

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 16 日現在

機関番号：24402  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22390136  
 研究課題名（和文） ハイリスク者における新型インフルエンザワクチンの有用性に関する研究  
 研究課題名（英文） Immunogenicity, effectiveness and safety of 2009 A (H1N1) pandemic influenza vaccine in high risk population.  
 研究代表者  
 廣田 良夫（HIROTA YOSHIO）  
 大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
 研究者番号：20080624

研究成果の概要（和文）：幼児における新型インフルエンザワクチンの有効性は、オッズ比で 0.67 であった。健常成人、妊婦、中高生、施設入所高齢者では 1 回接種で高い抗体応答を認めたが、筋ジストロフィー患者では 2 回接種が必要と考えられた。免疫原性評価においては接種前抗体価を考慮する必要がある。小児入院症例調査から、ノイラミニダーゼ阻害薬の高頻度使用（93%）と早期投与および早期入院が、疾病負担の減少に貢献した可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In the case control study evaluating the A(H1N1)pdm09 vaccine efficacy in young children, decreased odds ratio (0.67, 95%CI: 0.09–5.32) was indicated although insignificant. In immunogenicity studies with microneutralizing antibody, the single dose of pandemic vaccine induced sufficient antibody response among healthy adults, pregnant women, junior high school and high school students, and institutionalized elderly person. However, in muscular dystrophy patients, two doses seem to be necessary because of insufficient antibody induction after the first dose. It is noteworthy that pre-existing antibody should be carefully considered when assessing the immunogenicity of influenza vaccine, especially in studies conducted during pandemic waves. In case series study of hospitalized children, it was suggested that early treatment with neuraminidase inhibitors and early hospitalization may have contributed to the lower disease burden of the pandemic among childhood in Japan.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
2011年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2012年度	3,300,000	990,000	4,290,000
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：新型インフルエンザ、ワクチン

#### 1. 研究開始当初の背景

2009年に確認された2009 A(H1N1)新型インフルエンザが、本邦においても蔓延し、公衆衛生上の重要な問題となった。

しかし、本邦における新型インフルエンザ

ワクチンの免疫原性や有効性、安全性については健常成人を対象とした治験以外に情報がなかった。

## 2. 研究の目的

ハイリスク集団に対し、それぞれに適した方法を用いて、主として新型インフルエンザワクチンの有効性について検討することを目的とした。また、特にワクチン接種を必要とする対象集団を検討することも目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 「小児における新型インフルエンザワクチンの有効性に関する症例対照研究」

インフルエンザ様疾患にて医療機関小児科(2施設)を受診した1~6歳未満の小児を対象とし、real-time RT-PCRにて2009 A (H1N1)インフルエンザの抗原検査を実施した。また、新型ワクチン接種歴を含む背景特性について情報収集した。ワクチン2回接種後28日以上経過している者をワクチン接種ありとした。抗原検査陽性を症例、陰性を対照とし、ロジスティック回帰モデルを用いて新型ワクチン接種の検査確定新型インフルエンザに対するオッズ比を算出し、ワクチン有効率を推定した。

### (2) 「新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究」

単価新型インフルエンザワクチンを健常成人31人、妊婦150人(平均31歳)、中学生・高校生106人に2回接種、また施設入所高齢者71人(平均80歳)、筋ジストロフィー患者66人(平均35歳)に1回接種し、接種前後の中和抗体価を測定した(2回接種した者については接種前、1回接種後、および2回接種後;1回接種した者については接種前、接種後、およびシーズン終了後)。また、2010-11シーズンの3価ワクチン(2009 A (H1N1)株含有)を健常成人32人に2回接種し、同様に抗体応答を評価した。

### (3) 「新型インフルエンザによる小児入院症例調査」

2009年8月1日から2010年3月31日に、大阪府・福岡県・愛知県の病院小児科5施設に、検査確定インフルエンザA感染(迅速診断キットまたはPCRによる診断)にて入院した、16歳未満の小児515人を対象に、背景特性、入院の主因、臨床診断、入院期間、発症から入院までの経過時間、治療内容、発症から抗ウイルス療法開始までの経過時間、転帰等について、後方視的に調査した。

## 4. 研究成果

### (1) 「小児における新型インフルエンザワクチンの有効性に関する症例対照研究」

解析対象は症例6例、対照57例となった。背景特性に有意差を認めるものはなかったが、症例・対照間で割合を比べると、症例は、

入院の既往を有している者が多く、新型ワクチン接種を受けていた者が少ない。また、基礎疾患を有する者、同胞と同居している者、通園している者が多い傾向にあった。

ロジスティック回帰分析の結果を表1に示す。背景特性を調整した新型ワクチン接種のオッズ比は0.67(95%CI:0.09, 5.32)であり、ワクチン有効率は33%(-432, 91)と推定された。基礎疾患あり、入院の既往あり、同胞との同居、通園のオッズ比は有意でなかったものの、それぞれ1より大であった。

1歳以上6歳未満の小児において、統計学的に有意なワクチン有効性を検出するには至らなかった。しかし、算出されたオッズ比は予防因子と考えられるもの(新型ワクチン接種)で負の値、リスク因子と考えられるもの(基礎疾患あり、入院の既往あり、同胞との同居、通園等)で正の値であり、得られた結果は妥当であると解釈される。

サンプルサイズが小さかったことが本研究の最大の限界点であるが、新型ワクチンの供給がパンデミックの終息期と重なったこと、さらに該当年齢の小児には2回接種が必要であったことなど、不可避免的に生じる研究の困難性によるものであった。

表1. 検査確定新型インフルエンザ感染に対するオッズ比(多変量ロジスティック回帰分析)

	Multivariate OR (95%CI)	P value
年齢(1歳上昇毎)	1.41 (0.59-3.37)	0.435
新型ワクチン接種	0.67 (0.09-5.32)	0.709
基礎疾患あり	2.09 (0.25-17.48)	0.495
入院の既往あり	3.59 (0.52-25.02)	0.196
同胞との同居あり	2.69 (0.23-31.61)	0.434
通園あり	2.24 (0.14-35.49)	0.569

### (2) 「新型インフルエンザワクチンの免疫原性に関する研究」

表2に接種前後の幾何平均抗体価、幾何平均抗体価上昇倍数、表3に seroprotection rate (SPR、抗体価 $\geq$ 1:40の割合)、および

seroconversion rate (SCR、接種前抗体価<1:10 かつ接種後抗体価 $\geq$ 1:40、または接種前抗体価 $\geq$ 1:10 かつ4倍以上の抗体価上昇の割合)を示す。

各群とも1回接種によって抗体価が大きく上昇した。ワクチンを2回接種した健常成人、妊婦、中高生、2010-11シーズンの健常成人では、2回目接種による著明な抗体価の上昇は観察されなかった(統計学的有意差なし)。SPR、SCRにおいても、いずれの群においても1回接種後と2回接種後に統計学的有意差を認めなかった。シーズン終了後に抗体価の測定を実施した施設入所高齢者、筋ジス患者では、シーズン終了後の抗体価はワクチン接種直後より大きく減衰していた(両群とも有意差あり)。

筋ジス患者において、1回接種後の幾何平均抗体価、SPRが低めの値であった。施設入所高齢者と2010-11シーズンの健常成人においては接種前の幾何平均抗体価が高く、seroconversion rateが低めの値であった。

接種前抗体価別の解析では各集団において、概ね接種前抗体価が高い者( $\geq$ 1:40)において幾何平均抗体価上昇倍数が小さい傾向を認め、妊婦、中高生、2010-11シーズンの健常成人においてはSCRも小さい傾向を認めた。

表2. 接種前後の幾何平均抗体価(S0:接種前、S1:1回接種後、S2:2回接種後)とその上昇倍数(S1/S0:1回接種後、S2/S0:2回接種後)

カテゴリー	S0	S1	S2	S1/S0	S2/S0
健常成人	14	164	167	12.0	12.2
妊婦	13	285	273	22.3	21.4
中高生	15	245	279	16.7	18.7
施設入所高齢者	37	248		6.8	
筋ジス患者	9	90		9.6	
健常成人 10/11	57	197	217	3.4	3.8

総てのカテゴリーにおいて S1/S0、S2/S0 とも有意な幾何平均抗体価の上昇 ( $P<0.05$ )

健常成人、妊婦、中高生においては2回接種による更なる抗体応答の増強を認めず、単価新型ワクチンの1回接種によって十分な抗体応答が得られた。また、施設入所高齢者についても、1回接種後の抗体価はこれらの群と同等であり、1回接種によって高い抗体応答が期待できると考えられた。

しかし、筋ジス患者においては1回接種後の幾何平均抗体価、SPRは他群よりも小さく、

本研究では検討できなかったものの、2回接種により更なる抗体価の上昇が認められる可能性がある。筋ジストロフィーのみならず、基礎疾患を有する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詳細な検討が望まれる。

2009-10シーズンでは、施設入所高齢者において接種前抗体価が高い者が多かった。既に報告されているように、かなり以前に流行したインフルエンザが今回の2009 A (H1N1) インフルエンザと抗原性が類似していた、ということによって説明可能である。

また、接種前抗体価別の解析では、接種前抗体価が高い者で幾何平均抗体価、一部ではSCRが小さい傾向を認めた。パンデミックワクチンをパンデミックの最中に評価する際には、接種前抗体価の影響を考慮する必要がある。

表3. ワクチン接種後の Seroprotection rate (SPR)、Seroconversion rate (SCR)

カテゴリー	1回接種後		2回接種後	
	SPR	SCR	SPR	SCR
	%	%	%	%
健常成人	90	81	90	84
妊婦	94	88	91	87
中高生	91	80	92	83
施設入所高齢者	94	75		
筋ジス患者	73	71		
健常成人 10/11	100	47	100	53

### (3) 「新型インフルエンザによる小児入院症例調査」

総計515例が解析対象となった。年齢の中央値は6.3歳で、4歳から6歳が対象者の3分の1を占めた。

表4に対象者の背景と臨床特性、表5に治療内容を示す。3分の2が男児であり、40%超が基礎疾患を有していた。基礎疾患として喘息、けいれん及びびてんかんが多かった。入院の主因としては呼吸器系合併症(49%)、神経系合併症(28%)が多く、加えて5%はその両者を有していた。

呼吸器系合併症としては肺炎、喘息が多く、6例に気胸または縦隔気腫、1例にARDSを認めた。神経系合併症としてはけいれん異常行動が多かった。脳症を4例に認めた。対象のおよそ60%が発症から24時間以内、およそ80%が48時間以内に入院していた。対象の93%がノイラミニダーゼ阻害薬を服用していた。

また、73%が発症後 24 時間以内、87%が 48 時間以内に服用を開始していた。

表 4. 対象の背景・臨床特性

	n	( % )
<b>性別</b>		
男性	331	( 64 )
女性	184	( 36 )
<b>基礎疾患</b>		
あり (Any)	216	( 42 )
喘息	101	( 20 )
慢性肺疾患	1	( 0 )
慢性心疾患	11	( 2 )
慢性腎臓病	10	( 2 )
けいれん及びてんかん	89	( 17 )
その他の神経筋疾患	11	( 2 )
血液疾患	1	( 0 )
代謝性疾患	1	( 0 )
悪性疾患	1	( 0 )
その他の疾患	25	( 5 )
<b>入院の主因</b>		
呼吸器系合併症	251	( 49 )
神経系合併症	144	( 28 )
上記両合併症	24	( 5 )
その他	96	( 19 )
<b>診断</b>		
肺炎	226	( 44 )
喘息発作	98	( 19 )
気胸または縦隔気腫	6	( 1 )
急性呼吸窮迫症候群	1	( 0 )
けいれん	99	( 19 )
異常行動	83	( 16 )
脳症	4	( 1 )
脱水	90	( 18 )
<b>発症から入院までの経過時間</b>		
12 時間未満	122	( 24 )
12 時間以上 24 時間未満	186	( 36 )
24 時間以上 48 時間未満	100	( 19 )
48 時間以上 72 時間未満	30	( 6 )
72 時間以上	77	( 15 )

オセルタミビルが最も高頻度に処方されていた。16 例 (3%) が ICU 管理を要し、5 例 (1%) が人工呼吸管理を要した。

死亡例は認めなかった。1 例に対麻痺と膀胱直腸障害の後遺症を認めた。

ICU 管理を必要とした児を治療した施設の入院患者を対象に、多重ロジスティック回帰モデルを用いて、ICU 管理に対する患者特性のオッズ比を算出した (表 6)。けいれん及びてんかんを含む神経疾患を基礎疾患として有する者では、調整オッズ比 4.64 (1.41-15.29) と統計学的に有意な上昇を認めた。発症後 48 時間以内のノイラミニダーゼ阻害薬服用開始は ICU 管理との有意な関連を認めなかった。

表 5. 治療内容

	n	( % )
<b>抗ウイルス療法</b>		
オセルタミビル	374	( 73 )
ザナミビル	80	( 16 )
オセルタミビルとザナミビル	27	( 5 )
麻黄湯	4	( 1 )
なし	30	( 6 )
<b>抗菌薬</b>	204	( 40 )
<b>全身ステロイド療法</b>	127	( 25 )
<b>酸素投与</b>	183	( 36 )
<b>ICU 管理</b>	16	( 3 )
<b>人工呼吸管理</b>	5	( 1 )

本研究は、諸外国からの同様の報告と比べて、対象者数は少ないものではなかったが死亡症例を認めなかった。また、ICU 管理や人工呼吸管理を要した者の割合も小さかった。さらに、ノイラミニダーゼ阻害薬を服用していた者の割合が高く、服用開始が早かったこと、さらに入院のタイミングが早かったことも特徴的であった。また、けいれん及びてんかんを含む神経疾患が ICU 管理のリスク因子であることが示唆された。

ロジスティック回帰分析では、ノイラミニダーゼ阻害薬服用の ICU 管理に対する効果を検出できなかったが、対象の多くが投薬を受けていたこと、入院症例に限った解析であること、重症例はより内服している傾向が強いであろうことなどから、ノイラミニダーゼ阻

害薬の有効性を否定するものではないと考えられる。

諸外国と比較してパンデミックインフルエンザによる疾病負担が小さかったことには、本邦における医療へのアクセスの良いたことが貢献したと考えられる。また、小児において神経疾患がパンデミックインフルエンザによる重篤な疾患と関連している可能性があり、これらのハイリスクグループには特にワクチン接種を推奨する必要性が示唆された。

表 6. ICU 管理に対する調整オッズ比

	オッズ比*	P-value
<b>性別</b>		
男性	1.00	
女性	0.67	0.526
<b>年齢 (歳)</b>		
<3	1.00	
3-5	0.37	0.218
6-11	0.25	0.076
12-	0.79	0.794
<b>基礎疾患</b>		
なし	1.00	
喘息	0.35	0.332
神経疾患*	4.64	0.012
その他の疾患	1.27	0.831
<b>48 時間以内の NI 服用開始</b>		
なし	1.00	
あり	1.10	0.912

\*表中の特性にて調整

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Maeda K, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of influenza A(H1N1)pdm09 vaccine and the associated factors on lowered immune response in patients with hepatitis C. *Influenza Other Respi Viruses*, 査読有, 2013; 7: 456-465.  
DOI: 10.1111/j.1750-2659

- ② Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Maeda K, Fujioka M, Hirota Y. Immunogenicity and reactivity of a monovalent inactivated 2009 influenza A vaccine in adolescents: with special reference to pre-existing antibody. *J Pediatr*, 査読有, 2012; 160: 632-637.  
DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.09.055

- ③ Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Sugiura S, Kohdera U, Itoh Y, Ide S, Ohbu K, Hirota Y. Pediatric hospitalizations with influenza A infection during the 2009-2010 pandemic in five hospitals in Japan. *Pediatr Int*, 査読有 2012; 54: 613-618.  
DOI: 10.1111/j.1442-200X

- ④ Fukushima W, Ohfuji S, Deguchi M, Kawabata K, Hatayama H, Yoshida H, Maeda A, Hirota Y. Effectiveness of an influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine among Japanese pregnant women: a prospective observational study assessing antibody efficacy. *Vaccine*, 査読有, 2012; 30: 7630-7636.  
DOI: 10.1016/j

- ⑤ 廣田良夫. インフルエンザ: ワクチン評価と疫学研究手法. *日本小児科学会雑誌*, 査読有, 2012; 116: 1496-1502.

- ⑥ 前田章子, 森川佐依子, 加瀬哲男, 入江伸, 廣田良夫. インフルエンザウイルス抗体測定に関する問題点—2006/07 シーズン ワクチン株 A/広島/52/2005 (H3N2) の感受性に関する検討. *感染症学雑誌*, 査読有, 2012; 86: 400-404.

URL: <http://journal.kansensho.or.jp/Disp?pdf=0860040400.pdf>

- ⑦ Ohfuji S, Fukushima W, Deguchi M, Kawabata K, Yoshida H, Hatayama H, Maeda A, Hirota Y. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine among pregnant women: lowered antibody response by prior seasonal vaccination. *J Infect Dis*, 査読有, 2011; 203: 1301-1308.

URL: <http://jid.oxfordjournals.org/content/203/9/1301.long>

[学会発表] (計 10 件)

- ① 廣田良夫, シンポジウム 5 「グローバル感染症に対するリスク管理と予防対策: 新型インフルエンザワクチン(2009)の免疫原性と有効性: 中高生における免疫原性」, 第 83 回日本衛生学会学術総会(招待講演), 2013. 3. 25, 金沢市.

- ② 大藤さとし, シンポジウム 5 「グローバル感染症に対するリスク管理と予防対策: 新型インフルエンザワクチン(2009)の免疫

原性と有効性:妊婦・慢性肝疾患患者」, 第 83 回日本衛生学会学術総会 (招待講演), 2013. 3. 25, 金沢市.

- ③ 福島若葉, シンポジウム 5 「グローバル感染症に対するリスク管理と予防対策: 新型インフルエンザワクチン (2009) の免疫原性と有効性: 妊婦における有効性」, 第 83 回日本衛生学会学術総会 (招待講演), 2013. 3. 25, 金沢市.
- ④ Kobayashi M, Hirota Y, Effectiveness of Monovalent 2009 A H1N1 Influenza Vaccine in Young Children: A Case Control Study in Japan, The 8<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Pediatric Research, 2012. 5. 17-19, Seoul, Korea.
- ⑤ 廣田良夫, 教育講演「インフルエンザ: ワクチン評価と疫学研究手法」, 第 115 回日本小児科学会学術集会 (招待講演), 2012. 4. 22, 福岡市.
- ⑥ Kobayashi M, Hirota Y, Pediatric Hospitalizations with Influenza A Infection in the 2009/10 Pandemic Season in Japan. The 7<sup>th</sup> World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, 2011. 11. 17, Melbourne, Australia.
- ⑦ 小林真之, 検査確定インフルエンザ A 感染による小児入院症例 515 例の記述疫学, 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011. 8. 14, 東京都.
- ⑧ 小林真之, 中学生・高校生における単価 2009 パンデミックインフルエンザワクチンの免疫原性, 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011. 8. 14, 東京都.
- ⑨ 小林真之, 幼児における単価新型インフルエンザワクチンの有効性に関する症例対照研究, 第 42 回日本小児感染症学会学術集会, 2010. 11. 28, 仙台市.
- ⑩ Kobayashi M, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y, Immunogenicity of a Monovalent Inactivated 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine among Japanese Adolescents, Options for the control of influenza VII, 2010. 9. 2-7, Hong Kong, China.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣田 良夫 (HIROTA YOSHIO)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 20080624

### (2) 研究分担者

福島 若葉 (FUKUSHIMA WAKABA)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号: 70420734  
大藤 さとこ (OHFUJI SATOKO)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 70433290

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

小林 真之 (KOBAYASHI MASAYUKI)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・  
大学院生