

原著

悪性腫瘍患者に対するインフルエンザ
HA ワクチンの有効性と安全性*

大熊 和 行¹⁾ 矢野 拓 弥¹⁾ 中野 貴 司²⁾
福田 美 和¹⁾ 松村 義 晴¹⁾ 荒井 祥 二 朗¹⁾
中山 治³⁾ 駒田 美 弘⁴⁾ 神谷 齊²⁾

要旨 2000/01年のインフルエンザ流行期に三重県で急性リンパ性白血病などの悪性腫瘍患者に対するインフルエンザ HA (hemagglutinin) ワクチンの有効性と安全性に関する調査を行った。調査対象者は、三重大学医学部附属病院小児科血液外来に通院中の悪性腫瘍患者のうち、ステロイド剤または免疫抑制剤による化学療法が終了し、基礎疾患が完全寛解状態にある年齢3~18歳の25人である。調査は、国立病院機構三重病院予防接種外来において、保護者の希望に応じて、ワクチン接種群と非接種群を設定して行った。また、調査項目は、属性、悪性腫瘍の種別、調査開始後1週間ごとの発病(発熱)状況、ワクチン接種前後の赤血球凝集抑制(hemagglutination inhibition: HI)抗体、免疫活動性(CD4/CD8比)、ワクチン接種後48時間以内の副反応発現状況などとした。その結果、ワクチンの有効性を統計学的に有意な結果として示すことはできなかったが、発病指標の一つとして38°C以上の発熱が有用と考えられたこと、抗体産生はA/ニューカレドニアでは1回接種でも良好であったこと、免疫活動性(CD4/CD8比)は0.7程度以上あれば概ね良好な抗体産生がみられたことを明らかにすることができた。また、問題となるような重篤な副反応はみられなかったものの、1回接種後に副反応が発現した場合はこれらのことを保護者に十分説明したうえで2回目の接種を行い、接種後48時間は特に注意して経過観察する必要があることも明らかにすることができた。

はじめに

インフルエンザワクチンについては、廣田ら¹⁾、加地²⁾の総説にも詳しく報告されているように、

近年着実にわが国独自の研究成果がだされるようになった。その結果、ワクチン接種は1976年以降、法定外の任意接種により行われてきたが³⁾、2001年11月に予防接種法が改正され、65歳以上の高

* Efficacy and safety of influenza HA vaccine for malignant tumors

Key words: インフルエンザ, 悪性腫瘍, ワクチン効果, HI抗体価, 副反応

- 1) 三重県科学技術振興センター保健環境研究部 Kazuyuki Ohkuma, Takuya Yano, Miwa Fukuta, Yoshiharu Matsumura, Shojiro Arai
〔〒512-1211 四日市市桜町3690-1〕
- 2) 国立病院機構三重病院 Takashi Nakano, Hitoshi Kamiya
- 3) 三重県津保健福祉事務所 Osamu Nakayama
- 4) 三重大学大学院医学系研究科 Yoshihiro Komada

齢者を対象とした勧奨接種が法制化された。これには、わが国の施設入所高齢者を対象とした厚生省神谷班研究報告書⁴⁾が科学的根拠の一つとされた。また、最近では、乳幼児に対する研究^{5~15)}も数多く行われている。しかしながら、米国予防接種諮問委員会のインフルエンザワクチン勧告文書¹⁶⁾にあるハイリスクグループのうち慢性疾患を有する患者や、基礎疾患を有し、ステロイド剤または免疫抑制剤による化学療法を受けた患者を対象とした研究報告はみあたらない。

そこで、筆者らは、悪性腫瘍を基礎疾患として有し、ステロイド剤または免疫抑制剤による化学療法が終了している三重県内の患者を対象としてインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性に関する調査研究を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 方 法

1. 調査対象者

三重大学医学部附属病院小児科血液外来に通院中の急性リンパ性白血病などの悪性腫瘍を基礎疾患として有する患者で、予防接種のため国立病院機構三重病院予防接種外来を受診し、保護者がワクチン接種を希望し、または調査に同意した者を調査対象とした。調査対象者は、ステロイド剤または免疫抑制剤による化学療法が終了し、基礎疾患が完全寛解状態にある者とした。

2. ワクチン接種

A/ニューカレドニア/20/99 (H 1 N 1) (以下、A/ニューカレドニア)、A/パナマ/2007/99 (H 3 N 2) (以下、A/パナマ)、B/山梨/166/98 (以下、B/山梨) の 3 株混合ワクチン (抗原含有量: 各株 HA 蛋白 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)¹⁷⁾ を 4 週間間隔で 2 回皮下注射した。接種時期は、1 回目 2000 年 11 月 14 日~12 月 26 日、2 回目 2000 年 12 月 12 日~2001 年 1 月 23 日であった。接種量は、3 歳以上 13 歳未満は 0.25 ml、13 歳以上は 0.5 ml とした。

3. 調査情報

医療機関記入用調査票により、調査対象者の属性 (性、年齢)、基礎疾患、基礎疾患に対する化学療法終了時期、本調査直前または調査期間中に行われた血液検査結果 (白血球数、好中球、リンパ

球、CD 4/CD 8 比) の情報を得た。ワクチン接種による副反応発現状況は、接種後 48 時間以内における 37.5°C 以上の発熱、発疹、発赤などの情報を同調査票から得た。また、インフルエンザ発病状況は、2000 年 12 月 17 日 (51 週)~2001 年 3 月 31 日 (13 週) までの 15 週間における 1 週間ごとの発熱の情報を同調査票から得た。

4. HI 抗体測定

ワクチン接種群のうち採血に保護者の同意が得られた患者について、ワクチン接種前、1 回接種 4 週間後、2 回接種 4 週間後の 3 回採血を行い、HI 抗体を測定した。また、ワクチン非接種群は、採血に保護者の同意が得られた患者について、接種群と同時期に採血を行い、HI 抗体測定を行った。HI 抗体測定は、WHO 方式により 10 倍から 2 倍階段希釈した血清 25 μl に 2000 年度ワクチン株 (デンカ生研) の 3 株の抗原 4 HA 単位/25 μl および 0.5% ヒヨコ赤血球 50 μl を添加する方法により行い、HI を示した血清の希釈倍数を抗体価とした¹⁸⁾。

5. インフォームド・コンセント

調査協力者には、調査にあたった医師が本調査の意義を説明し同意を得た。保護者がワクチン接種を希望した患者を接種群、調査への参加のみ同意した患者を非接種群とした。

6. 解 析

1) ワクチンの有効性

ワクチンの有効性を解明するには、インフルエンザウイルスによる発病状況を把握する必要がある^{19,20)}。本研究では、調査対象者は 25 人 (接種群 13 人、非接種群 12 人) であったが、解析対象者はそのうち発熱のデータが揃っている 18 人 (接種群、非接種群各 9 人) とした (表 1)。発病として捉える発熱の程度は、2001/02~2005/06 年の 5 シーズンに当研究部でインフルエンザウイルスが分離された 3~18 歳の患者 (A/H 1 N 1 型 27 例、A/H 3 N 2 型 173 例、B 型 73 例) の 38°C 以上と 39°C 以上の発熱者割合をみると、それぞれ A/H 1 N 1 型では 96% と 70%、A/H 3 N 2 型では 91% と 38%、B 型では 88% と 49%、全体では 91% と 44% であり、39°C 以上とすると半数以上が脱落すること、および既報^{12~15)}の解析結果から 38°C 以上

表 1 解析対象内訳

発病 調査票	抗体価 データ	接種群	非接種群	合計
有	有	8	8	16
	無	1	1	2
	小計	9	9	18
無	有	4	3	7
	無	0	0	0
	小計	4	3	7
合計		13	12	25

とした。また、解析対象期間の設定にあたっては、非インフルエンザ疾患による発熱の紛れ込みが少なくなるインフルエンザ最流行期に一致させることが必須^{19,20)}とされていることを考慮した。本研究では、三重県感染症発生動向調査による定点当たり患者報告数が5人/週以上（最大は12週の定点当たり患者報告数15.8人/週）となった8～14週²¹⁾のうち、調査期間であった8～13週を解析対象期間とした。解析は、非接種群に対する接種群の相対危険（非接種群の発病率を1とした場合の接種群の発病率）を算定¹⁹⁾することにより行った。また、上記解析対象者18人のうち、抗体価データが揃っている16人を対象に、2000/01年の全国におけるウイルス分離状況（A/H1N1型、A/H3N2型、B型の分離報告数の増加はほぼ同時で、分離数内訳は2:1:2、分離数のピークはそれぞれ2001年10週、9週、10～11週²⁰⁾と、三重県（当研究部測定）における8～13週のウイルス分離状況（A/H1N1型:1株、A/H3N2型:分離なし、B型:20株）を考慮してA/ニューカレドニアとB/山梨について、接種群（8人）の2回接種後および非接種群（8人）の同時期の抗体価20倍以下の発病率に対する感染防御水準といわれている40倍以上^{21,23～26)}の発病率の相対危険による解析も行った。

2) HI 抗体産生状況

ワクチン接種によるHI抗体産生状況は、ワクチン接種群のうち、抗体価データが揃っており、38°C以上の発熱を呈しなかった者（非インフルエンザ発熱者の紛れ込みを除くため）8人（3～11歳0.25 ml 接種:6人、15～18歳0.5 ml 接種:2

人）を対象として、ワクチン接種前後の抗体価変動と40倍以上の抗体保有者数を算出し、比較検討した。また、CD4/CD8比と抗体価のデータが揃ったワクチン接種群（非発病者2人、発病者3人、発病状況不明2人）を対象として、免疫活動性と接種前に対する2回接種後の抗体産生状況との関係を検討した。

3) 副反応の発現状況

ワクチン接種時（接種後48時間以内に発現した）の副反応は、全身副反応（37.5°C以上の発熱、体のいずれかでの発疹）と局所副反応（発赤、腫脹、硬結:いずれも最大直径1mm以上）に分け、副反応データが揃っている10人を解析対象とし、1回接種後の発現状況、2回接種後の発現状況、1回接種後に発現した者の2回接種後における発現状況を検討した。

4) データの集計・解析

データの基礎的な演算、クロス集計などはMicrosoft office Excel 2003を用いて行い、 χ^2 検定はSPSS 14.0 J for Windowsを用いて行った。

II. 結 果

1. ワクチンの有効性

ワクチン接種群、非接種群別の属性は、接種群の男性、6～11歳および化学療法終了後の期間が1年以上の割合がやや高かった。また、基礎疾患は急性リンパ性白血病が12人（接種群7人、非接種群5人）と比較的多かったが、その他は急性骨髄性白血病、悪性リンパ腫など8疾患で、各疾患とも接種群、非接種群合わせて1～3人であった（表2）。

本研究で検討可能な症例数は必ずしも十分ではなかったが、年齢（ワクチン接種量）で区分した場合、基礎疾患を急性リンパ性白血病とその他に区分した場合、区分しなかった場合の3ケースでワクチン接種群および非接種群（各群9人）の発病率と相対危険を検討した。年齢区分で相対危険をみると、3～11歳（0.25 ml 接種）のカテゴリーでは0.69、15～18歳（0.5 ml 接種）のカテゴリーでは解析対象数が接種群2人、非接種群1人と少なかったが、接種群は2人ともに発病せず、非接種群1人は38°C以上の発熱がみられた。基礎疾患

表 2 ワクチン接種群と非接種群の属性

基本属性項目	カテゴリー	接種群 (%)	非接種群 (%)	合計 (%)
合計		13 (52)	12 (48)	25 (100)
① 性	男	7 (70)	3 (30)	10 (40)
	女	6 (40)	9 (60)	15 (60)
② 年齢	3～5歳	2 (29)	5 (71)	7 (28)
	6～11歳	9 (64)	5 (36)	14 (56)
	15～18歳	2 (50)	2 (50)	4 (16)
③ 化学療法終了後の経過期間	1年未満	4 (31)	9 (69)	13 (52)
	1年以上	9 (75)	3 (25)	12 (48)
④ 基礎疾患	急性リンパ性白血病	7 (58)	5 (42)	12 (48)
	急性骨髄性白血病	2 (67)	1 (33)	3 (12)
	悪性リンパ腫	1 (33)	2 (67)	3 (12)
	固型腫瘍	3 (43)	4 (57)	7 (28)
	神経芽細胞腫	2	0	2
	胚細胞腫	0	1	1
	肝芽腫	0	1	1
	組織球症	0	1	1
	横紋筋肉腫	0	1	1
	滑膜肉腫	1	0	1
⑤ 白血球数 (/μl)	3,100～4,000 未満	0 (0)	2 (100)	2 (8)
	4,000～5,000 未満	2 (67)	1 (33)	3 (12)
	5,000～7,000 未満	2 (25)	6 (75)	8 (32)
	7,000～9,900	2 (100)	0 (0)	2 (8)
	不明	7 (70)	3 (30)	10 (40)
⑥ 好中球 (%)	30～40 未満	1 (33)	2 (67)	3 (12)
	40～50 未満	3 (100)	0 (0)	3 (12)
	50～60 未満	2 (29)	5 (71)	7 (28)
	60～65	0 (0)	2 (100)	2 (8)
	不明	7 (70)	3 (30)	10 (40)
⑦ リンパ球 (%)	24～30 未満	0 (0)	2 (100)	2 (8)
	30～40 未満	1 (17)	5 (83)	6 (24)
	40～50 未満	4 (100)	0 (0)	4 (16)
	50～59	1 (33)	2 (67)	3 (12)
	不明	7 (70)	3 (30)	10 (40)
⑧ CD4/CD8比	0.6～0.8 未満	2 (67)	1 (33)	3 (12)
	0.8～1 未満	1 (25)	3 (75)	4 (16)
	1～1.2 未満	3 (75)	1 (25)	4 (16)
	1.2～1.9 未満	1 (20)	4 (80)	5 (20)
	不明	6 (67)	3 (33)	9 (36)

(注) ⑤～⑧の血液検査データは調査直前または調査期間中に測定

区分で同様に相対危険をみると、急性リンパ性白血病のカテゴリーとそれ以外のカテゴリーともに0.50であった。年齢や基礎疾患で区分しなかった場合の相対危険も0.50であった(表3)。

また、接種群の2回接種後および非接種群の同

時期の抗体価20倍以下の者の発病率に対する40倍以上の者の発病率の相対危険は、A/ニューカレドニアでは0.78、B/山梨では0.60であった(表4)。

表 3 ワクチン非接種群に対する接種群の発病率と相対危険

区分	カテゴリー	ワクチン	発病者数	非発病者数	合計	発病率 (%)	相対危険	p 値
年齢	3~11 歳	接種群	3	4	7	43	0.69	0.81
		非接種群	5	3	8	63	1	
	15~18 歳	接種群	0	2	2	0	0.00	0.67
		非接種群	1	0	1	100	1	
疾患	急性リンパ性白血病	接種群	2	3	5	40	0.50	0.52
		非接種群	4	1	5	80	1	
	急性リンパ性白血病以外	接種群	1	3	4	25	0.50	1.00
		非接種群	2	2	4	50	1	
全例	接種群	3	6	9	33	0.50	0.35	
	非接種群	6	3	9	67	1		

注 1) 解析対象：発病調査票が揃っているワクチン接種群、非接種群各 9 人とした。

2) 発病指標：流行期 (2001 年 8~13 週) において 38°C 以上の発熱が認められた者とした。

3) 年齢区分とワクチン接種量：3~11 歳の接種群は 0.25 ml, 15~18 歳の接種群は 0.5 ml

4) p 値：イエーツの χ^2 検定による有意確率

表 4 ワクチン接種群 2 回接種後および非接種群同時期の抗体価が 20 倍以下に対する 40 倍以上の発病率と相対危険

ワクチン株	2 回接種後または 非接種者同時期 の抗体価	発病者数	非発病者数	合計	発病率 (%)	相対危険	p 値
A/ニューカレドニア	40 倍以上	4	5	9	44	0.78	1.00
	20 倍以下	4	3	7	57	1	
B/山梨	40 倍以上	3	5	8	38	0.60	0.62
	20 倍以下	5	3	8	63	1	

注 1) 解析対象：発病調査票と抗体価データが揃っている 16 人 (ワクチン接種群、非接種群各 8 人) とした。

2) 2000/01 年流行株：A/H1N1 型分離株の 80% は A/ニューカレドニア類似株、B 型分離株の大部分はワクチン株と同じ山形系統株であった。

3) 発病指標：流行期 (2001 年 8~13 週) において 38°C 以上の発熱が認められた者とした。

4) p 値：イエーツの χ^2 検定による有意確率

2. ワクチン接種による抗体価変動

ワクチン接種による抗体価変動をよりわかりやすくするため、1 回接種前抗体価 vs 1 回接種後抗体価、2 回接種前 (1 回接種後) 抗体価 vs 2 回接種後抗体価をそれぞれ x 軸、y 軸としてプロット (図 1~3) すると、図からも明らかな (図中の斜線より上側に分布するものが抗体価の上昇を示す) ように、A/ニューカレドニアでは 1 回接種で良好 (8 例中、1 回接種前抗体価 80 倍以下の 7 例が 2 管以上、同 160 倍の 1 例は 1 管の上昇) な上昇がみられたが、2 回接種での上昇はみられなかつ

た (図 1)。A/パナマでは 1 回接種で 1 回接種前抗体価 10 倍以下の 2 例 (25%) が 2 管以上上昇したが、同 20 倍以上の 6 例は上昇せず、2 回接種での上昇もみられなかった (図 2)。B/山梨では 1 回接種で 1 回接種前抗体価 20 倍以下の 4 例 (50%) が 2 管以上上昇し、2 回接種でも 2 回接種前抗体価 20 倍以下の 4 例 (50%) が 2 管以上上昇した (図 3)。また、CD 4/CD 8 比と抗体価のデータが揃ったワクチン接種群 (非発病者 2 人、発病者 3 人、不明 2 人：基礎疾患はいずれも急性リンパ性白血病) を対象として、免疫活動性と接種前に対する

2管以上上昇者数	2	2	2	—	1	0	—	—	—	7		
同上(%)	100	100	100	—	100	0	—	—	—	88		
合計	2	2	2	0	1	1	0	0	0	8		
1 回 接 種 後 抗 体 価	1,280	1									1	
	640	1									1	
	320	1									2	
	160	1									2	
	80	①										1
	40										0	
	20	1									1	
	10										0	
	<10										0	
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1,280	合計		
	1回接種前抗体価											
2管以上上昇者数	—	—	0	—	0	0	0	0	0	0		
同上(%)	—	—	0	—	0	0	0	0	0	0		
合計	0	0	1	0	1	2	2	1	1	8		
2 回 接 種 後 抗 体 価	1,280	1									1	
	640	1									1	
	320	2									2	
	160	1,①									2	
	80	①									0	
	40	1									2	
	20										0	
	10										0	
	<10										0	
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1,280	合計		
	2回接種前(1回接種後)抗体価											

図 1 ワクチン接種群（非発病者）の HI 抗体価変動（A/ニューカレドニア）

○付き数字は 0.5 ml 接種者，その他は 0.25 ml 接種者

2 回接種後の抗体産生状況との関係をみたところ，CD 4/CD 8 比は 0.68~1.30 と低かった（化学療法終了後の経過期間は 11~23 カ月）が，概ね良好な抗体産生がみられ，調査対象者の免疫活動性に問題はみられなかった（表 5）。この他，抗体価変動に対するワクチン接種量や，化学療法終了からワクチン 1 回接種までの経過期間（最短 6 カ月，最長 24 カ月）の影響もみられなかった。

3. ワクチン接種時の副反応

ワクチン接種時（接種後 48 時間以内）の重篤な副反応は 1 回接種後，2 回接種後ともにみられな

かった。また，副反応の程度はいずれも軽微で，1 回接種後では全身副反応（発熱または発疹）を発現した者はなく，局所副反応（発赤）が 20%（10 人中 2 人），2 回接種後では全身副反応（発熱）が 10%（10 人中 1 人），局所副反応（発赤と腫脹）が 20%（10 人中 2 人）と，健常者（全身副反応が 5~10%程度，局所副反応が 20%程度）^{27,28)}と同程度であった。また，2 回接種後に局所副反応（発赤と腫脹）を発現した 2 人は，ともに 1 回接種後に発赤を発現した者であり，1 回接種後に副反応が発現した場合は 2 回接種後 48 時間は特に注意し

2管以上上昇者数	1	1	0	—	0	—	—	—	—	2
同上(%)	100	100	0	—	0	—	—	—	—	25
合計	1	1	2	0	4	0	0	0	0	8
1 回 接 種 後 抗 体 価	1,280									0
	640									1
	320									0
	160									3
	80									2
	40									0
	20									2
	10									0
	<10									0
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1,280	合計
1回接種前抗体価										
										合計
2管以上上昇者数	—	—	0	—	0	0	—	0	—	0
同上(%)	—	—	0	—	0	0	—	0	—	0
合計	0	0	2	0	2	3	0	1	0	8
2 回 接 種 後 抗 体 価	1,280									0
	640									1
	320									1
	160									3
	80									0
	40									2
	20									1
	10									0
	<10									0
	<10	10	20	40	80	160	320	640	1,280	合計
2回接種前(1回接種後)抗体価										
										合計

図 2 ワクチン接種群 (非発病者) の HI 抗体価変動 (A/パナマ)

○付き数字は 0.5 ml 接種者, その他は 0.25 ml 接種者

て経過観察する必要があることも明らかとなった。

III. 考 察

本研究では、急性リンパ性白血病などの悪性腫瘍を有し、完全寛解状態にある患者を対象として、インフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性に関する検討を行った。なお、ワクチン接種量は、薬事法に基づき 1 歳未満 0.1 ml, 1 歳以上 6 歳未満 0.2 ml, 6 歳以上 13 歳未満 0.3 ml, 13 歳以上 0.5 ml と年齢によって細かく定められ、2000 年 7

月から適用されているが、その科学的根拠となるデータを明確に示した論文はない。また、悪性腫瘍患者を対象とした見解もみあたらない。このため、本研究では、欧米の接種条件¹⁶⁾、化学療法終了後の経過期間などを総合的に検討し、調査対象者に対し十分なインフォームド・コンセントを行うことを前提として、3 歳以上 13 歳未満の接種量を 0.25 ml, 13 歳以上の接種量を 0.5 ml と設定した。また、ワクチン接種の有効性は、非インフルエンザ疾患による発熱の紛れ込みが少なくなると考えられるインフルエンザ流行期の 8~13 週を解

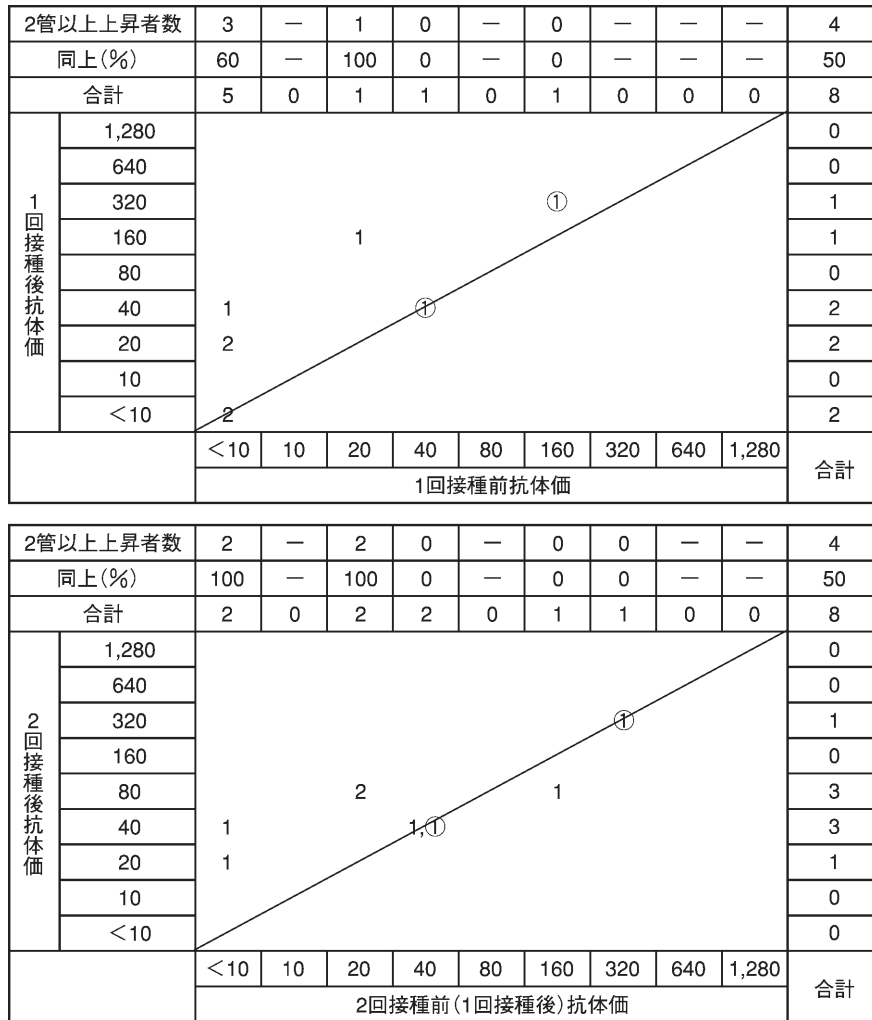


図 3 ワクチン接種群（非発病者）の HI 抗体価変動（B/山梨）

○付き数字は 0.5 ml 接種者，その他は 0.25 ml 接種者

表 5 CD 4/CD 8 比とワクチン接種前に対する 2 回接種後の HI 抗体価上昇状況

接種量	発病の有無	年齢	化学療法終了後の経過期間（月）	CD 4/CD 8 比	HI 抗体価上昇状況（管数）		
					A/ニューカレドニア	A/パナマ	B/山梨
0.25 ml	無	6	14	0.74	4	0	4
		9	17	1.00	1	6	3
	有	6	23	0.68	6	1	5
		5	11	1.10	6	7	6
		6	12	1.17	5	2	4
	不明	7	22	0.90	4	3	2
11		14	1.30	6	1	2	

注：ワクチン接種群のうち，CD 4/CD 8 比と HI 抗体価のデータが揃った 7 人（いずれも急性リンパ性白血病）を発病（表 3 の注 2 参照）有無別に示した。

析対象期間として検討を行った。その結果、38°C以上の発熱を発病指標とした場合、統計学的に有意にはならなかったものの、非接種群の発病率に対する接種群の発病率の相対危険は、年齢、基礎疾患で区分しない（全例の場合）で0.50であり、ワクチンの有効性が期待できる結果が得られた。また、接種群の2回接種後および非接種群の同時期の抗体価20倍以下の者の発病率に対する40倍以上の者の発病率の相対危険もA/ニューカレドニア、B/山梨ともに1より小さくなり、「感染防御水準の抗体価は40倍以上」^{21,23-26)}に矛盾しない結果も得られた。しかしながら、本研究で用いた発病指標（38°C以上の発熱）は、その有用性を既報¹²⁻¹⁵⁾で示したものの、非インフルエンザ発熱の紛れ込みを確実に排除できないことから、発熱がみられた場合、その他の臨床症状の調査に加え、迅速診断キットによる血清学的診断を行う調査方法をデザインするなど、検討の余地が残った。また、このようなデザインであれば、調査対象期間をインフルエンザの最流行期に一致させる必要がなくなり、より多くの症例数による検討が可能になるものと考えられた。

一方、ワクチン接種群（非発病者）の抗体価変動をみると、年齢や接種量にかかわらず、A/ニューカレドニアでは1回接種で良好な抗体産生がみられたが、A/パナマ、B/山梨ではA/ニューカレドニアのような良好な抗体産生はみられなかった。この傾向は、研究対象年齢は異なるが、2000/01年の乳幼児を対象とした筆者らの報告²³⁾と同様であり、ワクチン株により異なるが、接種前抗体価がある程度高いと抗体産生が抑制される傾向がみられた。また、調査対象者の一部（7人）ではあったが、免疫活動性と抗体産生状況との関係のみたところ、CD4/CD8比は健常人に比べ低かったが、インフルエンザHAワクチンの場合0.7程度以上あれば概ね良好な抗体産生がみられた。

副反応は、1回接種後、2回接種後ともに重篤なものはみられず、その発現率は健常者^{27,28)}と同程度であった。また、1回接種後に局所副反応を発現した2人は、ともに2回接種後も局所副反応を発現し、健常者と同様の発現傾向^{14,15)}がみられた。

本研究では調査例数が少なく、悪性腫瘍患者に対するワクチンの有効性を統計学的に有意な結果として示すことはできなかったが、発病指標の一つとして38°C以上の発熱が有用と考えられたこと、抗体産生はA/ニューカレドニアでは1回接種でも良好であったこと、免疫活動性(CD4/CD8比)はインフルエンザHAワクチンの場合0.7程度以上あれば概ね良好な抗体産生がみられたことを明らかにすることができた。また、問題となるような重篤な副反応はみられなかったものの、1回接種後に副反応が発現した場合はこれらのことを保護者に十分説明したうえで2回目の接種を行い、接種後48時間は特に注意して経過観察する必要があることも明らかにすることができた。なお、悪性腫瘍患者に対するワクチンの有効性と安全性を一層明確にするためには、臨床症状と迅速診断キットによる血清学的診断を併用した発病調査法により、調査例数を増やしてさらに検討する必要があるが、本報告が一つの指標として参考になれば幸いである。

本研究の実施にあたり、各種調査にご協力を賜りました元 三重大学大学院医学系研究科 小林道弘先生に深謝します。

文 献

- 1) 廣田良夫, 他: ハイリスク呼吸器感染—インフルエンザワクチンをめぐる論点. 総合臨床 46: 2665-2672, 1997
- 2) 加地正郎: インフルエンザワクチンの有効性について. 日本医事新報 4042: 7-11, 2001
- 3) 木村三生夫, 他: 予防接種の手引き, 10版, 近代出版, 東京, 2005, 224-225
- 4) 神谷 齊: 厚生科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザワクチン効果に関する研究」総括研究報告書, 1997-1999
- 5) 神谷 齊: 厚生科学研究費補助金事業「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」報告書, 2000
- 6) 神谷 齊: 厚生科学研究費補助金事業「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」報告書, 2001
- 7) 加地正郎: 厚生科学研究費補助金事業「乳幼児に対するインフルエンザワクチンの効果に関する研究」報告書, 2001

- る研究」報告書, 2002
- 8) 佐久間孝久, 他: インフルエンザワクチン接種成績—外来小児科における観察その2. 小児感染免疫 13 (2): 133-147, 2001
 - 9) 菅谷憲夫: インフルエンザの予防, 診断と治療. 小児科臨床 55 (10): 1859-1866, 2002
 - 10) 落合 仁, 他: 1999年/2000年シーズンにおける小児に対するインフルエンザワクチン有効性の検討. 小児科臨床 55 (10): 1867-1871, 2002
 - 11) 菅谷憲夫: 小児のインフルエンザワクチン. インフルエンザ 2 (2): 157-161, 2001
 - 12) 高橋裕明, 他: 1999/2000年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザワクチンの有効性. 日本公衛誌 50 (5): 389-399, 2003
 - 13) 大熊和行, 他: 2000/2001年シーズンの三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 三重保環研年報 47: 86-93, 2002
 - 14) 大熊和行, 他: 2001/2002年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 16 (1): 11-20, 2004
 - 15) 大熊和行, 他: 2002/2003年の三重県における乳幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンの有効性と安全性. 小児感染免疫 17(1): 3-16, 2005
 - 16) ACIP: Prevention and Control of Influenza: Part I, Vaccines. MMWR 43 (RR 9): 1-13, 1994
 - 17) 国立感染症研究所: 平成 12 年度 (2000/01 シーズン) インフルエンザ HA ワクチン製造株の選定について. 病原微生物検出情報 21(12): 265, 2000
 - 18) 国立感染症研究所: インフルエンザウイルスおよびパラインフルエンザウイルスに対する HI 抗体価表示法の改定について. 臨床とウイルス 28 (1): 47-49, 2000
 - 19) 廣田良夫, 他: インフルエンザ疫学研究の原理と方法—特にワクチン有効性の評価との関連で—. 感染症誌 68: 1293-1305, 1994
 - 20) 国立感染症研究所: インフルエンザ 2000/01 シーズン. 病原微生物検出情報 22 (12): 309-310, 2001
 - 21) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察. インフルエンザ 1(1): 35-40, 2000
 - 22) 三重県科学技術振興センター保健環境研究部: 三重県感染症発生動向調査事業報告書 2001 年版, 2002, 65
 - 23) 池松秀之: インフルエンザワクチンの接種回数. インフルエンザ 2 (3): 237-243, 2001
 - 24) 清水一史: インフルエンザワクチン. 臨床と微生物 24 (2): 137-141, 1997
 - 25) Patriarca PA, et al: Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: Reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. JAMA 253: 1136-1139, 1985
 - 26) Gross PA, et al: Association of influenza immunization in elderly population: a prospective study. Arch Intern Med 148: 562-565, 1988
 - 27) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの副反応. インフルエンザ 2 (4): 319-324, 2001
 - 28) 島田 馨: インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチン. インフルエンザ 4 (3): 249-253, 2003

(受付: 2006年9月20日, 受理: 2007年1月5日)

* * *