

〈原 著〉

インフルエンザワクチンにおける皮下注射・筋肉注射の差異 —発症率・接種時疼痛・副反応の前向きコホート観察研究—

馬嶋健一郎^{1,2)}・古谷 直子³⁾・細川 直登^{3,4)}

Differences in the Preventive Effect of Subcutaneous Versus Intramuscular Administration of Seasonal Influenza Vaccine: A Prospective Cohort Observational Study on Influenza Incidence, Injection Pain Level, and Adverse Reaction

Kenichiro MAJIMA^{1,2)}, Naoko FURUYA³⁾ and Naoto HOSOKAWA^{3,4)}

¹⁾The Department of Health Management, Kameda Medical Center, ²⁾Industrial physician, Kameda Medical Center,

³⁾Hospital Epidemiology & Infection Prevention Center, Kameda Medical Center,

⁴⁾Department of Infectious Diseases, Kameda Medical Center

(2020年7月16日受付・2020年10月5日受理)

要 旨

季節性インフルエンザワクチンの接種法は本邦では皮下注射（皮下注）であるが、海外では局所副反応が軽度で抗体価上昇が良好なため筋肉注射（筋注）が推奨されている。しかし、皮下注・筋注での発症予防効果の差までは明らかではなく、接種時の疼痛の差異は今まで検討されていない。当院は病院職員と看護学生への接種が皮下注・筋注の希望選択となっており、発症率、接種時疼痛、接種後副反応の接種法による違いを前向きコホート観察研究で調査を行った。病院への発症者報告は皮下注 11.3% (65/574)、筋注 8.2% (258/3147) で、有意に筋注で少なく (P=0.02)、性別、年齢、15歳以下と同居、感染予防のタイプを調整したロジスティック回帰でも有意に筋注で少なかった (odds 比 0.73, P 値=0.04)。接種時痛や接種後副反応は看護学生 320 名 (皮下注 77, 筋注 243 名) で調査し、接種時の痛みスコア (0 痛くない~10 非常に痛い) 中央値は皮下注 4, 筋注 2 であり、筋注群で有意に痛みが少なく (P<0.001)、注射への恐怖心等で調整した多重回帰でも筋注の方が 1.26 有意に少なかった。接種後の痛みや腫脹についても、筋注群の方が軽度であった。筋注は皮下注に比べて、インフルエンザ発症の報告数が少なく、接種時疼痛、接種後疼痛腫脹も少なかった。筋注は優れた投与方法と考えられ、本法の用法として認められることが望まれる。

Key words : インフルエンザ, ワクチン, 筋肉注射, 皮下注射

序 文

本邦の季節性インフルエンザのワクチンは、添付文書の用法において皮下に注射することとなっている。しかし、皮下注射より筋肉注射の方が局所の副反応が少なく¹⁻³⁾、抗体価上昇に優れることから免疫原性が高いことが報告されており^{1,2)}、米国や WHO においては筋肉注射が推奨されている^{4,5)}。季節性インフルエンザ対策においてワクチンの接種は重要な位置を占め、毎年の接種が

推奨され接種人数も他のワクチンと比べ非常に多い。よって、副反応や効果の違いが皮下注射と筋肉注射で異なるかは重要なポイントと考えるが、これらを調査した報告は少ないのが現状であり、特に発症率の調査を多くのサンプルサイズで調査した報告は、我々が知る限り存在しない。本研究は、本邦における季節性インフルエンザワクチン接種方法を考える際の資料とするため、皮下注射と筋肉注射の接種方法の違いにおける、インフルエンザ発症率、局所の副反応について検討した。また接種時の痛みは、特に接種される側からみると注目すべき点であると考えられるが、成人において皮下注射と筋肉注

¹⁾ 亀田総合病院健康管理科, ²⁾ 亀田総合病院産業医, ³⁾ 亀田総合病院地域感染症疫学・予防センター, ⁴⁾ 亀田総合病院感染症科

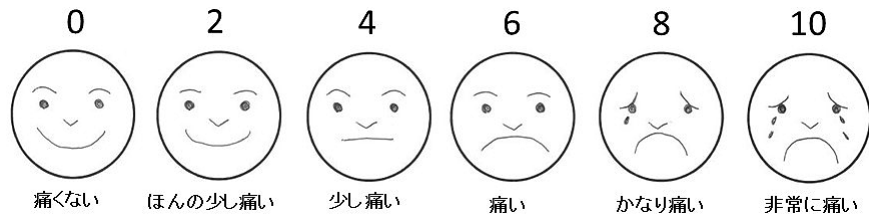


図1 苦痛度スコア

射時の痛みの差を調査した報告はほとんどなく、インフルエンザワクチンに関しては存在しないと考えられ、これについても検討した。

方 法

対象者・接種方法

我々の医療機関においては自院の職員や看護学生など医療関係者に季節性インフルエンザワクチンを接種する際、説明と承諾のうえ皮下注射・筋肉注射を自由選択できる方針となっている。この説明と承諾はワクチンの予診票において文章で行われており、日本では皮下注射が添付文書の用法であるが、筋肉注射の方が抗体価の上昇や局所反応が少ない利点から国際標準となっており推奨される点、ただし筋肉注射は用法外のため、副反応出現時の公的救済制度適応における検討事項になる事が否定できない点を説明し、ご本人がどちらか希望の接種方法をチェックする方式である。本研究はこの方針において、皮下注射と筋肉注射における違いをみた前向きコホートの観察研究である。対象者は、2018年10月～11月にこの自由選択の方針でインフルエンザワクチン接種が行われた医療関係者であり、全て18歳以上の成人である。発症率に関する調査は職員と看護学生で調査を行い、接種時の痛みや接種後の副反応、次回接種意志については看護学生で調査を行った。接種方法が不明である者は除外し、途中退職および退学者は発症率の調査解析から除外した。また、接種時の痛み、接種後の局所副反応、重篤な副反応、次回の接種意志についての調査については、これら全ての調査に用いたアンケート調査の回答が得られなかった者は解析から除外した。ワクチンは、季節性インフルエンザの4価インフルエンザHAワクチン（第一三共株式会社および阪大微生物研究所）を用いて0.5 mLを接種した。接種には27 Gで長さ19 mmの針を使用した。正しく皮下・筋肉への薬剤注入が行われるように、皮下注射は本邦の皮脂厚の報告をもとに上腕伸側下1/3に皮膚をつまみ持ち上げ30度の角度で10 mmの穿刺を基本とした⁶⁾。筋肉注射も本邦の報告をもとに、肩峰三横指下もしくは三角筋の中央部に直角に15 mmの穿刺を基本とし、肥満や若いそうが強いものは針の深度を調整した⁷⁾。この皮下注射と筋肉注射方法を統一する

ため、専用のマニュアルを製作し、これにそって接種を行った。

発症率の調査方法

当院ではインフルエンザと診断を受けた職員は、感染管理を担当する部署に報告することとなっており、この情報を持ちいてワクチン接種後2週間は経過した2018年11月後半から2019年3月終わりまでのインフルエンザ発症者をカウントした。インフルエンザの診断は、抗原検査で陽性になったものの他にも臨床診断で診断されたものも含まれるため、本研究におけるインフルエンザ発症者とはインフルエンザ様疾患も含んだものとなる。看護学生については学校に報告された情報を、2019年2月終わりまでカウントした。また、発症の交絡因子として「感染予防策として手洗い・手指消毒、マスク装着、人混みを避けるといったことにとどのくらい気をつけるタイプ」^{8,9)}かをインフルエンザ流行前にアンケートで調査した。加えて「15歳以下との同居があるか」もアンケートで調査し、それが不備の場合は病院事業所の「15歳以下実子との同居」情報も可能な限り用いて代用した。この2つの情報源は異なるが結合して使用できる範疇と考え「15歳以下との同居があるか」の情報としてまとめ、これも交絡因子の調整項目とした¹⁰⁾。

接種方法（筋肉注射か皮下注射）、性別、年齢、上記の「感染予防タイプ」「15歳以下との同居」を説明変数とし、インフルエンザ発症を目的変数としてロジスティック回帰分析で発症の有無について有意差検定を行い、接種方法における発症予防効果の差をみることをプライマリアウトカムとした。なお「感染予防タイプ」「15歳以下との同居」の情報が得られないものは欠損値というカテゴリーをあてた。

接種時の痛みの調査方法

接種直後に接種時の痛みのスコアについて、図1のフェイススケール付きのスコアを用いてアンケート調査を行った（0：痛くない～10：非常に痛いまでのスコア）。また交絡因子となる注射への恐怖心を接種前にアンケートで聴取した。解析は単変量解析での比較の他、注射時の痛みスコアを目的変数とし、接種方法（筋肉注射か皮下注射）、性別、年齢、BMI、接種医療者、注射への恐怖心を説明変数とした多重回帰分析を行い、接種方法に

よる痛みに差があるかを調査した。BMIは同年行った健診データ情報を用いた。注射方法は前述の方法で行った。なお、接種医療者は筋注・皮下注ともに血液の逆流の確認を行う手技をしていた。

接種後の局所副反応の調査

接種の約1週間後に、注射後から1週間以内におきた痛みのスコアを図1のフェイススケール付きのスコアを用いてアンケート調査した。腫脹については「全く腫れなかった」「ほとんど腫れなかった」「少し腫れた」「中くらいに腫れた」「ひどく腫れた」の選択肢で聴取した。また、痛みや腫脹で日常生活に困ったかの程度を「全く困らない」「困るほどではない」「困るほどだ」の選択肢でアンケートにより聴取した。交絡因子としては過去のインフルエンザワクチン接種後の腫脹や痛みの程度を今回の接種前にアンケート調査し、接種方法（筋肉注射か皮下注射）、性別、年齢、BMIとともに多変量解析の説明変数とする予定とした。目的変数はそれぞれ、接種後の痛みスコア、腫脹の程度、日常生活に困るほどかとして解析予定としたが、腫脹の程度、日常生活に困るほどかどうかは、重度の者のアムトカムが少数であり、ロジスティック回帰分析は適用できなかったため単変量解析のみで解析した。

重篤な副反応の調査

重大な副反応がなかったか、接種後約1ヵ月のアンケート調査で、受診を要するような副反応の有無とその内容について調査した。また、重大な副反応で通学困難となりアンケートが調査できていないものがないかを学校からの情報で確認した。

次回の接種意志についての調査

接種後約1ヵ月のアンケート調査で、次回のインフルエンザワクチンを接種する事に関しての気持ちを「是非接種したい」「接種したい」「できれば接種したくない」「接種したくない」「わからない」の選択肢で調査した。これについての多変量解析は、「わからない」は除外し、「是非接種したい」「接種したい」をあわせて接種希望とし、「できれば接種したくない」「接種したくない」をあわせて接種回避希望として目的変数とした。説明変数は接種方法（筋肉注射か皮下注射）、性別、年齢、今回の接種前に聴取していた注射への恐怖心として、接種方法が次回接種希望に影響するかを解析した。

解析方法、研究倫理

連続変数は非正規分布の場合は中央値を示した。単変量解析はカイ二乗検定、フィッシャーの正確確率検定、Mann-Whitney U testを、多変量解析はロジスティック回帰分析と多重回帰分析を適宜使用した。発症率の解析は、打ち切り例（退職・退学者）は除外したので Kaplan-Meier法やCox比例ハザードモデルは使用しなかった。統計解析はEZR ver1.27（自治医科大学附属

埼玉医療センター、埼玉、日本）で行い、有意水準は $P < 0.05$ を有意差ありとした。本研究は皮下注射と筋肉注射の自由選択となっている病院および関連学校の感染管理方針において、研究としての追加はアンケートのみとし他は通常から収集されている情報を利用して行った侵襲的介入のない観察研究であり、研究の内容提示と不参加の補償はオプトアウト揭示により行った。本研究は亀田総合病院臨床研究審査委員会の承認を得（承認番号18-071-190605）、事前に研究登録（UMIN000034112）を行い、情報を扱う際も匿名化に留意するなど個人情報保護を尊重して行った。

結 果

職員および看護学生のワクチン接種者は合計3825名で、皮下注射597名、筋肉注射3226名、接種方法不明2名であった。接種方法不明2名と途中退職・退学者となった102名は除外し、解析対象は合計3721名となった。皮下注群と筋肉注射群の背景因子および発症率の結果を表1にまとめた。インフルエンザと診断を受け、病院に報告があったものは皮下注射11.3%（65/574）、筋肉注射8.2%（258/3147）であり、有意に筋肉注射群で少なかった（ $P=0.018$ ）。性別、年齢、「15歳以下との同居」「感染予防策のタイプ」を調整したロジスティック回帰分析では皮下注群に対する筋肉注射群のインフルエンザ発症に対するオッズ比は0.73（ P 値=0.035）であり、筋肉注射群で有意に少なかった（表2）。

接種時の痛み、接種後の副反応、次回接種意志の調査の対象者は、接種方法不明者2名を除外した看護学生544名のうち全てのアンケートを完全に回答した320名となった。皮下注群と筋肉注射群の背景因子と結果を表3にまとめた。接種直後に聴取した接種時の痛みのスコア結果は皮下注群と筋肉注射群で図2のような分布を示し、痛みスコアの中央値は皮下注射4（四分位数2, 6）、筋肉注射2（四分位数0, 4）であり、筋注群で有意に痛みが少なかった（ $P < 0.001$, 表3）。多重回帰分析においても筋肉注射は皮下注に比べて、痛みスコアを平均-1.26有意に減少させていた（表4）。

接種後（1週間以内）の痛みスコアについての結果は図3のような分布を示し、痛みスコアの中央値は皮下注射4（四分位数0, 6）、筋肉注射2（四分位数0, 4）であり、筋注群で有意に痛みが少なかった（ $P < 0.001$, 表3）。多重回帰分析の結果も、筋肉注射は皮下注に比べて、接種後の痛みスコアが平均1.08有意に低かった（表5）。腫脹についても筋注群が有意に少なく、ひどく腫れたものは皮下注で16.9%（13/77）、筋注で0%（0/243）であった（表3）。日常生活に困るほどの痛みや腫れがあったと回答したものは、皮下注群で5.2%（4/77）、筋注群で2.1%（5/243）であり、皮下注群に多くみられた

表1 発症率の調査（対象者 3721 名）における、皮下注射と筋肉注射での背景因子および結果

背景因子	皮下注射	筋肉注射	P 値
人数	574	3147	
年齢（中央値，四分位数）	28.0 [22.0, 41.0]	31.0 [24.0, 44.5]	<0.001
女性人数（%）	389 (67.8)	2123 (67.5)	0.923
15歳以下同居人数（%）			0.024
同居あり	111 (19.3)	775 (24.6)	
同居なし	449 (78.2)	2301 (73.1)	
情報得られず（欠損値）	14 (2.4)	71 (2.3)	
感染予防気をつけるタイプ人数（%）			<0.001
特に気をつけないタイプ	47 (8.2)	273 (8.7)	
少し気をつけるタイプ	272 (47.4)	1615 (51.3)	
結構気をつけるタイプ	141 (24.6)	909 (28.9)	
情報得られず（欠損値）	114 (19.9)	350 (11.1)	
結果	皮下注射	筋肉注射	P 値
インフルエンザ発症人数（%）	65 (11.3)	258 (8.2)	0.018

表2 インフルエンザ発症 ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
性別（男性）	0.83	0.64	1.08	0.16
年齢（1歳+）	0.96	0.95	0.97	<0.001
15歳以下との同居があるか（なしを基準）				
ある	1.51	1.15	1.97	0.003
情報得られず（欠損値）	0.26	0.06	1.1	0.068
感染に気をつけるタイプか（結構気をつけるタイプを基準）				
少し気をつけるタイプ	0.85	0.64	1.11	0.23
特に気をつけないタイプ	1.22	0.81	1.83	0.34
情報得られず（欠損値）	0.71	0.46	1.10	0.12
注射方法（筋注）	0.73	0.54	0.98	0.035

が有意差はなかった（表3, P=0.291）。

接種後約1ヵ月に行った重篤な副反応の調査は、受診を要するような副反応があったと答えたものは、皮下注群 2.6% (2/77), 筋注群 0.4% (1/243) であり、有意差は認めなかった (P=0.145, 表3)。その内容は皮下注群で発熱が1名、うでのしびれ1名、筋注群で肩痛が1名であった。また、重症の副反応で通学困難となっている者はいなかった。

今回の接種意志の結果は、接種希望が皮下注群 67.5% (52/77), 筋注群 79.8% (194/243) であったが、これらの結果は有意差にはいたらなかった (P=0.08, 表3)。ロジスティック解析では筋注のオッズ比が1.48で接種希望者が多い方向であったが有意差はなく (P=0.33), 今回の接種前に聴取した注射への恐怖心が強いことが接種をしたくない意志と強く関係していた (表6)。

考 察

皮下注射と筋肉注射を自由選択としてその違いを調査した結果、インフルエンザの発症報告は筋肉注射群で有意に少なかった。接種時の痛みは筋肉注射で有意に少な

く、接種後の副反応についても局所の痛みや腫脹は筋肉注射群が少ない結果であった。一般的に不活性化ワクチンの免疫原性は筋肉注射の方が高いと考えられており、インフルエンザワクチンの免疫原性については皮下注射より筋肉注射で抗体価が高くなる事が知られているが^{1,2)}、一方で抗体価に有意差はないという小規模報告もある¹¹⁾。本検討で調査したインフルエンザの発症は抗体価上昇よりも直接的なアウトカムであり希少であると考えられる。我々の知る限りインフルエンザ発症までを比較した記載がある検討はスペイン語で記述された総数59名の小さなランダム化比較試験があるだけで、英文抄録を参照すると皮下注射群28名中2名、筋肉注射群で31名中1名発症の結果となるが、サンプルサイズが小さいため評価ができない¹²⁾。我々の本研究は観察研究ではあるが、筋肉注射の方がインフルエンザ発症報告が有意に少なかった事を報告した初めての研究であると考えられる。筋肉注射の方が免疫原性が高くなる理由としては、血流が豊富で免疫反応がおきやすいことが考えられている¹³⁾。なお、本研究で筋肉注射を選択した人数が多いのは、以前より当院では職員に対して筋肉注射を推奨してきたこ

表 3 接種時疼痛と接種後副反応調査における皮下注射と筋肉注射での背景因子と結果 (対象者は学生 320 名)

	皮下注射	筋肉注射	P 値
背景因子			
人数	77	243	
年齢 (中央値, 四分位数)	19.0 [19.0, 20.0]	20.0 [19.0, 21.0]	0.004
女性人数 (%)	68 (88.3)	195 (80.2)	0.15
BMI (中央値, 四分位数)	21.7 [20.2, 23.9]	21.5 [19.7, 23.9]	0.388
接種者人数 (%)			
A	18 (23.4)	41 (16.9)	0.644
B	7 (9.1)	33 (13.6)	
C	6 (7.8)	24 (9.9)	
D	15 (19.5)	58 (23.9)	
E	14 (18.2)	39 (16.0)	
F	17 (22.1)	48 (19.8)	
注射への恐怖心人数 (%)			
全く怖くない	27 (35.1)	87 (35.8)	0.246
あまり怖くない	12 (15.6)	48 (19.8)	
ふつう	21 (27.3)	77 (31.7)	
怖い	11 (14.3)	24 (9.9)	
すごく怖い	6 (7.8)	7 (2.9)	
過去のインフルエンザワクチン接種後の腫れや痛みの程度人数 (%)			
全くなかった	34 (44.2)	118 (48.6)	0.48
あまりなかった	21 (27.3)	70 (28.8)	
たまにあった	16 (20.8)	46 (18.9)	
よくあった	6 (7.8)	9 (3.7)	
結果			
接種時の痛み (中央値, 四分位数)	4.0 [2.0, 6.0]	2.0 [0.0, 4.0]	<0.001
接種後の痛み (中央値, 四分位数)	4.0 [0.0, 6.0]	2.00 [0.0, 4.0]	<0.001
接種後の腫れ人数 (%)			
全く腫れなかった	11 (14.3)	107 (44.0)	<0.001
ほとんど腫れなかった	9 (11.7)	90 (37.0)	
少し腫れた	25 (32.5)	35 (14.4)	
中くらいに腫れた	19 (24.7)	11 (4.5)	
ひどく腫れた	13 (16.9)	0 (0.0)	
接種後の痛みや腫れは困るほどだったか人数 (%)			
全く困らない・困るほどではない	73 (94.8)	238 (97.9)	0.291
困るほどだ	4 (5.2)	5 (2.1)	
受診を要する副反応あり人数 (%)	2 (2.6)	1 (0.4)	0.145
次回への接種希望人数 (%)			
接種回避希望	14 (18.2)	26 (10.7)	0.08
接種希望	52 (67.5)	194 (79.8)	
わからない	11 (14.3)	23 (9.5)	

とが背景にある。

接種時の痛みは筋肉注射群の方が有意に少なかった。皮下と筋肉注射の注射時の痛みに関する報告は少なく、乳児など小児の研究においても少数で¹⁴⁾、成人のものは極めて希少と考えられる。インフルエンザ以外のワクチンであるが参考となりえる報告としては、10歳の小児にDTワクチンのブースターを行った研究があり、筋肉注射の方が痛みが少ない傾向がみられている¹⁵⁾。また成人では炭疽菌ワクチンの報告があり、筋肉注射のほうが痛みが有意に少なかったと報告されている¹⁶⁾。本研究でも筋肉注射群の方が痛みが少ない結果であり、成人の

不活性化ワクチン投与は皮下注射より筋肉注射の方が痛みが少ない事が示唆された。ワクチン接種の痛みは、接種される側にとっては気になるポイントであり、特に毎年接種する必要があるインフルエンザワクチンの場合において筋肉注射で痛みが少なかった事実は、本研究の重要な新知見であると考えられる。筋肉注射の方が痛みが少ない理由は、骨格筋は皮下脂肪よりも痛覚の神経分布が少ないためかもしれない¹³⁾。接種の後におきる局所副反応は、痛み・腫脹ともに筋肉注射で少ないと考えられた。海外の既報においては小規模研究で明らかな局所反応の差がなかった報告もあるが¹¹⁾、多くの研究において筋肉

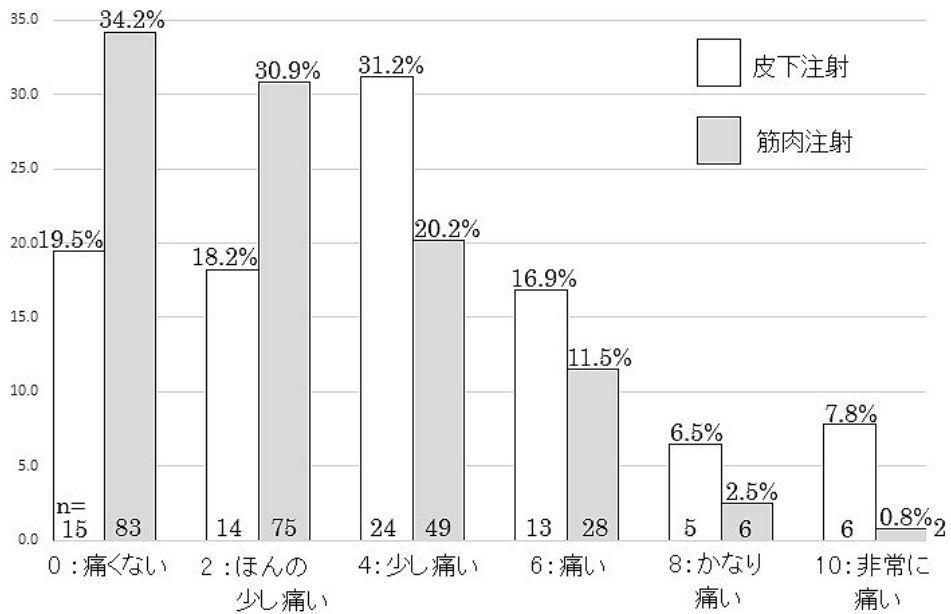


図2 皮下注射群 (77名)・筋肉注射群 (243名) における接種時 (接種直後に聴取) の痛みスコア分布 (%と実数n)

表4 接種時の痛み 多重回帰分析

	回帰係数推定値	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
年齢 (1+)	0.01	-0.08	0.1	0.76
女性	1.49	0.83	2.14	<0.001
BMI (1+)	0.05	-0.03	0.12	0.19
接種者 (A を基準)				
B	1.17	0.29	2.06	0.010
C	0.21	-0.76	1.19	0.67
D	-0.01	-0.77	0.75	0.98
E	0.14	-0.68	0.97	0.73
F	0.44	-0.34	1.22	0.27
恐怖心 (全くなしを基準)				
あまりなし	0.91	0.22	1.61	0.011
ふつう	1.12	0.52	1.72	<0.001
怖い	2.37	1.52	3.22	<0.001
すごく怖い	3.61	2.33	4.89	<0.001
注射方法 (筋注)	-1.26	-1.84	-0.68	<0.001

注射の方が局所反応が少ない事が示されており本研究結果と一致した¹⁻³⁾。よって、本邦においても季節性インフルエンザワクチンは筋肉注射の方が痛みや腫脹が生じにくいと考えられる。この理由は、皮下組織は血流が少ないため異物の停滞が長くなりやすい事が考えられている¹³⁾。一方で、困るほどの症状を呈するものは皮下注射でも筋肉注射でも多くはなく、本研究では有意差にはいたらなかった。しかしながら接種時の痛みと同様に、接種後の痛みや腫脹が少ないことは毎年接種となるインフルエンザワクチンにおいて重要なことと考える。重篤な副反応調査については、受診を要するような副反応は少数みられたが、極めて重篤なものはいずれの接種方法に

おいてもみられなかった。

次回の接種意志についての調査については、筋肉注射の方が接種希望者が多い方向にあったが有意なものではなかった。また多変量解析では、接種前に聴取した「注射への恐怖心」が強い者が接種したくない意志と強く関連していた。これを加味すると、毎年接種のインフルエンザワクチンではできるだけ痛みが少ない方法を用いて、痛みによって恐怖心をもつ者を可能な限り少なくすることが良いと推測され、皮下注射よりも痛みの少ない筋肉注射が望まれるであろう。

本研究の限界としては、インフルエンザ発症者のカウントは職場である病院や、学校への報告をもとに集計し

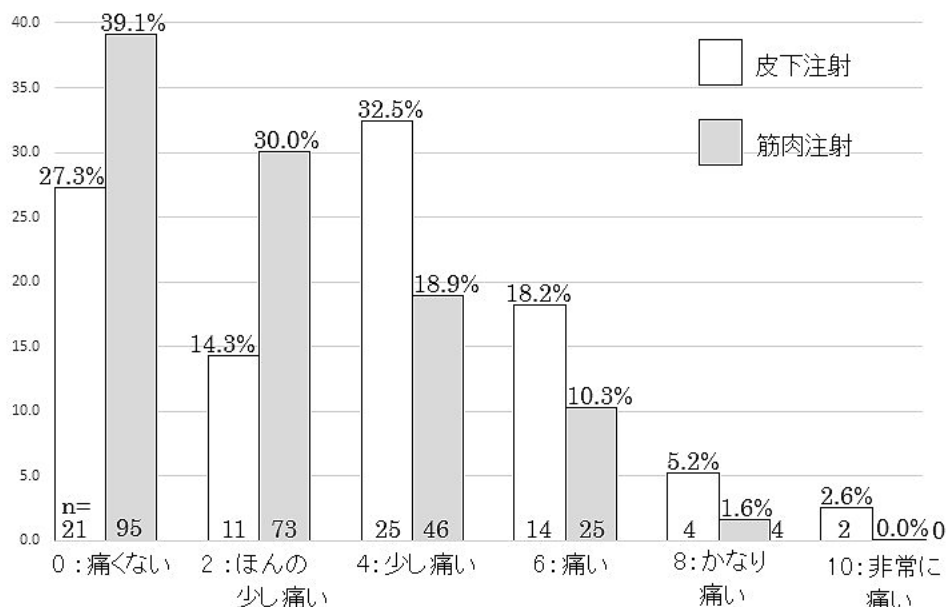


図3 皮下注射群 (77名)・筋肉注射群 (243名) における接種後 (1週間以内) の痛みスコア分布 (%) と実数 n)

表5 接種後 (1週間以内) の痛み 多重回帰分析

	回帰係数推定値	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
年齢 (1+)	0.01	-0.08	0.1	0.89
女性	1.37	0.72	2.01	<0.001
BMI	-0.04	-0.12	0.03	0.28
過去接種での腫れや痛みの有無 (全くなしを基準)				
あまりなし	0.39	-0.19	0.96	0.19
たまにあった	0.64	-0.02	1.31	0.056
よくあった	1.47	0.3	2.65	0.014
注射方法 (筋注)	-1.08	-1.65	-0.51	<0.001

表6 次回接種したいか ロジスティック回帰分析

	オッズ比	95% 信頼区間下限	95% 信頼区間上限	P 値
年齢 (1+)	1.18	0.94	1.48	0.16
女性	0.27	0.06	1.21	0.088
恐怖心 (全くなしを基準)				
あまりなし	0.25	0.07	0.86	0.028
ふつう	0.26	0.08	0.85	0.025
怖い	0.19	0.05	0.74	0.016
すごく怖い	0.05	0.01	0.22	<0.001
注射方法 (筋注)	1.48	0.67	3.25	0.33

ており、厳密に抗原テストや臨床症状を直接確認したわけではないため、報告もれやインフルエンザ以外のものもカウントされているであろう事があげられる。また、ランダム化比較試験ではなく自由選択による接種方法の振り分けによる研究である事があげられる。特に筋肉注射における利点をワクチン予診票で説明しているため感

染や副反応をより心配し、普段から感染予防に気をつけている方が筋肉注射群に偏っている可能性は否定できないが、この影響を除外するため「感染予防策のタイプ」を交絡因子として調整し多変量解析を行った。ただし他に予想できない交絡やバイアスがある可能性があり、事前に得た情報で調整はしたがインフルエンザの発症予防

効果が筋肉注射の方が優れていると断定するには至らない。しかしながら、皮下注射と筋肉注射を選択性にした場合において、有意に筋肉注射群で発症報告が少なかったことを実際の現場で調査できた点は意味があると考えられる。

この報告の強みは、非常に報告が少ない成人における注射方法の違いによるインフルエンザ発症を大規模に調査したことである。また成人のインフルエンザワクチン接種時の痛みに関して初めてとなる調査ができたことである。また筋肉注射と皮下注射についての研究は、手技が不適切だと目標組織に注射ができないため適切な手技が重要であり²⁾、本邦の体格にあわせた手技の統一を意識して心がけたのも強みである。

現状において、本邦の季節性インフルエンザワクチン接種の用法は皮下注射のみである。我々の施設における自院の医療関係者への接種では、局所反応が少ない点や免疫原性が高いという筋肉注射のメリットを書面で説明して皮下注射か筋肉注射かを選択できる体制としているが、筋肉注射は用法外であるため医薬品副作用被害救済制度の適応の検討事項となる可能性が否定できないといった点について説明が必要となる。また、肩関節や滑液包に影響を与えないように適切な筋肉注射方法を行うことを手技のマニュアルで注意喚起している。筋肉注射は皮下注射よりも優れた発症予防効果を持つことが期待され、接種時や接種後の痛みも少ない。よって、筋肉注射が第一の用法となるよう変更される事を望むものである。

結 語

季節性インフルエンザワクチンにおいて筋肉注射は皮下注射に比べて、発症の報告数が少なかった。加えて、筋肉注射の方が接種時の痛みが少なく、接種後の痛みや腫脹も少ない。筋肉注射は季節性インフルエンザワクチンの適切な投与方法と考えられ、本邦でも筋肉注射が用法として認められることが望まれる。

謝 辞：本研究に対して統計解析の助言をいただいた、亀田メディカルセンター幕張の島本武嗣先生に深謝いたします。また協力をいただきました亀田総合病院、亀田医療大学、亀田医療技術専門学校スタッフに感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Ruben FL, Jackson GG: A new subunit influenza vaccine: acceptability compared with standard vaccines and effect of dose on antigenicity. *J Infect Dis* 1972; 125: 656-64.
- 2) Cook IF, Barr I, Hartel G, Pond D, Hampson AW: Reactogenicity and immunogenicity of an inactivated influenza

vaccine administered by intramuscular or subcutaneous injection in elderly adults. *Vaccine* 2006; 24: 2395-402.

- 3) Casajuana J, Iglesias B, Fàbregas M, Fina F, Vallès JA, Aragonès R, *et al.*: Safety of intramuscular influenza vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy: a single blinded multi-centre randomized controlled clinical trial. *BMC Blood Disord* 2008; 8: 1-7.
- 4) Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, *et al.*: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017-18 Influenza Season: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6602a1.htm>. accessed January 4, 2019.
- 5) World Health Organization: Immunization in practice: a practical guide for health staff, 2015 update: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/193412>. accessed January 4, 2019.
- 6) 半田聖子, 大串靖子, 今 充: 確実な皮下注射・筋肉注射に関する一考察. *看研* 1981; 14(4): 291-8.
- 7) 高橋有里, 菊池和子, 三浦奈都子, 石田陽子: BMI からアセスメントする筋肉内注射時の適切な注射針刺入深度の検討. *日看科会誌* 2014; 34(1): 36-45.
- 8) Wong VW, Cowling BJ, Aiello AE: Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 922-32.
- 9) Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede, Dopson S, Biggerstaff M, *et al.*: Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/rr/rr6601a1.htm?s_cid=rr6601a1_w. accessed January 4, 2019.
- 10) 厚生労働省: 今冬のインフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～Ver.2 in 2012: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou01/rinshou.html>: 2019年1月4日現在
- 11) Delafuente JC, Davis JA, Meuleman JR, Jones RA: Influenza vaccination and warfarin anticoagulation: a comparison of subcutaneous and intramuscular routes of administration in elderly men. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 631-6.
- 12) Ballester Torrens Mdel M, Aballí Acosta M, Maudos Pérez MT, Iglesias Pérez B, Casajuana Brunet J, Losada Doval G, *et al.*: [Intramuscular route for the administration of the anti-flu vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 291-4 [Article in Spanish].
- 13) Zuckerman JN: The importance of injecting vaccines into muscle. Different patients need different needle sizes. *BMJ* 2000; 321: 1237-8.
- 14) Taddio A, Ilersich AL, Ipp M, Kikuta A, Shah V, HELPinKIDS Team: Physical interventions and injection techniques for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review of randomized controlled trials and quasi-randomized controlled trials. *Clin Ther* 2009; 31: S48-76.
- 15) Mark A, Carlsson RM, Granström M: Subcutaneous versus intramuscular injection for booster DT vaccination of adolescents. *Vaccine* 1999; 17: 2067-72.
- 16) Marano N, Plikaytis BD, Martin SW, Rose C, Semenova VA, Martin SK, *et al.*: Effects of a reduced dose schedule and intramuscular administration of anthrax vaccine adsorbed on immunogenicity and safety at 7 months: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1532-43.

〔連絡先〕〒296-8602 千葉県鴨川市東町 929 番地
 亀田総合病院健康管理科 馬嶋健一郎
 E-mail: majima.kenichiro@kameda.jp〕

Differences in the Preventive Effect of Subcutaneous Versus Intramuscular Administration of Seasonal Influenza Vaccine: A Prospective Cohort Observational Study on Influenza Incidence, Injection Pain Level, and Adverse Reaction

Kenichiro MAJIMA^{1,2)}, Naoko FURUYA³⁾ and Naoto HOSOKAWA^{3,4)}

¹⁾*The Department of Health Management, Kameda Medical Center;* ²⁾*Industrial physician, Kameda Medical Center;*

³⁾*Hospital Epidemiology & Infection Prevention Center, Kameda Medical Center;*

⁴⁾*Department of Infectious Diseases, Kameda Medical Center*

Abstract

In Japan, seasonal influenza vaccine is routinely administered subcutaneously. In contrast, intramuscular administration is recommended overseas because of the mild local adverse reaction and appropriate increase in the influenza antibody titer. Thus far, the difference in the preventive effect of the vaccine on influenza incidence and the level of pain experienced during the injection between the subcutaneous and intramuscular routes of administration have not been elucidated. Regarding the influenza vaccination at our hospital, staff and nursing students choose either a subcutaneous or an intramuscular route of administration. Therefore, in this prospective observational cohort study, we investigated the difference between the two routes of vaccine administration by comparing influenza incidence, level of pain during the injection, and post-administration adverse reaction. By law, influenza cases must be reported to the workplace or school. Hence, the incidence rate of influenza is calculated according to the number of reported cases. The incidence of influenza was 11.3% (65/574) and 8.2% (258/3147) among individuals who received the vaccine subcutaneously and intramuscularly, respectively. Furthermore, a univariate analysis showed a significantly lower incidence of influenza among individuals who received the intramuscular injection than among those who received the subcutaneous injection ($P=0.02$). Based on logistic regression adjusted for sex, age, cohabitation with people under 15 years of age, and measures to prevent infection, influenza incidence was significantly lower in the intramuscular injection group (odds ratio 0.73, $P=0.04$). Additionally, the level of pain during the injection and post-administration adverse reactions were assessed among 320 nursing students (subcutaneous administration, 77; intramuscular administration, 243). The median score of pain experienced during the injection (where 0 was defined as painless and 10 was defined as very painful) was 4 in the subcutaneous injection group and 2 in the intramuscular injection group. The intramuscular injection group experienced significantly less pain ($P<0.001$). Based on a multivariate regression analysis adjusted for fear of injection, the level of pain due to the injection was significantly lower in the intramuscular group (regression coefficient of -1.26 , $P<0.001$). Post-administration pain and swelling were also milder in the intramuscular group. In conclusion, intramuscular administration of the influenza vaccine resulted in lower influenza incidence, less pain during injection, and less severe post-administration adverse reaction than the subcutaneous administration of the vaccine. As intramuscular administration of the influenza vaccine is generally considered an excellent method of administration, we hope that this method will become widely accepted in Japan.

Key words: seasonal influenza, vaccination, intramuscular administration, subcutaneous administration