

原著

腎疾患患者に対するインフルエンザ HA ワクチン接種による HI 抗体産生と副反応*

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 祥二郎¹⁾
中山 治³⁾ 神谷 齊²⁾

要旨 7~16歳の腎疾患患者23人を対象にインフルエンザ HA ワクチン接種による HI 抗体産生と副反応の調査を行った。ステロイド剤や免疫抑制剤の治療終了後または治療中の患者において、A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1), B/山梨/166/98 では1回接種で良好な抗体産生がみられたが、2回接種による追加免疫効果はA/パナマ/2007/99 (H3N2) を含めみられなかった。副反応は、局所副反応がやや高い発現率を示したが、問題となるようなものではなかった。

はじめに

インフルエンザ HA (hemagglutinin) ワクチンに関する研究は、近年、高齢者や乳幼児を対象として多数報告されるようになった¹⁻¹⁶⁾。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¹⁷⁾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、国立病院機構三重病院に IgA 腎症やネフローゼ症候群などの腎疾患で入院し、ステロイド剤または免疫抑制剤による化学療法が施行された（治療中を含む）患者を対象として、

2000/01年のインフルエンザ流行期にインフルエンザ HA ワクチンによる赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition: HI) 抗体産生と副反応に関する調査を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象と方法

1. 対象

国立病院機構三重病院腎疾患病棟に入院中の IgA 腎症やネフローゼ症候群などの腎疾患を基礎疾患として有する患者のうち、保護者がワクチン接種を希望するとともに HI 抗体測定のための採血に同意した者23人（7~12歳15人、13~16歳8人）を調査対象とした。

* HI antibody induction and frequency of adverse reactions to influenza HA vaccines for kidney disease patients

Key words : インフルエンザ, 腎疾患, 化学療法, 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

2. ワクチン接種

A/ニューカレドニア/20/99 (H1N1) (以下, A/ニューカレドニア), A/パナマ/2007/99 (H3N2) (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(財団法人阪大微生物病研究会製, 抗原含有量: 各株 HA 蛋白 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$)¹⁸⁾を皮下注射した. 接種量と接種回数は, 13歳未満は 0.25 ml を4週間間隔で2回, 13歳以上は 0.5 ml を1回とした.

3. 調査

医療機関記入用調査票により, 調査対象者の性, 年齢, 基礎疾患の種類, 基礎疾患に対する化学療法の内容と時期, ワクチン1回(2回)接種前および接種1週間後の尿検査値(蛋白, 潜血), 尿沈渣値(赤血球, 白血球, 円柱, 扁平上皮細胞)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時間以内の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調査は, 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週間ごとのインフルエンザ様症状の情報を同調査票から得た.

4. 抗体測定

0.25 ml 接種群はワクチン接種前, 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, 0.5 ml 接種群はワクチン接種前, 1回接種4週間後の2回採血を行い, HI抗体を測定した. 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8 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を示した希釈倍数を抗体価とした¹⁹⁾.

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, 保護者の同意を得た.

6. 解析

1) ワクチン接種によるHI抗体産生状況

調査対象者の全員が調査期間中インフルエンザ様症状を伴う38°C以上の発熱がみられなかったことから, 全員を対象としてワクチン接種前後の抗体価変動と, 感染防御水準といわれている40倍

以上^{20~23)}の抗体保有者数を算出し, ワクチン接種による抗体産生状況を比較検討した. また, ワクチン1回接種前に対する1回接種後の抗体価上昇管数を目的変数, 性, 年齢, 基礎疾患の種類, ステロイドパルス療法コース数, ステロイド内服療法の有無, ステロイド治療終了後ワクチン1回接種までの経過日数, ワクチン1回接種時の免疫抑制剤治療の有無, 尿検査値(蛋白, 潜血), 尿沈渣値(赤血球, 白血球, 円柱, 扁平上皮細胞), ワクチン接種量, ワクチン1回接種前抗体価を説明変数として, ダミー変数を用いた重回帰分析(ステップワイズ法: 変数投入のためのF値確率は0.05未満と設定)を行い, ワクチン1回接種後の抗体産生に影響する要因をワクチン株ごとに解析した.

2) 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)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, 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比較検討した. また, 比較的高い発現がみられた1回接種後の局所副反応発現の有無を目的変数(グループ化変数), 性, 年齢, 基礎疾患の種類, ステロイドパルス療法コース数, ステロイド内服療法の有無, ステロイド治療終了後ワクチン1回接種までの経過日数, ワクチン1回接種時免疫抑制剤治療の有無, 尿検査値(蛋白, 潜血), 尿沈渣値(赤血球, 白血球, 円柱, 扁平上皮細胞), ワクチン接種量, ワクチン1回接種前抗体価を説明変数として, ダミー変数を用いた判別分析(ステップワイズ法: 変数投入のためのF値確率を0.05未満と設定すると説明変数が選択されなかったため0.10未満と設定)を行い, ワクチン1回接種後の局所副反応発現に影響する要因を解析した.

3) 発病状況

本研究では, コントロールとしてワクチン非接種群を設定できなかったため, 接種群のみのインフルエンザ様症状を調査した.

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Mi-

表 1 調査対象者の属性

基本属性項目	カテゴリー	0.25 ml/ 接種群	0.5 ml/ 接種群	合計	
合計		15	8	23	
性	男	10	5	15	
	女	5	3	8	
年齢	7~12 歳	15	0	15	
	13~16 歳	0	8	8	
基礎疾患	IgA 腎症	5	5	10	
	ネフローゼ症候群	4	1	5	
	紫斑病性腎炎	2	1	3	
	膜性腎症	1	1	2	
	全身性エリテマトーデス・ループス腎炎	1	0	1	
	膜性増殖性糸球体腎炎	1	0	1	
	慢性腎炎	1	0	1	
ステロイド剤治療	パルス療法 ¹⁾	無	6	1	7
		有 (3 コース)	8	7	15
		有 (5 コース)	1	0	1
	内服療法 ²⁾	無	0	0	0
		有	15	8	23
	治療終了後ワクチン 1 回接種までの経過 期間	無 (内服継続治療)	6	2	8
		1 カ月以上 6 カ月未満	6	4	10
6 カ月以上 1 年 2 カ月未満		3	2	5	
免疫抑制剤治療	無	11	8	19	
	有 (継続治療) ³⁾	4	0	4	
ワクチン 1 回接種前 尿検査 ⁴⁾	蛋白	-	8	4	12
		+/-~3+	7	4	11
	潜血	-	3	3	6
		1+~3+	12	5	17
ワクチン 1 回接種前 尿沈渣 ⁴⁾	赤血球	1~10 個未満/1 視野	4	3	7
		10~100 個未満/1 視野	9	3	12
		100 個以上/1 視野	2	2	4
	白血球	1~5 個未満/1 視野	12	4	16
		5~10 個未満/1 視野	1	4	5
		10 個以上/1 視野	2	0	2
	円柱	1~2 個/全視野	11	6	17
		3~6 個/全視野	4	2	6
	扁平上皮細胞	1~5 個未満/全視野	13	6	19
5 個以上/全視野		2	2	4	

¹⁾パルス療法：メチルプレドニゾロン 20 mg/kg/day・1 日 2 時間点滴・3 日間で 1 コース，内服療法に先行して実施。

²⁾内服療法：プレドニン 10 mg/day・隔日内服。

³⁾サイクロスポリン，エンドキサンのいずれかまたは両者による治療で，4 人ともステロイド剤内服療法も継続。

⁴⁾ワクチン 1 回接種および 2 回接種で尿検査値，尿沈渣値の結果が悪化した対象者はなし。

2管以上 上昇者数	12(1,1)	5(3,2)	1(0,1)	1	3	-	-	-	-	22(4,4)
同上%	100	100	100	100	75	-	-	-	-	96
合計	12(1,1)	5(3,2)	1(0,1)	1	4	0	0	0	0	23(4,4)
1 回 接 種 後 抗 体 価	1,280	4(1,0),2(0,1)	2(1,1)							8(2,2)
	640			1(0,1)	①	2				4(0,1)
	320		1(1,0)			①				2(1,0)
	160	2,②				1				5
	80	1,①	①(0,1)							3(0,1)
	40		1(1,0)							1(1,0)
	20									0
	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	0	1(1,0)	1	3	1(1,0)	3(0,1)	5(2,1)	14(4,2)
2 回 接 種 後 抗 体 価	1,280									2(1,0)
	640								3(1,1)	3(1,1)
	320							3(0,1)		3(0,1)
	160					1	1(1,0)			2(1,0)
	80					1	2			3
	40			1(1,0)						1(1,0)
	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 ワクチン接種後（非発病者）の HI 抗体価変動（A/ニューカレドニア）

注 1) ○付き数値は 0.5 ml / 1 回接種者（計 8 人），○なし数値は 0.25 ml / 2 回接種者（計 14 人），ただし，0.25 ml / 接種者のうち 1 人は 2 回接種 4 週間後に採血できず抗体価未測定。

2) (,) 内の前の数値はステロイド剤および免疫抑制剤継続治療中の対象者（計 4 人），後の数値はステロイド剤継続治療中の対象者（計 4 人）で，いずれも内数。

Microsoft Office Excel 2003 を用いて行い，ダミー変数を用いた重回帰分析およびダミー変数を用いた判別分析は SPSS 14.0 J for Windows を用いて行った。

II. 結 果

1. 調査対象者の属性

調査対象者の性別は男性 15 人，女性 8 人，年齢は 0.25 ml / 接種群 7～12 歳，0.5 ml / 接種群 13～16 歳であった。基礎疾患は IgA 腎症が 10 人と比較的多かったが，その他はネフローゼ症候群が 5 人，紫斑病性腎炎が 3 人などであった。ステロイド剤治療は 23 人すべてに内服治療が施行され，そのうち 8 人は調査期間中も継続されていた。また，16 人は内服療法に先行してステロイドパルス療法も施行されていた。免疫抑制剤治療は 4 人に施行され，いずれも調査期間中も継続されていた（表 1）。

2. ワクチン接種による抗体価変動

抗体価変動をよりわかりやすくするため，ワクチン接種量，調査期間中のステロイド剤と免疫抑制剤の継続治療状況を識別して，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 軸としてプロットし，図 1～3 に示す（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）。1 回接種による 2 管以上の抗体上昇を示した割合を全体で見ると，A/ニューカレドニアでは 96% [23 人中 22 人：0.25 ml / 接種群では 15 人中 14 人（93%），0.5 ml / 接種群では 8 人全員（100%），調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では 8 人全員（100%），調査開始前治療終了群では 15 人中 14 人（93%)]，A/パナマでは 48% [23 人中 11 人：0.25 ml / 接種群では 15 人中 9 人（60%），0.5 ml / 接種群では 8 人中 2 人（25%），調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では 8 人中 3 人（38%），調査開始前治療終了群では

2管以上上昇者数	1(1,0)	3	1	2(1,0)	4(0,1)	0	-	-	-	11(2,1)
同上%	100	100	100	40	40	0	-	-	-	48
合計	1(1,0)	3	1(1,0)	5(2,0)	10(0,3)	3(0,1)	0	0	0	23(4,4)
1 回 接 種 後 抗 体 価	1,280				2					2
	640		①		1(1,0)					2(1,0)
	320		①	1(1,0)		2(0,1)		2(0,1),①		7(1,2)
	160	1(1,0)	1		1	1,④(0,2)				8(1,2)
	80				1,①					3
	40				1(1,0)					1(1,0)
	20									0
	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	0	1(1,0)	2	4(1,0)	5(1,2)	1(1,0)	1	14(4,2)
2 回 接 種 後 抗 体 価	1,280									0
	640							1(1,0)		2(1,0)
	320								1	4(1,1)
	160					2		4(1,1)		4(0,1)
	80				1(1,0)		1	1(0,1)		4(2,0)
	40						3(1,0)			0
	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 2 ワクチン接種後 (非発病者) の HI 抗体価変動 (A/パナマ)

注1) ○付き数値は0.5 ml/1回接種者 (計8人), ○なし数値は0.25 ml/2回接種者 (計14人), ただし, 0.25 ml/接種者のうち1人は2回接種4週間後に採血できず抗体価未測定.

2) (,) 内の前の数値はステロイド剤および免疫抑制剤継続治療中の対象者 (計4人), 後の数値はステロイド剤継続治療中の対象者 (計4人) で, いずれも内数.

2管以上上昇者数	4(2,0)	1(0,1)	2	7(0,2)	4(1,1)	0	-	-	-	18(3,4)
同上%	100	100	100	100	50	0	-	-	-	78
合計	4(2,0)	1(0,1)	2	7(0,2)	8(2,1)	1	0	0	0	23(4,4)
1 回 接 種 後 抗 体 価	1,280				1(0,1)					1(0,1)
	640			1	1,①					3
	320	2(2,0)			1	3(1,1),①		1		7(3,1)
	160	1			1,②(0,1)	2(1,0),②				8(1,1)
	80		①(0,1)	①						2(0,1)
	40	1								1
	20									0
	10									0
<10									1	
	<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	-	-	-	1	-	0	0	0	0	1
同上%	-	-	-	100	-	0	0	0	0	7
合計	0	0	0	1	0	4(2,0)	6(2,1)	2	1(0,1)	14(4,2)
2 回 接 種 後 抗 体 価	1,280									0
	640							1(1,0)		4(1,1)
	320							3(1,0)	2	3(1,0)
	160				1			1(1,0)	2(0,1)	4(1,1)
	80							3(1,0)		3(1,0)
	40									0
	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 3 ワクチン接種後 (非発病者) の HI 抗体価変動 (B/山梨)

注1) ○付き数値は0.5 ml/1回接種者 (計8人), ○なし数値は0.25 ml/2回接種者 (計14人), ただし, 0.25 ml/接種者のうち1人は2回接種4週間後に採血できず抗体価未測定.

2) (,) 内の前の数値はステロイド剤および免疫抑制剤継続治療中の対象者 (計4人), 後の数値はステロイド剤継続治療中の対象者 (計4人) で, いずれも内数.

表 2 ダミー変数を用いた重回帰分析(ステップワイズ法)によるワクチン1回接種後のHI抗体産生に影響する要因

ワクチン株	目的変数	説明変数(影響要因)	調整済み寄与率	同左有意確率	標準化係数	同左有意確率
A/ニューカレドニア		1回接種前 HI 抗体価	0.563	0.000	-0.460	0.010
		性(女性)			0.441	0.013
A/パナマ	1回接種前に対する	1回接種前 HI 抗体価	0.501	0.000	-0.724	0.000
B/山梨	1回接種後のHI抗体価上昇管数	1回接種前 HI 抗体価	0.709	0.000	-0.797	0.000
		赤血球数(尿沈渣)			-0.321	0.021
		年齢			-0.297	0.024

※ステップワイズ(変数投入)のためのF値確率:0.05未満

15人中8人(53%)], B/山梨では78%[23人中18人:0.25 ml 接種群では15人中12人(80%), 0.5 ml 接種群では8人中6人(75%), 調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では8人中7人(88%), 調査開始前ステロイド剤・免疫抑制剤治療終了群では15人中11人(73%)]であった。また, 1回接種前抗体価10倍以下の者(A/ニューカレドニア:0.25 ml 接種群11人, 0.5 ml 接種群6人, A/パナマ:0.25 ml 接種群2人, 0.5 ml 接種群2人, B/山梨:0.25 ml 接種群4人, 0.5 ml 接種群1人)の1回接種による抗体上昇状況をみると, いずれも2管以上上昇し, かつ感染防御水準といわれている40倍以上²⁰⁻²³⁾に上昇した。

そこで, ワクチン1回接種後の抗体産生に影響する要因を検討するため, ダミー変数を用いた重回帰分析(ステップワイズ法)を行った。その結果, 表2に示すとおり, A/ニューカレドニアでは1回接種前抗体価, 性(女性)の2変数, A/パナマでは1回接種前抗体価の1変数, B/山梨では1回接種前抗体価, 赤血球数(尿沈渣), 年齢の3変数が選択され, これらの変数により1回接種後の抗体産生はそれぞれ56.3%, 50.1%, 70.9%が説明できることが明らかとなった。

また, 2回接種による2管以上の抗体上昇を示した割合を同様に全体でみると, A/ニューカレドニアおよびA/パナマでは0%(14人中0人:すべて0.25 ml 接種群, ただしワクチン2回接種者は15人であったが, そのうち1人は接種4週間後に採血できず抗体価未測定, B/山梨も同じ), B/

山梨では7%(14人中1人:調査開始前にステロイド剤・免疫抑制剤治療終了)であった。

3. ワクチン接種時の副反応

ワクチン接種時の重篤な副反応は1回接種後, 2回接種後ともにみられなかった。副反応の程度はいずれも軽微で, 全身副反応を発現した者はみられなかった。一方, 局所副反応はいずれも軽微で問題となるようなものはなかったが, 発現率は, 0.25 ml・1回接種後で33%[15人中5人:調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では6人中1人(17%), 調査開始前治療終了群では9人中4人(44%)], 同2回接種後で40%[15人中6人:調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では6人中2人(33%), 調査開始前治療終了群では9人中4人(44%)], 0.5 ml 接種で50%[8人中4人:調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では2人中1人(50%), 調査開始前治療終了群では6人中3人(50%)]と, 島田²⁴⁾, 廣田²⁵⁾の報告に比べるとやや高い発現率を示した。なお, 0.25 ml 接種群で1回接種後に局所副反応を発現した者が2回接種後に局所副反応を発現した割合は40%[5人中2人:調査期間中ステロイド剤・免疫抑制剤継続治療群では1人中0人(0%), 調査開始前治療終了群では4人中2人(50%)]と全例での発現率(40%)と同じ割合であった(表3)。そこで, 比較的高い発現率がみられた1回接種後の局所副反応発現に影響する要因を検討するため, ダミー変数を用いた判別分析(ステップワイズ法)を行った。その結果, 表4に示すとおり, 年齢, 赤血球数(尿沈渣)の2変数が

表 3 ワクチン接種後 48 時間以内の副反応発現状況

ワクチン 接種量 (ml)	接種区分	対象者区分	対象者数 [%]	全身副反応			局所副反応			
				① 発熱	② 発疹	①, ② の いずれか	③ 発赤	④ 腫脹	⑤ 硬結	③~⑤ の いずれか
0.25	1 回接種 後の発現	全例	15(4, 2) [100]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	3(1, 0) [20]	3(1, 0) [20]	3 [20]	5(1, 0) [33]
		全例	15(4, 2) [100]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	3(0, 1) [20]	3(1, 0) [20]	0 [0]	6(1, 1) [40]
	2 回接種 後の発現	1 回接種後に 局所副反応の いずれか 1 つ 以上発現	5(1, 0) [100]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [20]	1 [20]	0 [0]	2 [40]
0.5	1 回接種 後の発現	全例	8(0, 2) [100]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	3(0, 1) [38]	3 [38]	1(0, 1) [13]	4(0, 1) [50]

注 1) ① 37.5°C以上の発熱, ② 体のいずれかでの発疹, ③~⑤: 最大直径 1 mm 以上.

2) (,) 内の前の数値はステロイド剤および免疫抑制剤継続治療中の対象者数, 後の数値はステロイド剤継続治療中の対象者数で, いずれも内数.

表 4 ダミー変数を用いた判別分析 (ステップワイズ法) によるワクチン 1 回接種後の局所副反応発現に影響する要因

目的変数 (グループ化変数)	説明変数 (影響要因)	標準化された 正準判別関数係数	正準判別関数の検定	
			Wilks のラムダ	有意確率
ワクチン 1 回接種後の 局所副反応発現の有無	年齢 赤血球数 (尿沈渣)	0.741 0.832	0.737	0.047

※ステップワイズ (変数投入) のための F 値確率: 0.10 未満

有意 (p=0.047) な説明変数として選択された.

4. 発病状況など

調査対象者 23 人のうち 3 人がウイルス性胃腸炎による 38°C 台の発熱を呈したが, インフルエンザ様症状を呈した者はいなかった. また, ワクチン 1 回接種後, 2 回接種後に尿検査値, 尿沈渣値が悪化した者もいなかった.

III. 考 察

本研究では, IgA 腎症やネフローゼ症候群などの腎疾患患者を対象として, インフルエンザ HA ワクチン接種による HI 抗体産生と副反応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 6 歳以上 13 歳未満 0.3 ml, 13 歳以上 0.5 ml など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, 腎

疾患患者を対象とした知見もみあたらない. このため, 本研究では, 欧米の接種条件¹⁷⁾, ステロイド剤, 免疫抑制剤治療の経過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, 6 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.

0.25 ml 接種群, 0.5 ml 接種群のワクチン 1 回接種後の抗体価変動をみると, ワクチン接種量や調査期間中のステロイド剤と免疫抑制剤の継続治療の有無にかかわらず, A/ニューカレドニアでは極めて良好な抗体産生がみられ (2 管以上上昇者の割合 96%), B/山梨でも比較的良好な抗体産生がみられた (同 78%) が, A/パナマでは良好な抗体産生はみられなかった (同 48%). この傾向は, 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²⁶⁾と概して同様の結果であっ

た。また、0.25 ml 接種群の2回接種で2管以上上昇したのはB/山梨の14例中1例(7%)のみであった。そこで、ダミー変数を用いた重回帰分析(ステップワイズ法)により1回接種後の抗体産生に影響する要因を検討したところ、3株に共通して有意($p < 0.05$)に影響する要因として1回接種前抗体価であること(1回接種前抗体価が低いほど1回接種後の抗体産生が良くなること)が明らかとなった。この他、A/ニューカレドニアでは女性のほうが男性より良好な抗体産生を示し、B/山梨では赤血球数(尿沈渣)または年齢が低いほうが良好な抗体産生を示す傾向がみられた。一方、0.25 ml 接種群の2回接種で、A/ニューカレドニアおよびA/パナマでは2管以上の抗体上昇を示したものはなかったが、B/山梨では1人が2管以上の抗体上昇を示した。この症例(抗体価:接種前10倍未満,1回接種後40倍,2回接種後160倍)は、10歳女兒の慢性腎炎患者で、1回接種はステロイドパルス療法施行終了459日後、ステロイド内服療法終了420日後であり、免疫抑制剤治療は施行されていなかった。今回の調査では、この症例と同じ基礎疾患を有する症例は他にはなかったため、0.25 ml 接種群でステロイドパルス療法、ステロイド内服療法ともに施行され、免疫抑制剤治療は施行されていなかった他の7人(IgA腎症5人、紫斑病性腎炎1人、膜性増殖性糸球体腎炎1人)の抗体産生状況、尿検査値、尿沈渣値などと比較検討したが、特筆すべき傾向は見出せなかった。

一方、副反応は重篤なものや、発熱、発疹の全身反応は、0.25 ml 接種群、0.5 ml 接種群ともにみられなかったが、局所副反応は、軽微であったものや高い発現率を示した。そこで、ダミー変数を用いた判別分析(ステップワイズ法)により比較的高い発現率がみられた1回接種後の局所副反応発現に影響する要因を検討したところ、年齢、赤血球数(尿沈渣)が高いほど発現率が高くなる傾向がみられたが、ワクチン接種量や調査期間中のステロイド剤と免疫抑制剤の継続治療の影響はみられなかった。なお、1回接種後に局所副反応を発現したものは2回接種後も比較的高い割合で局所副反応を発現するといった、健常者でみら

れたような発現傾向^{27,28)}はみられなかった。

本研究では調査例数が十分ではなかったが、A/ニューカレドニアでは1回接種で極めて良好な抗体産生がみられ、B/山梨でも比較的良好な抗体産生がみられた他、3株とも1回接種前抗体価が低いほど1回接種後に良好な抗体産生を示し、2回接種による追加免疫効果はみられなかった。この結果から、われわれが対象とした7歳以上の症例では基礎疾患に腎疾患が存在しても、インフルエンザHAワクチンは1回接種で十分な抗体価が得られることがわかった。なお、腎疾患患者に対するワクチンの有効性と安全性をさらに明確にするためには、調査例数を増やして検討することが必要と考える。

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) 池松秀之, 他: 高齢者におけるインフルエンザ流行とインフルエンザワクチンの効果—1995年度流行時における解析. 感染症誌 72(1): 60-66, 1998
- 3) 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
- 4) 神谷 齊: インフルエンザの最新情報. 日本医事新報 4043: 1-7, 2001
- 5) 神谷 齊: 厚生科学研究費補助金事業「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
- 6) 奥野良信, 他: 厚生科学研究費補助金事業「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究」報告書, 1999
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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, 2002
- 10) 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

- 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) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 神谷 齊, 他：厚生科学研究費補助金事業「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究」報告書, 2001
- 16) 神谷 齊, 他：厚生科学研究費補助金事業「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究」報告書, 2002
- 17) ACIP : Prevention and control influenza : Part I, Vaccines. MMWR 43 (RR 9) : 1-13, 1994
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) Patriarca PA, et al : Efficacy of influenza vaccine in nursing homes : Reduction in illness and complications during an influenza A (H 3 N 2) epidemic. JAMA 253 : 1136-1139, 1985
- 23) Gross PA, et al : Association of influenza immunization in elderly population : a prospective study. Arch Intern Med 148 : 562-565, 1988
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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

(受付：2006 年 9 月 20 日, 受理：2007 年 2 月 8 日)

* * *