

## ハイリスク集団におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・有効性評価

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 大藤さとこ

2009年、インフルエンザ A(H1N1)pdm ウイルスの世界的大流行が生じ、大きな関心を集めたことは記憶に新しい。2009年4月に北米での流行が初めて報告されて以降、瞬く間に世界全土に拡がった。そして、このインフルエンザ A(H1N1)pdm を制御するため、多くの国でワクチンが開発・製造され、様々な集団を対象に免疫原性試験が実施された。

そのような中、我々は、ハイリスク集団を対象に、インフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性や有効性に関する疫学調査を実施した。通常、インフルエンザワクチンの免疫原性は、全対象者における幾何平均抗体価や平均上昇倍数、抗体保有率、抗体応答率、抗体陽転率などの指標を算出して評価する。しかし、対象者が有する様々な特性（接種前抗体価、基礎疾患、年齢など）が、ワクチンの抗体誘導に影響を及ぼす可能性があることに留意しなければならない。2009年に妊婦を対象に実施したインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性研究では、A(H1N1)pdm09 ワクチンの接種までに当該シーズンの季節性ワクチンを接種していた者（特に接種間隔が短い者）で、A(H1N1)pdm09 ワクチンに対する抗体応答が低下していた（*J Infect Dis* 2011;203:1301-8）。同様の現象が、肝疾患患者を対象とした研究でも観察され（*Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7:456-65）、季節性ワクチンと A(H1N1)pdm09 ワクチンとの相互干渉が生じていた可能性が考えられた。また、大阪・兵庫・福井の中高生を対象に実施したインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性研究では、中学生に比べ高校生の方が、平均上昇倍数や抗体陽転率が低いという結果を得たが、詳細解析を行なうことにより、この結果は中学生よりも高校生の接種前抗体価が高かったことによる「抗体応答の頭打ち現象」で説明可能であると結論した（*J Pediatr*. 2012;160:632-7）。この他、糖尿病患者、筋ジストロフィー患者を対象にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの免疫原性を検討し、高齢者、妊婦、肝疾患患者を対象にインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ワクチンの有効性を検討した。

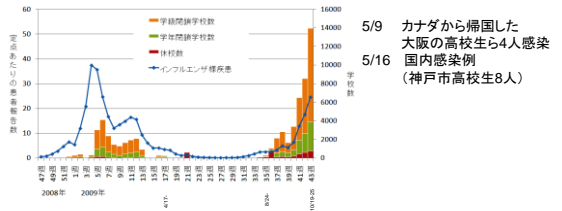
新型インフルエンザワクチンに関する研究は、平常時のインフルエンザワクチン研究の延長上にある。ハイリスク集団におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・有効性が適切に評価されるよう、ワクチン研究における疫学的方法論を十分に理解し、より精度の高い研究結果を蓄積していくことが必要である。

## ハイリスク集団における インフルエンザワクチンの免疫原性・有効性評価

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
大藤さとこ

## 背景

2009年4月、インフルエンザA/H1N1pdm09 発生



5/9 カナダから帰国した  
大阪の高校生ら4人感染  
国内感染例  
5/16 (神戸市高校生8人)

2008-2010  
インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の  
分析疫学研究(研究代表者: 廣田良夫)

### 新型インフルエンザ(A/H1N1)ワクチンの接種について 厚労省 (2009/10/01)

#### 優先接種対象者 (2,300 万人)

- ① 医療従事者(救急隊員を含む) 100万人
- ② 妊婦 100万人
- ③ 基礎疾患を有する者 900万人
- ④ 小児(1歳~小学3年) 1,000万人
- ⑤ 1歳未満の小児の保護者 200万人

#### その他 (3,100 万人)

- 小学4年~ 中高生 1,000万人
  - 高齢者(65歳以上) 2,100万人
- (基礎疾患を有する者を除く)

2008-2010  
インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の  
分析疫学研究(研究代表者: 廣田良夫)

9/13 研究班会議  
「9月末までに新型インフルエンザ(A/H1N1pdm09)ワクチンの研究を計画」

- ✓ 慢性肝疾患患者
- ✓ 筋ジストロフィー患者
- ✓ 施設入所高齢者

#### 【厚労省の要望】

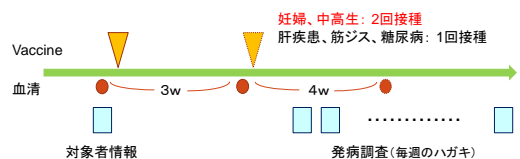
- ✓ 妊婦
- ✓ 中高生
- ✓ 糖尿病患者

## 目的

各種のハイリスク集団を対象に、  
新型インフルエンザ(A/H1N1pdm09)ワクチンの  
免疫原性、有効性 を検討

## 方法

【研究デザイン】 前向きコホート研究



## 解析 (免疫原性)

- ✓ 幾何平均抗体価 (GMT)
- ✓ 平均上昇倍数
- ✓ 抗体保有率: HI価 $\geq$ 1:40の割合
- ✓ 抗体応答率: 4倍以上上昇の割合
- ✓ 抗体陽転率:
  - 接種前HI価 $<$ 1:10かつ接種後HI価 $\geq$ 1:40 or
  - 接種前HI価 $\geq$ 1:10かつ4倍以上上昇

各対象者全体での解析+

各特性(接種前抗体価、年齢など)による検討

## 妊婦の抗体応答

(Ohfuji et al. J Infect Dis 2011)

対象	N	幾何平均抗体価 (GMT)					抗体保有率	
		S0	S1	S2	上昇倍数 (S1/S0)	上昇倍数 (S2/S0)	S1	S2
<b>全体</b>	<b>149</b>	<b>8</b>	<b>139</b>	<b>114</b>	<b>17.1</b>	<b>14.1</b>	<b>89%</b>	<b>91%</b>
初期	26	11	144	112	12.6	9.4	85%	92%
中期	46	7	118	83	17.5	12.6	87%	84%
後期	77	8	152	142	18.6	17.5	91%	94%
季節性ワクチン								
なし	114	8	159	127	20.3	16.1	92%	93%
あり	35	9	90	74	9.8	8.4	77%	82%
20日以上	17	8	120	101	15.4	13.3	88%	87%
19日以内	17	10	68	52	6.8	5.0	65%	77%

## 肝疾患患者の抗体応答

(Ohfuji et al. Influenza Other Respir Viruses. 2013)

対象	N	幾何平均抗体価 (GMT)			$\geq$ 4倍	$\geq$ 1:40
		S0	S1	上昇倍数 (S1/S0)		
<b>全体</b>	<b>80</b>	<b>8</b>	<b>82</b>	<b>10.3</b>	<b>72%</b>	<b>71%</b>
<62歳	24	7	113	16.5	83%	83%
季節性ワクチン						
なし	48	7	137	20.7	85%	81%
あり	31	11	37	3.5	52%	55%
20日以上	17	12	53	4.5	59%	65%
19日以内	14	10	24	2.6	43%	43%

新型ワクチン接種前に、季節性ワクチンを接種

⇒ 新型ワクチンと季節性ワクチンの相互干渉?

## 中高生の抗体応答

(Kobayashi et al. J Pediatr. 2012)

対象	N	幾何平均抗体価 (GMT)					抗体陽転率	
		S0	S1	S2	上昇倍数 (S1/S0)	上昇倍数 (S2/S0)	S1	S2
<b>中学生</b>	<b>60</b>	<b>10</b>	<b>162</b>	<b>158</b>	<b>15.6</b>	<b>15.4</b>	<b>83%</b>	<b>86%</b>
<b>高校生</b>	<b>46</b>	<b>15</b>	<b>126</b>	<b>136</b>	<b>8.3</b>	<b>9.0</b>	<b>72%</b>	<b>78%</b>
接種前抗体価								
<1:10	48	5	102	107	20.5	21.3	83%	91%
1:10-1:20	36	12	170	166	13.7	13.4	94%	94%
$\geq$ 1:40	22	83	241	246	2.9	3.0	41%	43%

## 中高生の抗体応答

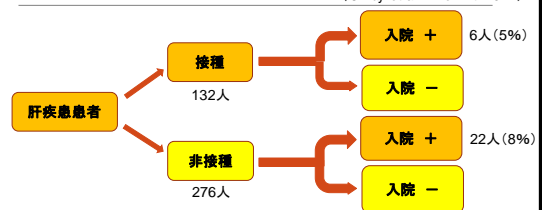
～多変量解析～

(Kobayashi et al. J Pediatr. 2012)

対象	n/N (%)	単変量解析		多変量解析	
		OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
<b>中学生</b>	<b>52/60 (87)</b>	<b>1.00</b>		<b>1.00</b>	
<b>高校生</b>	<b>36/46 (78)</b>	<b>0.55 (0.20-1.54)</b>	<b>0.26</b>	<b>0.86 (0.25-3.03)</b>	<b>0.82</b>
接種前抗体価					
<1:10	45/48 (93)	1.00		1.00	
1:10-1:20	34/36 (94)	1.13 (0.18-7.16)	0.89	1.14 (0.18-7.22)	0.89
$\geq$ 1:40	9/22 (41)	0.05 (0.01-0.20)	<0.01	0.05 (0.01-0.21)	<0.01

## 肝疾患患者のワクチン有効性

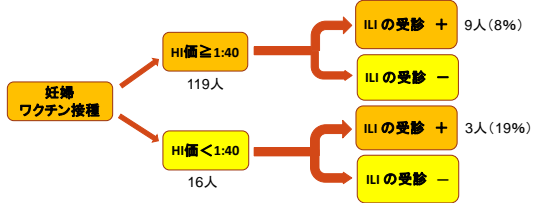
(Ohfuji et al. Liver Int. 2014)



Vaccine effectiveness = 57% (-17-84%)

## 妊婦のワクチン有効性

(Fukushima et al. Vaccine. 2012)



Antibody efficacy = 65%

## Antibody efficacy による VE 推定

Vaccine Effectiveness (%) = 達成率\* × antibody efficacy

\* 接種前抗体価<1:40のうち、接種後抗体価1:40を獲得した者の割合

対象	N	Antibody efficacy	達成率	Vaccine Effectiveness
全体	135	65% (-124~94%)	87%	57% (-108~82%)
初期/中期	63	91% (7~99%)		79% (6~86%)
後期	72	Not applicable		

(Fukushima et al. Vaccine. 2012)

## まとめ

ハイリスク集団を対象に、新型インフルエンザ (A/H1N1pdm09) ワクチン免疫原性・有効性を検討。

新型インフルエンザワクチンに関する研究は、平常時のインフルエンザワクチン研究の延長上にある。



ワクチン研究における疫学的方法論を十分に理解しより精度の高い研究結果を蓄積していくことが必要



廣田良夫先生をはじめ、研究班の先生方、ご協力くださった関係の先生方に、深謝いたします。