示した。BMIにおける結果については低値群における低栄養状態が抗体応答と関連している可能性が考えられたため、今後は栄養状態を示す検査値についての調査を行い、この関連についてさらに検討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¹⁻³⁾。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⁴⁾。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⁵⁻⁸⁾。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”）0.5mL 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、調査対象施設の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⁹⁾。

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。
- 免疫原性に係わる因子
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、血液検査の情報等の患者の臨床情報を収集した。またワクチン接種に際して、対象者における終末糖化産物（Advanced Glycation End Products: AGE）の測定も併せて行った。

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、 χ^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/m²（範囲：16.9-31.6）であった（表 1）。

2. ワクチンの免疫原性

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、はじめに対象者全体における結果について表 2 に示す。A/H1N1(pdm) 株では、ワクチン接種による抗体価の平均上昇倍数（Mean fold rise: MFR）は 7.1 倍、抗体陽転割合（seroconversion proportion: sC）は 56%、抗体保有割合（seroprotection proportion: sP）は 76%、抗体応答割合（seroresponse proportion: sR）は 65%であった。A/H3N2 株では 7.2 倍、65%、76%、73%、B 株では 2.9 倍、35%、71%、42%であった（それぞれ MFR、sC、sP、sR についての結果）。このため B 株における sC 以外は欧州医薬品庁（European Medicines Agency: EMA）の評価基準（MFR 2.5 倍以上または sC 40% 以上または sP 70% 以上）を満たした。また sP については先行研究の値である 73% とほぼ同等の割合となった⁸⁾。特性ごとの解析では、全ての株を通して接種前抗体価による統計学的に有意な差が示されたため、多変量ロジスティック回帰モデルにおいては接種前抗体価を調整変数として解析を行った。

3. 多変量ロジスティック回帰モデル

結果指標（sR および sP）に対する各因子の影響

を見るために多変量ロジスティック回帰分析を行った。多変量ロジスティックモデルにおいては調整変数として接種前抗体価 (<1:10, 1:10-1:20, ≥ 1:40)、年齢 (>65 歳、≥ 65 歳)、BMI (<25.0、≥ 25.0)、病型 (1 型、2 型)、HbA1c (<7.0、≥ 7.0) そして AGE (<2.3、≥ 2.3) をモデルに加えた。はじめに sR に対する各因子の影響についての結果を表 3 に示す。接種前抗体価においては、<1:10 を基準とすると、A/H1N1(pdm) 株において 1:10-1:20 で 0.12 倍 (95 % CI: 0.01-1.01)、≥ 1:40 で <0.01 倍 (<0.01-0.14)、また B 株においては 1:10-1:20 で 0.13 倍 (0.02-0.82)、≥ 1:40 で 0.03 倍 (<0.01-0.42) と、接種前抗体価の増加により sR は低下傾向を示した。次に年齢においては 65 歳未満者を基準とすると、A/H1N1(pdm) 株において 65 歳以上で 0.71 倍 (0.15-3.33)、A/H3N2 株において 0.89 倍 (0.21-3.79)、B 株において 0.59 倍 (0.14-2.49) と統計学的有意性 (P<0.05) は無かったものの、加齢による sR の低下傾向が示された。次に BMI においては < 25 未満者群を基準とすると、A/H1N1(pdm) 株において 25 以上の肥満者群では 2.80 倍 (0.32-24.6)、A/H3N2 株において 6.86 倍 (1.07-44.1)、B 株において 10.2 倍 (1.79-58.5) と、先行研究同様に肥満者群において高い抗体応答が見られた⁸⁾。次に病型においては 2 型糖尿病患者群を基準とすると、A/H1N1(pdm) 株において 1 型糖尿病患者群は 4.56 倍 (0.43-48.4)、A/H3N2 株において 1.59 倍 (0.24-10.4)、B 株において 7.44 倍 (0.96-57.8) と、1 型糖尿病患者群において sR が高い傾向が見られた。次に HbA1c においては <7.0 の血糖コントロール状態が良い群を基準とすると、A/H3N2 株において 7.0 以上群は 0.37 倍 (0.06-2.44)、B 株において 0.37 倍 (0.06-2.34) と、統計学的有意性はなかったものの 3 株中 2 株において HbA1c 値の増加に伴い sR も低下した。最後に AGE においては 2 分位で分けたときの AGE 低値群である 2.3 未満者群を基準とすると、A/H1N1(pdm) 株において 2.3 以上群では 0.30 倍 (0.04-2.28)、A/H3N2 株において 0.72 倍 (0.17-3.10) と、HbA1c 同様に統計学的有意性はなかったものの 3 株中 2 株において AGE 値の増加 (コントロール状態の悪化) に伴い sR が低下した。

続いて sP に対する各因子の影響についての結果を表 4 に示す。sP においては接種前抗体価が ≥ 1:40 であった者を除外して解析を行った。結果としては

HbA1c においては sR とは異なっていたが、BMI、病型、AGE については sR と同様の傾向が示された。

D. 考察

今回の結果から肥満者群 (BMI ≥ 25) において高い抗体応答割合が示され、3 株中 2 株 (A/H3N2 株および B 株) において統計学的な有意性を持ってオッズ比が増加した。これには BMI が 25 未満の糖尿病患者における低栄養状態と免疫能の低下との関連が考えられる。これについては今後、栄養状態を示す検査値の追加調査等の情報収集を行い、検討を行っていく予定である。

また統計学的有意性は示されなかったものの、高齢群、HbA1c 高値群、AGE 高値群において低い抗体応答が示された。高齢群における抗体応答の低下については、加齢に伴う免疫能の低下が原因として考えられる。HbA1c 高値群および AGE 高値群における抗体応答の低下は、すなわち糖尿病における血糖コントロール状態の悪化に伴う抗体応答の低下を意味する。この関連についても今後さらに検討を行っていく予定である。

E. 結論

糖尿病患者においては、BMI 高値群において抗体応答 (sR) が有意に上昇した。また高齢群、HbA1c 高値群、AGE 高値群においては sR が低下傾向を示した。

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, Human Vaccines & Immunotherapeutics, 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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 井手悠一郎, 佐藤雄一, 中尾友美, 布井清秀, 古賀正久, 堤千代, 中村和代, 松浦健太, 井手三郎. 2014/15 シーズンインフルエンザワクチンの免疫原性とその関連因子について. 第59回日本糖尿病学会年次学術集会 (平成28年5月19日~21日, 京都)

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 対象者の特性

	糖尿病患者 (N = 55)	
性別		
男性	25	(46%)
年齢(歳)	65.5	(38-81)
BMI (kg/m ²)	23.3	(16.9-31.6)
病型		
1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 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

	n (%)	GMT			MFR	sC	sP	sR
		S0	S1	S2	S1/S0	n (%)	n (%)	n (%)
対象者全体	55							
A/H1N1(pdm)		11	79	49	7.1 *	31 (56)	42 (76)	36 (65)
A/H3N2		16	114	90	7.2 *	36 (65)	42 (76)	40 (73)
B		17	48	37	2.9 *	19 (35)	39 (71)	23 (42)
A/H1N1(pdm)								
接種前抗体価								
<1:10	33 (60)	5 †	61	31 †	12.2 * †	23 (70)	23 (70)	28 (85)
1:10-1:20	10 (18)	16	106	65	6.5 *	6 (60)	7 (70)	6 (60)
≥1:40	12 (22)	71	127	120	1.8 *	2 (17)	12 (100)	2 (17)
年齢(歳)								
38-64	27 (49)	14	98	65	7.0 *	15 (56)	23 (85)	17 (63)
65-81	28 (51)	9	64	36	7.2 *	16 (57)	19 (68)	19 (68)
性別								
Male	25 (45)	7 †	49 †	30 †	6.6 *	13 (52)	15 (60)	16 (64)
Femal	29 (53)	15	120	72	8.2 *	18 (62)	26 (90)	20 (69)
BMI								
16.9-24.9	38 (69)	12	67	42	5.6 *	18 (47) ‡	26 (68) ‡	23 (61)
25.0-31.6	17 (31)	9	115	70	12.5 *	13 (76)	16 (94)	13 (76)
病型								
1型	10 (18)	15	171 †	92	11.3 *	8 (80)	10 (100) ‡	8 (80)
2型	44 (80)	10	66	41	6.7 *	23 (52)	31 (70)	28 (64)
HbA1c (%)								
5.8-7.0	17 (31)	9	43 †	31	4.9 *	7 (41)	10 (59)	10 (59)
7.0-9.6	38 (69)	12	103	59	8.4 *	24 (63)	26 (68)	26 (68)
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 (51)	18 †	108	70 †	5.9 *	15 (54)	24 (86)	17 (61)
2.3-3.6	27 (49)	7	57	33	8.6 *	16 (59)	18 (67)	19 (70)
A/H3N2								
接種前抗体価								
<1:10	20 (36)	5 †	27 †	24 †	5.5 *	8 (40) ‡	8 (40) ‡	12 (60) ‡
1:10-1:20	18 (33)	14	210	167	14.8 *	17 (94)	17 (94)	17 (94)
≥1:40	17 (31)	68	320	247	4.7 *	11 (65)	17 (100)	11 (65)
年齢(歳)								
38-64	27 (49)	19	101	69	5.4 *	16 (59)	20 (74)	19 (70)
65-81	28 (51)	13	128	119	9.5 *	20 (71)	22 (79)	21 (75)
性別								
Male	25 (45)	11	80	78	7.4 *	15 (60)	17 (68)	17 (68)
Femal	29 (53)	22	160	108	7.3 *	20 (69)	24 (83)	22 (76)
BMI								
16.9-24.9	38 (69)	15	93	85	6.3 *	22 (58)	27 (71)	25 (66)
25.0-31.6	17 (31)	18	181	104	9.8 *	14 (82)	15 (88)	15 (88)
病型								
1型	10 (18)	9	65	61	7.0 *	5 (50)	6 (60)	6 (60)
2型	44 (80)	18	132	102	7.4 *	30 (68)	35 (80)	33 (75)
HbA1c (%)								
5.8-7.0	17 (31)	13	94	64	7.4 *	12 (71)	12 (71)	14 (82)
7.0-9.6	38 (69)	17	124	104	7.2 *	24 (63)	30 (79)	26 (68)
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 (51)	18	119	91	6.6 *	18 (64)	21 (75)	21 (75)
2.3-3.6	27 (49)	14	109	89	8.0 *	18 (67)	21 (78)	19 (70)
B								
接種前抗体価								
<1:10	14 (25)	5 †	20 †	15 †	4.0 * †	5 (36)	5 (36) ‡	9 (64) ‡
1:10-1:20	28 (51)	15	51	39	3.4 *	12 (43)	21 (75)	12 (43)
≥1:40	13 (24)	72	110	89	1.5	2 (15)	13 (100)	2 (15)
年齢(歳)								
38-64	27 (49)	22	65	48	2.9 *	10 (37)	20 (74)	10 (37)
65-81	28 (51)	12	36	28	2.9 *	9 (32)	19 (68)	13 (46)
性別								
Male	25 (45)	12 †	34 †	28 †	2.9 *	6 (24)	14 (56)	10 (40)
Femal	29 (53)	23	69	49	3.0 *	13 (45)	25 (86)	13 (45)
BMI								
16.9-24.9	38 (69)	17	39 †	33	2.3 * †	10 (26)	24 (63)	12 (32) ‡
25.0-31.6	17 (31)	16	77	48	4.9 *	9 (53)	15 (88)	11 (65)
病型								
1型	10 (18)	16	53	32	3.2 *	5 (50)	8 (80)	6 (60)
2型	44 (80)	17	49	39	2.9 *	14 (32)	31 (70)	17 (39)
HbA1c (%)								
5.8-7.0	17 (31)	21	55	52	2.7 *	4 (24)	11 (65)	5 (29)
7.0-9.6	38 (69)	15	45	32	3.0 *	15 (39)	28 (74)	18 (47)
AGE (AF)								
1.5-2.2	28 (51)	21	55	44	2.7 *	9 (32)	22 (79)	10 (36)
2.3-3.6	27 (49)	13	42	31	3.2 *	10 (37)	17 (63)	13 (48)

表3 sRIに対する各因子の影響

H1N1(pdm)	n	sR (%)	Crude			Adjusted		
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P		
接種前	<1:10	33	28 (85)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	10	6 (60)	0.27 (0.06 - 1.31)	0.10	0.12 (0.01 - 1.01)	0.05	
	≥1:40	12	2 (17)	0.04 (0.01 - 0.21)	<0.01	<0.01 (<0.01 - 0.14)	<0.01	
年齢	<65	27	17 (63)	1.00		1.00		
	≥65	28	19 (68)	1.24 (0.41 - 3.78)	0.70	0.71 (0.15 - 3.33)	0.66	
病型	2型	44	28 (64)	1.00		1.00		
	1型	10	8 (80)	2.29 (0.43 - 12.1)	0.33	4.56 (0.43 - 48.4)	0.21	
BMI	<25	38	23 (61)	1.00		1.00		
	≥25	17	13 (76)	2.12 (0.58 - 0.74)	0.26	2.80 (0.32 - 24.6)	0.35	
HbA1c	<7	17	10 (59)	1.00		1.00		
	≥7	38	26 (68)	1.52 (0.46 - 4.95)	0.49	1.89 (0.31 - 11.5)	0.49	
AGE	<2.3	28	17 (61)	1.00		1.00		
	≥2.3	27	19 (70)	1.54 (0.50 - 4.72)	0.45	0.30 (0.04 - 2.28)	0.25	
H3N2								
接種前	<1:10	20	12 (60)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	18	17 (94)	11.3 (1.25 - 102)	0.03	13.6 (1.21 - 151.9)	0.04	
	≥1:40	17	11 (65)	1.22 (0.32 - 4.66)	0.77	1.35 (0.28 - 6.50)	0.71	
年齢	<65	27	19 (70)	1.00		1.00		
	≥65	28	21 (75)	1.26 (0.39 - 4.15)	0.70	0.89 (0.21 - 3.79)	0.87	
病型	2型	44	33 (75)	1.00		1.00		
	1型	10	6 (60)	0.50 (0.12 - 2.10)	0.34	1.59 (0.24 - 10.4)	0.63	
BMI	<25	38	25 (66)	1.00		1.00		
	≥25	17	15 (88)	3.89 (0.77 - 19.7)	0.10	6.86 (1.07 - 44.1)	0.04	
HbA1c	<7	17	14 (82)	1.00		1.00		
	≥7	38	26 (68)	0.46 (0.11 - 1.93)	0.29	0.37 (0.06 - 2.44)	0.30	
AGE	<2.3	28	21 (75)	1.00		1.00		
	≥2.3	27	19 (70)	0.79 (0.24 - 2.60)	0.70	0.72 (0.17 - 3.10)	0.66	
B								
接種前	<1:10	14	9 (64)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	28	12 (43)	0.42 (0.11 - 1.57)	0.20	0.13 (0.02 - 0.82)	0.03	
	≥1:40	13	2 (15)	0.10 (0.02 - 0.65)	0.02	0.03 (<0.01 - 0.42)	<0.01	
年齢	<65	27	10 (37)	1.00		1.00		
	≥65	28	13 (46)	1.47 (0.50 - 4.33)	0.48	0.59 (0.14 - 2.49)	0.47	
病型	2型	44	17 (39)	1.00		1.00		
	1型	10	6 (60)	2.38 (0.59 - 9.69)	0.23	7.44 (0.96 - 57.8)	0.06	
BMI	<25	38	12 (32)	1.00		1.00		
	≥25	17	11 (65)	3.97 (1.19 - 13.3)	0.03	10.2 (1.79 - 58.5)	<0.01	
HbA1c	<7	17	5 (29)	1.00		1.00		
	≥7	38	18 (47)	2.16 (0.64 - 7.33)	0.22	0.37 (0.06 - 2.34)	0.29	
AGE	<2.3	28	10 (36)	1.00		1.00		
	≥2.3	27	13 (48)	1.67 (0.57 - 4.92)	0.35	1.28 (0.30 - 5.53)	0.74	

表4 sPに対する各因子の影響(≥1:40を除外)

H1N1(pdm)	n	sP (%)	Crude			Adjusted		
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P		
接種前	<1:10	33	23 (70)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	10	7 (70)	1.01 (0.22 - 4.75)	0.99	0.47 (0.05 - 4.12)	0.50	
年齢	<65	19	15 (79)	1.00		1.00		
	≥65	24	15 (63)	0.44 (0.11 - 1.77)	0.25	0.31 (0.06 - 1.72)	0.18	
病型	2型	35	22 (63)	1.00		1.00		
	1型	8	8 (100)	NA		NA		
BMI	<25	30	18 (60)	1.00		1.00		
	≥25	13	12 (92)	8.00 (0.92 - 69.8)	0.06	4.79 (0.41 - 56.0)	0.21	
HbA1c	<7	14	6 (43)	1.00		1.00		
	≥7	29	24 (83)	6.40 (1.53 - 26.8)	0.01	3.83 (0.61 - 24.0)	0.15	
AGE	<2.3	18	14 (78)	1.00		1.00		
	≥2.3	28	16 (57)	0.51 (0.13 - 2.02)	0.34	0.45 (0.07 - 2.69)	0.38	
H3N2								
接種前	<1:10	20	8 (40)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	18	17 (94)	25.5 (2.81 - 231)	<0.01	131 (2.66 - >999)	0.01	
年齢	<65	16	9 (56)	1.00		1.00		
	≥65	22	16 (73)	2.07 (0.53 - 8.10)	0.29	0.39 (0.03 - 5.98)	0.50	
病型	2型	29	20 (69)	1.00		1.00		
	1型	8	4 (50)	0.45 (0.09 - 2.22)	0.33	1.21 (0.08 - 18.7)	0.89	
BMI	<25	27	16 (59)	1.00		1.00		
	≥25	11	9 (82)	3.09 (0.56 - 17.2)	0.20	4.33 (0.31 - 60.0)	0.27	
HbA1c	<7	14	9 (64)	1.00		1.00		
	≥7	24	16 (67)	1.11 (0.28 - 4.43)	0.88	5.07 (0.19 - 135)	0.33	
AGE	<2.3	18	11 (61)	1.00		1.00		
	≥2.3	20	14 (70)	1.49 (0.39 - 5.71)	0.57	7.16 (0.45 - 114)	0.16	
B								
接種前	<1:10	14	5 (36)	1.00		1.00		
抗体価	1:10-1:20	28	21 (75)	5.40 (1.35 - 21.6)	0.02	5.55 (0.93 - 33.1)	0.06	
年齢	<65	18	11 (61)	1.00		1.00		
	≥65	24	15 (63)	1.06 (0.30 - 3.73)	0.93	1.66 (0.30 - 9.03)	0.56	
病型	2型	33	20 (61)	1.00		1.00		
	1型	8	6 (75)	1.95 (0.34 - 11.2)	0.45	1.81 (0.22 - 15.1)	0.59	
BMI	<25	28	14 (50)	1.00		1.00		
	≥25	14	12 (86)	6.00 (1.13 - 31.9)	0.04	4.51 (0.69 - 29.4)	0.12	
HbA1c	<7	11	5 (45)	1.00		1.00		
	≥7	31	21 (68)	2.52 (0.62 - 10.30)	0.20	1.94 (0.27 - 13.7)	0.51	
AGE	<2.3	19	13 (68)	1.00		1.00		
	≥2.3	23	13 (57)	0.60 (0.17 - 2.14)	0.43	0.80 (0.16 - 4.12)	0.79	