

We dedicate this paper to Dr. Hitoshi Kamiya, Emeritus President of the Japanese Association of Vaccinology, who passed away in 2011, for his organization of this research team, and his desire to know the reasons for the unfavorable results of alum-adjuvanted H5N1 whole virion inactivated vaccine for children.

References

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Swine influenza A (H1N1) infection in two children—Southern California, March–April 2009. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009;58:400–2.
- [2] Poland GA, Jacobson RM, Targonski PV. Avian and pandemic influenza: an overview. *Vaccine* 2007;25:3057–61.
- [3] Smith GJ, Vijaykrishna D, Bahl J, Lycett SJ, Worobey M, Pybus OG, et al. Origins and evolutionary genomics of the 2009 swine-origin H1N1 influenza A epidemic. *Nature* 2009;459:1122–5.
- [4] Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine* 2009;360:2605–15.
- [5] Cohen J. Swine flu pandemic, What's old is new: 1918 virus matches 2009 H1N1 strain. *Science* 2010;327:1563–4.
- [6] WHO. Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. *Weekly Epidemiological Record* 2010;24:229–36.
- [7] Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12:15–22.
- [8] Leroux-Roels I, Leroux-Roels G. Current status and progress of pre-pandemic and pandemic influenza vaccine development. *Expert Review of Vaccines* 2009;8:401–23.
- [9] Claas EC, Osterhaus AD, van Beek R, De Jong JC, Rimmelzwaan GF, Senne DA, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472–7.
- [10] Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen VC, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *New England Journal of Medicine* 2004;350:1179–88.
- [11] Tiensin T, Chaitaweessub P, Songserm T, Chaisingh A, Hoonsuwan W, Buranathai C, et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11:1664–72.
- [12] Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004;101:1356–61.
- [13] Moon HJ, Song MS, Cruz DJ, Park KJ, Pascua PN, Lee JH, et al. Active reassortment of H9 influenza viruses between wild birds and live-poultry markets in Korea. *Archives of Virology* 2010;155:229–41.
- [14] Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *New England Journal of Medicine* 2005;352:333–40.
- [15] Treanor JJ, Campbell JD, Zangwill KM, Rowe T, Wolff M. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine. *New England Journal of Medicine* 2006;354:1343–51.
- [16] Bresson JL, Perronne C, Launay O, Gerdil C, Saville M, Wood J, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated split-virion influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine: phase I randomized trial. *Lancet* 2006;367:1657–64.
- [17] Conference report: report of the 6th meeting on the evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials. *Vaccine* 2010;28:6811–20.
- [18] Philbin VJ, Levy O. Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediatric Research* 2009;65:98–105.
- [19] Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33:492–503.
- [20] Batista-Duharte A, Lindblad EB, Oviedo-Orta E. Progress in understanding adjuvant immunotoxicity mechanisms. *Toxicology Letters* 2010.
- [21] Wu J, Fang HH, Chen JT, Zhou JC, Feng ZJ, Li CG, et al. Immunogenicity, safety, and cross-reactivity of an inactivated, adjuvanted, prototype pandemic influenza (H5N1) vaccine: a phase II, double-blind, randomized trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1087–95.
- [22] Lin JT, Li CG, Wang X, Su N, Liu Y, Qiu YZ, et al. Antibody persistence after 2-dose priming and booster response to a third dose of an inactivated, adjuvanted, whole-virion H5N1 vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 2009;199:184–7.
- [23] Nicholson KG, Abrams KR, Batham S, Clark TW, Hoschler K, Lim WS, et al. Immunogenicity and safety of whole-virion and AS03A-adjuvanted 2009 influenza A (H1N1) vaccines: a randomized, multicentre, age-stratified, head to head trial. *Lancet Infectious Diseases* 2011;11:91–101.
- [24] Wu J, Li W, Wang HQ, Chen JT, Lv M, Zhou JC, et al. A rapid immune response to 2009 influenza A(H1N1) vaccines in adults: a randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Infectious Diseases* 2010;202:675–80.
- [25] Waddington CS, Walker WT, Oeser C, Reiner A, John T, Wilkins S, et al. Safety and immunogenicity of AS03B adjuvanted split virion versus non-adjuvanted whole virion H1N1 influenza vaccine in UK children aged 6 months–12 years: open label, randomised, parallel group, multicentre study. *British Medical Journal* 2010;340:c2649, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2649>.
- [26] Atmar RL, Keitel WA. Adjuvants for pandemic influenza vaccines. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2009;333:323–44.
- [27] Leroux-Roels I, Borkowski A, Vanwolleghem T, Drame M, Clement F, Hons E, et al. Antigen sparing and cross-reactive immunity with an adjuvanted rH5N1 prototype pandemic influenza vaccine: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:580–9.
- [28] Roman F, Vaman T, Gerlach B, Markendorf A, Gillard P, Devaster JM. Immunogenicity and safety in adults of one dose of influenza A H1N1v 2009 vaccine formulated with and without AS03A-adjuvant: preliminary report of an observer-blind, randomised trial. *Vaccine* 2010;28:1740–5.
- [29] Wood JM, Williams MS. History of inactivated influenza vaccine. In: Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. *Textbook of influenza*. Blackwell Science; 1998. p. 317–23.
- [30] Hunter RL. Overview of vaccine adjuvants: present and future. *Vaccine* 2002;20:57–12.
- [31] HogenEsch H. Mechanism of stimulation of the immune response by aluminium adjuvants. *Vaccine* 2002;20:534–9.
- [32] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783–801.
- [33] Ichinohe T. Perspective roles of TLR, RIG-1 and NLRP3 in influenza virus infection and immunity: impact on vaccine design. *Expert Review of Vaccines* 2010;9:1315–24.
- [34] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010;140:821–32.
- [35] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature* 2008;453:1122–6.
- [36] Kool M, Soullie T, Nimwegen MV, Willart MAM, Muskens F, Jung S, et al. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *Journal of Experimental Medicine* 2008;205:869–82.
- [37] Kool M, Pétrilli V, De Smedt T, Rolaz A, Hammad H, van Nimwegen M, et al. Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome. *Journal of Immunology* 2008;181:3755–9.
- [38] Franchi L, Núñez G. The NLRP3 inflammasome is critical for alum-mediated IL-1 β secretion but dispensable for adjuvant activity. *European Journal of Immunology* 2008;38:2085–9.
- [39] Spreafico R, Ricciardi-Castagnoli P, Mortellaro A. The controversial relationship between NLRP3, alum, danger signals and the next-generation adjuvants. *European Journal of Immunology* 2010;40:595–603.
- [40] Ishii KJ, Akira S. Toll or toll-free adjuvant path toward the optimal vaccine development. *Journal of Clinical Immunology* 2007;27:363–71.
- [41] Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and type I interferons. *Journal of Biological Chemistry* 2007;282:15319–23.
- [42] Kuroda E, Ishii KJ, Uematsu S, Ohata K, Coban C, Akira S, et al. Silica crystals and aluminium salts regulate the production of prostaglandin in macrophages via NALP3 inflammasome-independent mechanisms. *Immunity* 2011;34:514–26.
- [43] Yao C, Sakata D, Esaki Y, Li Y, Matsuoka T, Kuroiwa K, et al. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion. *Nature Medicine* 2009;15:636–40.
- [44] Conti B, Tabarean L, Andrei C, Bartfai T. Cytokines and fever. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:1433–49.

妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性

二井 立恵^{*1} 伊佐地 真知子^{*1} 二井 栄^{*2} 庵原 俊昭^{*3}

要旨 2009年の新型インフルエンザの流行騒動により、本邦でも妊婦へのインフルエンザワクチンの接種が認可された。2009/2010シーズンは、インフルエンザワクチンの開発の経緯から季節性ワクチンと新型ワクチンがそれぞれ単独あるいは同時に接種された。2010/2011シーズンのワクチンは、新型インフルエンザウイルスを含む3価ワクチンとなったが、本邦における妊婦へのインフルエンザワクチン接種の安全性と免疫原性については十分に検討されていない。妊婦と、妊婦からの移行抗体により出生した児のインフルエンザ発症を予防することを目的に妊婦にワクチン接種を勧めることが望まれる。

はじめに

乳児と第二三半期以降の妊婦は、インフルエンザに罹患すると重症化し、入院率が高い集団である¹⁾。妊婦へのインフルエンザ対策として、1999年以降欧米では妊婦へのインフルエンザワクチン接種が広く行われ、一般成人と同様の免疫原性が認められている²⁾³⁾。本邦では、2009年4月の2009pdmウイルスの出現前は妊婦へのワクチン接種は積極的に実施されていなかったが、2009年10月から妊婦への接種が認められた⁴⁾。

生後6カ月未満の乳児はインフルエンザワクチン接種の適応がなく、近年インフルエンザワクチン接種を受けた妊婦から出生した児のインフルエンザ発症予防効果が報告されており、そのメカニズムとして移行抗体の存在が推測されている⁵⁾。

本稿では、2010/2011シーズンのインフルエ

ンザワクチン接種を受けた妊婦のワクチン接種後の免疫原性と安全性、出生した児の状況と移行抗体を中心に、妊婦におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性について概説する。

I 妊婦のインフルエンザ罹患

2009pdmウイルスの流行をうけ、WHO（世界保健機関）は2009年10月に「インフルエンザに罹患すると妊婦は一般の人よりも集中治療室を必要とする確率が10倍高い」、「とくに妊娠28週以降の妊婦は注意が必要である」といった声明を出している⁶⁾。

妊婦は、妊娠週数が進むにつれ胎児や羊水で大きくなった子宮によって横隔膜が押し上げられ、胸郭の側方への拡大に伴い、呼吸機能は大きく変化し、必要酸素量も増加する。また、妊娠することにより循環血液量が非妊娠時に比べ増加し、妊娠後期には約1.4~1.5倍になるといわれている。

妊婦の心肺機能は非妊娠時に比べて負荷が多く、インフルエンザを含めて呼吸器感染症に罹

^{*1} 白子クリニック小児科

〒510-0235 三重県鈴鹿市南江島町6-17

^{*2} 白子クリニック ^{*3} 国立病院機構三重病院小児科

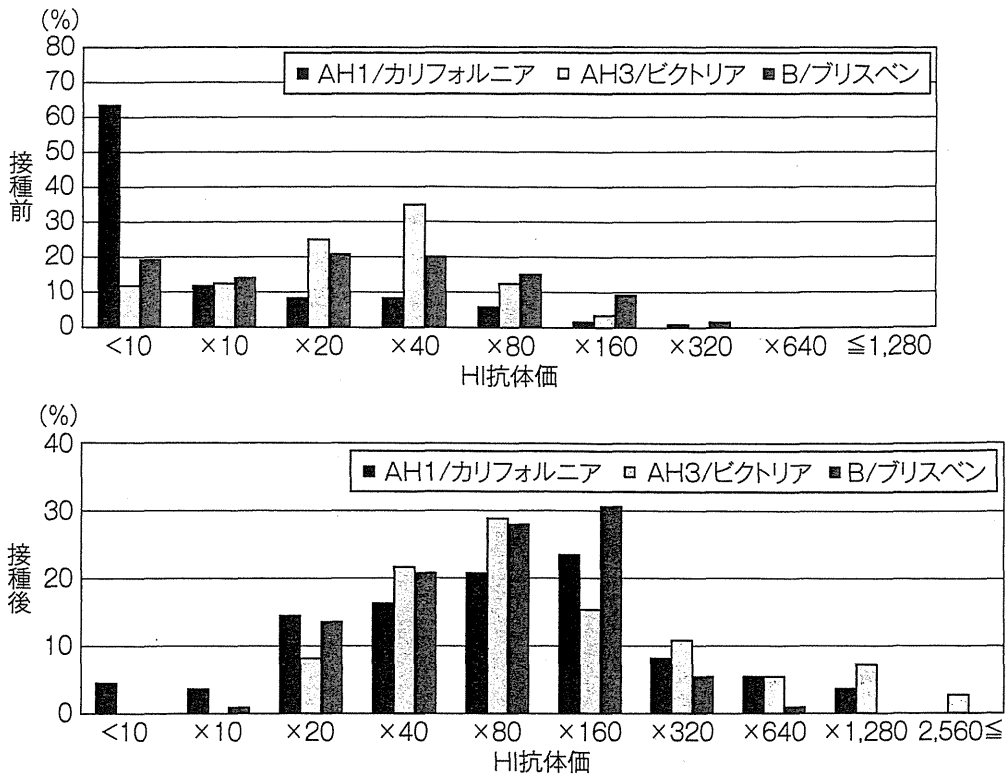


図1 ワクチン接種前と1カ月後のHI抗体価の分布

患すると重症化しやすい状況にあると考えられる。本邦において、2009年5月～2010年3月の間に出生した妊婦を対象にしたインフルエンザ感染に関する大規模調査では、インフルエンザA(H1N1)に感染した妊婦が早産する割合は全国平均の約2.5倍、肺炎になった人に限ると早産の割合は31.2%であったと報告され、死者はいなかったが、早産割合が上昇との調査結果であった⁷⁾。

II 妊婦へのワクチン接種の基本的な考え方

妊娠中に接種可能なワクチンは不活化ワクチンに限られ、国内ではインフルエンザワクチンの接種が唯一勧められている。米国では1999年に、14週以降のすべての妊婦に不活化インフルエンザワクチンの接種勧奨がされ、2004年には、妊娠初期を含む全妊娠期間の妊婦が接種勧奨の対象となった^{8)~10)}。

一般的に生ワクチンの妊婦への接種は禁忌とされており、米国においても鼻スプレータイプのインフルエンザ生ワクチンも同様に禁忌になっている。

III 妊婦へのインフルエンザワクチンの免疫原性と安全性

1. 免疫原性

2010/2011シーズンに使用されたインフルエンザワクチンは、A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)：AH1、A/ビクトリア/210/2009(H3N2)：AH3、B/プリズベン/60/2008を含む3価ワクチンであり、妊婦120例に接種した抗体価の分布と平均値を接種前と1カ月後で示した(図1, 表1)。ワクチン接種前と1カ月後のペア抗体価の測定ができたのは111例、平均抗体価は接種前AH1： $5 \times 2^{0.9}$ 、AH3： $5 \times 2^{2.3}$ 、B： $5 \times 2^{2.3}$ 、1カ月後AH1： $5 \times 2^{4.0}$ 、AH3： $5 \times 2^{4.6}$ 、B： $5 \times 2^{3.9}$ であり、ワクチン接種で抗体価は十

表1 ワクチン接種前と1カ月後のHI抗体価の平均値

	接種前		接種後	
	指数平均	幾何平均	指数平均	幾何平均
AH1/カリフォルニア	$5 \times 2^{0.9} = 9.3$		$5 \times 2^{4.0} = 78$	
AH3/ビクトリア	$5 \times 2^{2.3} = 25.3$		$5 \times 2^{4.6} = 119.3$	
B/プリズベン	$5 \times 2^{2.3} = 24.9$		$5 \times 2^{3.9} = 76.6$	

表2 接種後抗体価40倍以上の獲得率
(Post 40倍以上) ÷ (Pre 20倍以下) × 100

接種後抗体価	AH1								AH3								B							
	<10	10	20	40	80	160	320	640	<10	10	20	40	80	160	320	640	<10	10	20	40	80	160	320	640
1,280							1																	
640							1																	
320							1																	
160							1																	
80							4																	
40																								
20																								
10																								
<10																								
	<10	10	20	40	80	160	320	640	<10	10	20	40	80	160	320	640	<10	10	20	40	80	160	320	640

分上昇した。接種後抗体価40倍以上の獲得率 (Post40倍以上/Pre20倍以下×100) はAH1: 73.1%, AH3: 84.9%, B: 76.7%であり、ワクチン含有の3株共に良好な値であった(表2)。欧州医薬品審査庁(EMA)の評価基準に当てはめた抗体陽性率(seropositive rate)はAH1: 77.4%, AH3: 91.8%, B: 85.5%と、いずれも

インフルエンザワクチン接種により誘導が期待されている抗体陽性率70%を上回り¹¹⁾、妊婦はインフルエンザワクチン1回接種で、効果的な免疫誘導が認められた(表3)。

2. 抗体の持続期間

ワクチン接種による有効期間は、接種後2週間から数カ月間といわれている。ワクチン接種

表3 インフルエンザワクチン免疫原性の評価

	EMA の 評価基準	AH1/ カリフォルニア	AH3/ ビクトリア	B/ プリズベン
抗体陽転率 (seroresponse rate) 2009/2010 シーズン	≥40%	64.9% (75.7%)	50.5%	37.8%
幾何平均抗体変化率 (GMT ratio) 2009/2010 シーズン	≥2.5 倍	8.4 倍 (11.0 倍)	4.7 倍	3.1 倍
抗体陽性率 (seropositive rate) 2009/2010 シーズン	≥70%	77.4% (80.6%)	91.8%	85.5%

接種1カ月後のHI抗体陽転率(4倍以上の上昇/≥40)

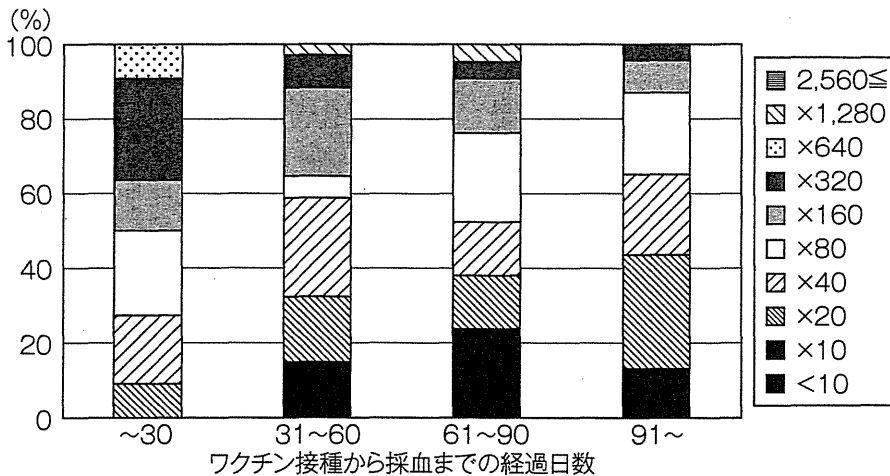


図2 AH1/カリフォルニアワクチン接種から採血までの経過日数とHI抗体価分布(接種前抗体価20倍以下で制限)

後、出産までの経過日数別に抗体保有状況をAH1/カリフォルニア株で示した(図2)。接種前HI抗体価が20倍以下であった100例について示したが、HI抗体価40倍以上の割合は、30日以内90.9%、31~60日67.6%、61~90日61.9%、91日以降56.5%であり、徐々に抗体価は減衰していた。2009/2010シーズンの新型ワクチン接種後の抗体価の減衰は181日以降追跡可能であった30例では40倍以上の割合は36.7%であった¹²⁾。

3. 安全性

2010/2011シーズンワクチン接種後の健康状況調査表が回収できたのは116枚(回収率96.7%)であった(図3)。

a. 接種時の全身反応

発熱の報告は0であり、体調変化を訴えたのは14.7%(全身倦怠感12.9%、頭痛3.4%、鼻汁8.6%)であったが、受診が必要なほどの重篤なものはない。発疹、蕁麻疹などの過敏症を示すものもなかった。

b. 接種時の局所反応

局所反応の訴えは66.4%あり、発赤19.8%、腫脹18.1%、疼痛58.6%、熱感4.3%、痒み19.8%であった。

c. 出生児の状況

流産の症例はなく、低出生体重児は4例(1,834g:接種時23週、2,268g:接種時35週、2,434g:接種時24週、2,440g:接種時36週)であった。奇形に関しては、第一三半期接種児

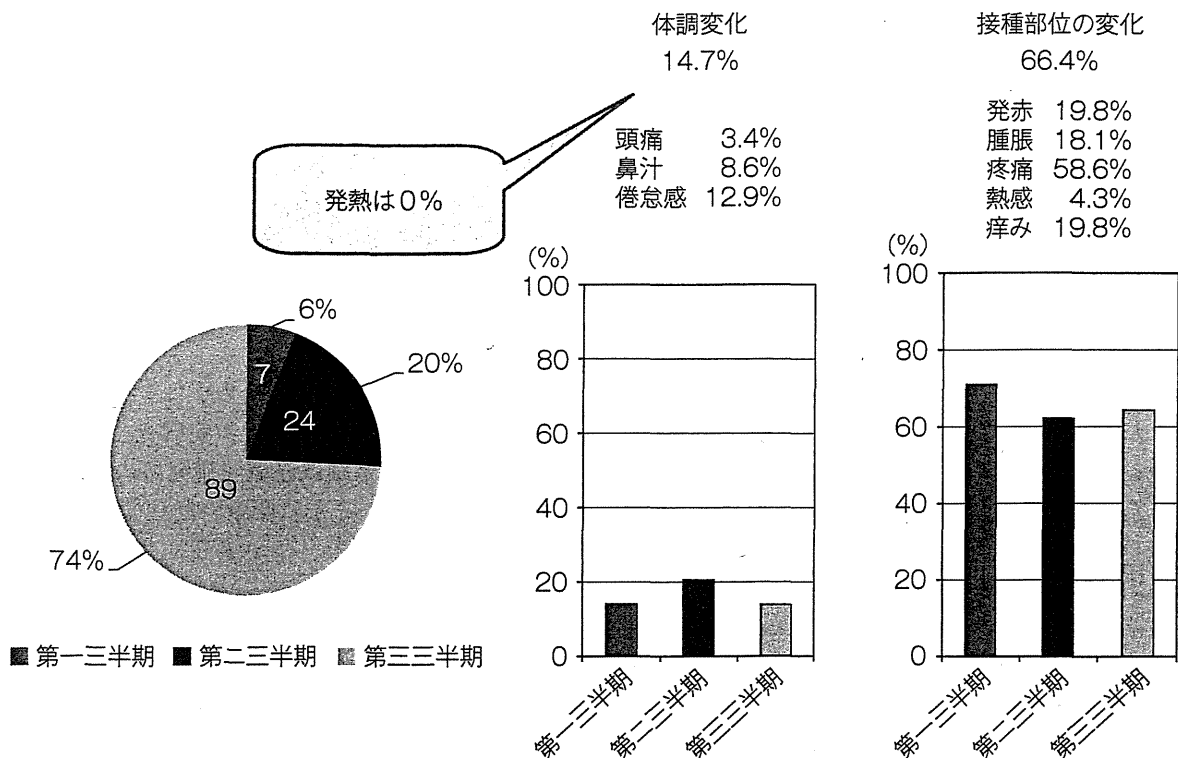


図3 ワクチン接種後の全身反応と局所反応
調査票回収 116 枚 (回収率 96.7%)

表4 母体血から臍帯血への移行抗体の比較

ワクチン株	母胎血抗体価と臍帯血抗体価の差 (母胎血抗体価-臍帯血抗体価)										総計
	-4管以上	-3管	-2管	-1管	変化なし	+1管	+2管	+3管	+4管以上	不明	
AH1/カリフォルニア (%)	(0.0)	(1.1)	(5.7)	(31.8)	(30.7)	(15.9)	(5.7)	(3.4)	(5.7)	1	89
		(6.8)			(78.4)			(14.8)			
AH3/ビクトリア (%)	(0.0)	(0.0)	(1.9)	(18.5)	(50.9)	(17.6)	(5.6)	(0.9)	(4.6)	1	109
		(1.9)			(87.0)			(11.1)			
B/ブリスベン (%)	(0.0)	(0.0)	(4.1)	(41.2)	(36.1)	(12.4)	(4.1)	(2.1)	(0.0)		97
		(4.1)			(89.7)			(6.2)			

* : 抗体価×40 以上の母胎血に制限

にはなく、第二三半期接種児2例(粘膜下口蓋裂1例, 先天性小腸狭窄症1例), 第三三半期接種児6例(ASD3例, VSD1例, 先天性難聴1例, 先天性内反足1例)であった。妊娠初期の接種例には奇形症例はなく、過去の報告同様、

児への影響は認められなかった¹³⁾。

Ⅳ 児へのインフルエンザ抗体の移行

臍帯血と母体血のペア抗体検査ができた症例

は119例である。母体血が40倍以上の症例について臍帯血への移行を検討した結果、AH1/カリフォルニア78.4%、AH3/ビクトリア87.0%、B/ブリスベン89.7%と、同レベルであった(スピアマン順位相関係数AH1:0.684、AH3:0.707、B:0.733)(表4)。妊娠中のワクチン接種により母体のみならず胎児にも免疫を獲得させ、出生した児の高いHI抗体価につながる結果が認められた。出生後の移行抗体は、生後5~7カ月には明らかな低下がみられ減衰していた¹⁴⁾。

V 乳児のインフルエンザ予防効果

妊娠中にインフルエンザワクチンの接種を受けた母親から生まれた乳児は、生後6カ月にインフルエンザに感染する可能性が非接種の母親から生まれた児に比べ41%低く、入院リスクも39%低いとの報告がある⁵⁾。妊婦へのインフルエンザワクチン接種は、重症のインフルエンザ発症リスクが高い生後6カ月未満の乳児をインフルエンザから防護する追加的便益があると報告されている。

おわりに

インフルエンザワクチンは、病原体を無毒化した不活化ワクチンであり、胎児に影響はなく、妊娠期間を通じて接種可能である。ワクチンの接種によって妊婦に副反応が強く出たり、流産、早産傾向が強くなることもなく、胎児の奇形などの先天異常を起こしやすくするという報告もない¹²⁾。接種後の抗体価の上昇は良好であるが、抗体価の持続期間は健常成人と同様に約6カ月であり、接種後の抗体価の減衰も明らかであるため、妊婦は毎シーズンインフルエンザワクチン接種を受けることが望まれる。2011/2012シーズンから小児のインフルエンザワクチン接種量の変更となり、WHO推奨の接種量になったが、生後6カ月未満の乳児はワクチン

接種の適応でなく、有効な予防手段がない。妊娠中のワクチン接種は、妊婦のインフルエンザ罹患時の重症化を予防するだけでなく、乳児期早期のインフルエンザ重症化予防にも関与すると推察される。妊婦のワクチン接種率が高まることにより、6カ月未満乳児のインフルエンザ罹患の減少が期待される。

本稿の主たる研究は白子クリニックの平田 浩氏、菅谷亜弓氏、(財)阪大微生物病研究会の前田一洋氏、奥野良信氏、三重県保健環境研究所の高橋裕明氏の協力により行った。ここに深謝いたします。

文献

- 1) CDC : Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. MMWR 2009 ; 58 (RR-8) : 1-52
- 2) Munoz FM et al : Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1098-1106
- 3) Reuman PD, Ayoub EM, Small PA : Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children : a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. Pediatr Infect Dis J 1987 ; 6 : 398-403
- 4) 厚生労働省 : 新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチンの接種に関する事業実施要綱. 厚生労働省発健 2009 : 1013-3
- 5) Zaman K et al : Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. N Engl J Med 2008 ; 359 : 1555-1564
- 6) http://www.who.int/immunization/sage/SAGE_TORs_Full_2111_08.pdf
- 7) 中井章人ほか : わが国の妊産婦のインフルエンザH1N12009感染状況とその対策に関する調査. 日本産科婦人科学会雑誌 2011 ; 63 : 615
- 8) Harper SA et al : Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza : supplemental recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2003 ; 52 : 1-8
- 9) ACOG Committee on Obstetric Practice : ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. Obstet Gynecol 2004 ; 104 : 1125-1126
- 10) Smith NM et al : Prevention and control of influenza : recommendation of the Advisory

- Committee on Immunization Practices (ACIP),
MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-42
- 11) 庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチン H5N1 の
開発と今後. インフルエンザ 2010; 11: 63-68
- 12) 二井 栄ほか：妊婦に対する新型 (H1N1) インフ
ルエンザワクチン接種による HI 抗体の獲得およ
び持続状況と安全性の検討. 日本産科婦人科学会
雑誌 2011; 63: 614
- 13) 山口晃史ほか：妊娠中のインフルエンザワクチン
接種の安全性. 感染症学雑誌 2010; 84: 449-453
- 14) 二井立恵ほか：ワクチン歴による妊婦のインフ
ルエンザ赤血球凝集抑制抗体の保有状況と児への移
行抗体に関する検討. 小児科臨床 2010; 63: 2329-
2336

-- お知らせ --

第 107 回 日本小児精神神経学会

会 期：平成 24 年 6 月 16 日 (土), 17 日 (日)

会 長：中田洋二郎 (立正大学心理学部)

会 場：立正大学大崎キャンパス；石橋湛山記念講堂

テ ー マ：子どもと家族の発達支援

主な内容：特別講演「手立てとしての行動療法」山上 敏子 (早良病院)

教育講演「子どもの心の臨床, 過去, 現在, そしてこれから」齊藤万比古 (国立国際医療研
究センター国府台病院)

教育セミナー「震災における PTSD と心のケア」金 吉晴 (国立精神・神経医療研究セン
ター精神保健研究所)

シンポジウム「発達障害とベアレント・トレーニング」

問合せ先：第 107 回日本小児精神神経学会事務局

事務局長 沼 初枝

立正大学心理学部

〒141-8602 東京都品川区大崎 4-2-16

電話/Fax 03-5487-3290 E-mail: jsppn107@gmail.com

日本小児精神神経学会ホームページ: <http://www.jsppn.jp/>



Rapid Communication

Detection of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus RNA by real-time reverse transcription polymerase chain reaction

Masahiro Ito,¹ Souichi Nukuzuma,² Mariko Sugie,¹ Masazumi Yoshioka,¹ Mayumi Kon-no,¹ Hiroshi Yasutake,¹ Yasuhiro Umegaki,¹ Yasuhiro Ishikawa,¹ Takuya Yano³ and Toshiaki Ihara⁴

¹Kyoto City Institute of Health and Environmental Science, Kyoto, ²Kobe Institute of Health, Kobe, ³Mie Prefecture Health and Environmental Research Institute, Yokkaichi and ⁴Mie National Hospital, Tsu, Japan

Key words influenza A(H1N1), pandemics, real-time, reverse transcription polymerase chain reaction.

The pandemic influenza A(H1N1) 2009 (A(H1N1)pdm09) virus emerged in Mexico in April 2009 and spread rapidly worldwide.¹ The virus caused severe illness, including pneumonia, which led to hospitalization.^{2,3} The high-risk groups for A(H1N1)pdm09 include pregnant women, children <5 years old, elderly people, and people with chronic diseases, such as bronchial asthma and diabetes.^{3,4} The virus isolation method is widely used but it occasionally takes several days to identify typical cytopathic effects. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) is the method of choice for laboratory confirmation of A(H1N1)pdm09. The advantage of real-time RT-PCR is that it allows quantitative assessment of the number of virus gene copies in clinical samples. In the present study, we developed a real-time RT-PCR assay for detecting A(H1N1)pdm09 virus RNA in clinical samples.

Methods

Patients and specimen collection

From August to December 2009, specimens were collected from patients with influenza-like illness at hospitals in Kyoto City for laboratory confirmation. Informed consent was obtained from all patients or their guardians. Sixty-eight nasal swabs were collected from hospitalized patients at 12–48 h after onset of fever, before administration of antiviral drugs. These patients required hospitalization because of their clinical symptoms, such as fever, cough and dyspnea, and all recovered within 7 days. The nasal swab specimens were suspended in 2 mL Eagle's Minimal Essential Medium (EMEM) supplemented with 10% of bovine plasma albumin (BPA). Sixteen nasal swabs for the rapid influenza diagnostic test (RIDT) were collected from outpatients and suspended in 320 µL diluent supplied with a commercially available RIDT (ESPLINE Influenza A & B-N, FUJIREBIO, Tokyo, Japan). The RIDT was performed according to the manufacturer's instructions. Two drops of each RIDT diluent suspension

were dripped into the sampling area of the RIDT device. A reaction was confirmed by the appearance of blue lines, including reference and influenza A or B lines, in the sampling area after 15 min. When a blue reference line and a blue line at either of the A or B positions was observed, the sample was judged positive for influenza A or B. The remainder of 16 influenza-A-positive RIDT diluents was used for real-time RT-PCR. The median age of the hospitalized patients and outpatients was 7.5 years (range: 3 months–75 years). Two patients were admitted to intensive care units and required mechanical ventilation due to respiratory failure. Two hundred microliters of bronchial aspirate specimens was collected on day 18 after fever onset from a 59-year-old patient and on days 3, 5 and 11 after fever onset from a 61-year-old patient. Nasal swab specimens were not collected from these patients. Bronchial aspirate specimens were suspended in 2 mL EMEM supplemented with 10% BPA. The nasal swabs, diluent suspensions for RIDT and bronchial aspirates were kept at 4–8°C at the hospitals at which they were collected, and transported to the Kyoto City Institute of Health and Environmental Science in a transport box at 4–8°C within 24 h of sample collection. Three types of specimens, nasal swabs, bronchial aspirates and diluent suspensions for the RIDT were used for RNA extraction. Thirty-eight nasal swabs suspended in EMEM were used for virus isolation. The samples were kept at 4–8°C until RNA extraction and inoculation for virus isolation.

Virus isolation

Madin-Darby canine kidney (MDCK) cells were inoculated with 100 µL EMEM and incubated in 24-well plates at 33.5°C. When cytopathic effects were observed, the supernatants were harvested, and the virus subtypes were identified using a hemagglutination inhibition test.

Real-time RT-PCR

RNA was extracted from 140 µL of each sample with the QIAamp Viral RNA kit (Qiagen, Tokyo, Japan). RNA was suspended in 60 µL AVE buffer and stored at –80°C. Real-time RT-PCR for detection of A(H1N1)pdm09 virus RNA was performed as described previously.⁵ The following primers and TaqMan probe for the hemagglutinin (H) gene of

Correspondence: Masahiro Ito, MD, Kyoto City Institute of Health and Environment Science, 1-2 Higashi Takada-cho, Mibu, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8845, Japan. E-mail: itbba706@city.kyoto.jp

Received 6 April 2011; revised 4 June 2012; accepted 8 August 2012.

A(H1N1)pdm09 virus were used: forward, AGCAATTGAG CTCAGTGTCACTCA (H gene position 359–381) and reverse, TGGGCCATGAACTTGTCTTG (H gene position 424–405) and probe FAM-AAAGGTTTGAGATATCC-BHQ1(H gene position 386–403). RT-PCR was performed with QuantiTect Probe RT-PCR Kit (Qiagen) in a total volume of 25 μ L. This included 12.5 μ L 2 \times master mix, 2.0 μ L 10 μ M primers, 0.5 μ L 10 μ M probe, 0.25 μ L QuantiTect RT-Mix, 0.1 μ L RNase inhibitor (20 U/ μ L), 5 μ L RNA template, and 2.65 μ L RNAase-free water. Reverse transcription and amplification were performed at 50°C for 30 min, followed by 45 cycles of 94°C for 15 s and 54°C for 75 s using an ABI prism 7500 (Applied Biosystems [ABI], Tokyo, Japan). The threshold cycle (Ct) is the cycle in which the fluorescence intensity of a sample reaches the fluorescent-intensity threshold. The Ct value for each sample was determined using ABI 7500 v2.0.3 software, and a standard curve was then computed from the Ct values of the diluted standards. The absolute quantities of the unknown samples were then extrapolated based on their Ct values.

Synthetic RNA preparation

The H gene of a clinical isolate of A(H1N1)pdm09 virus (A/Kyoto/01/2009 [H1N1], DNA Data bank of Japan [DDBJ], accession number, AB675659) was amplified using primers based on flanking regions of the primer sets used for real-time RT-PCR (forward, AGAAAAGAATGTAACAGTAACACACT CTGT, and reverse, AATGTAGGATTTGCTGAGCTTTGG). DNA fragments were used to produce synthetic RNA transcripts for internal standards in real-time RT-PCR. The PCR products (H gene position 111–549, 439 bp) were cloned into the pCR2.1 vector using the TA cloning kit (Invitrogen, Tokyo, Japan). Sequencing confirmed that cloned DNA was identical to the H gene of A(H1N1)pdm09. Plasmid DNA was cleaved by *Xba*I and *Hind*III and subcloned into pGEM-3Zf(+). The pGEM-3Zf(+) vector contains T7 RNA polymerase promoters flanking a cloning region, including restriction sites for *Xba*I and *Hind*III. The cleaved DNA (H gene position 148–481) was inserted into the cloning region downstream of a T7 promoter from the 5' to 3' direction. The linear DNA templates were transcribed into RNA transcripts using the T7 RiboMax Express Large Scale RNA Production System (Promega, Tokyo, Japan). T7 RNA polymerase synthesized single-strand RNA from the template downstream of the promoter. The DNA template was removed with DNase following the transcription reaction. Concentration of synthetic RNA stock was determined by spectrophotometry at 260 nm. The final RNA copy number per 1 μ L of the synthetic RNA stock was determined from the concentration of RNA and molecular weight. Ten serial dilutions of synthetic RNA containing 10–10⁷ copies/ μ L were used as standard RNA for real-time RT-PCR.

Results

The copy number of synthetic A(H1N1)pdm09 virus RNA was 15.5 log₁₀ RNA copies/ μ L. Serial 10-fold diluted synthetic RNA was subjected to real-time RT-PCR (Fig. 1). The detection limit was 10 copies of standard RNA per reaction tube. The concentra-

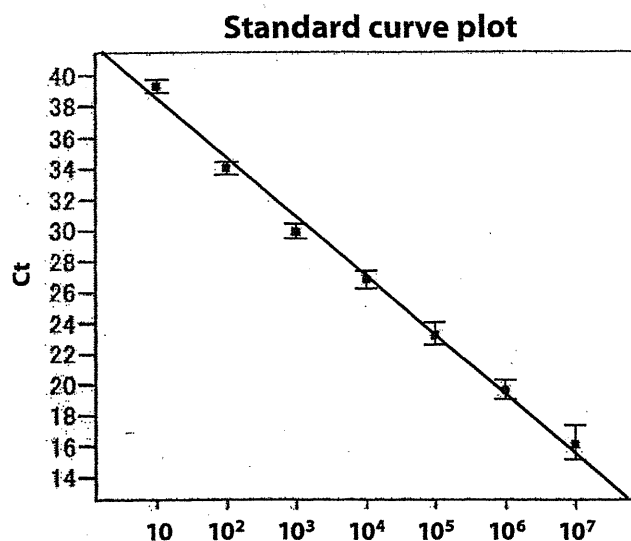


Fig. 1 Standard curve generated by real-time reverse transcription polymerase chain reaction. Standard pandemic influenza A(H1N1)2009 virus RNA was serially diluted from 10⁷ to 10¹ copies/ μ L and amplified. Ct values were plotted against copy number. Quantity, copy number of influenza A(H1N1)2009 virus per reaction tube. Data indicate the mean \pm SD Ct value from four experiments.

tion of standard RNA was strongly correlated with the Ct of 1–7 copies log₁₀ RNA/ μ L. The standard curve had a slope of -3.632 ± 0.12 and a very high correlation coefficient (0.99 ± 0.01). Clinical samples from patients were tested using real-time RT-PCR. Data are shown as the copy number of virus RNA per 1 mL of EMEM or RIDT diluent. A(H1N1)pdm09 virus RNA was detected in 61 of 68 nasal swabs suspended in EMEM, all 16 RIDT diluent suspensions, and all four bronchial aspirates. These real-time RT-PCR-positive patients were considered to be laboratory-confirmed cases. The copy number of A(H1N1)pdm09 virus RNA in the clinical samples from the laboratory-confirmed cases is shown in Table 1. Thirty-four real-time RT-PCR-positive and four negative samples were subjected to virus isolation.

Table 1 Copy number of pandemic influenza A(H1N1)2009 virus RNA in clinical samples

Samples	n	Copy number (Log ₁₀ RNA copies/ml) [§]	
		Mean	Range
Nasal swabs (in 2 mL of EMEM) [†]	61	5.8	4.2–9.1
Nasal swabs (in RIDT diluent) [‡]	16	8.1	5.9–9.9
Bronchial aspirates (in 2 mL of EMEM) [†]	4	4.6	4.2–5.0

[†]Nasal swabs and bronchial aspirates were suspended in 2 mL EMEM. [‡]Nasal swabs were suspended in 320 μ L diluent supplied with a commercially available RIDT. [§]Data indicate the copy number of virus RNA per 1 mL EMEM or RIDT diluent. EMEM, Eagle's Minimal Essential Medium; RIDT, rapid influenza diagnostic test.

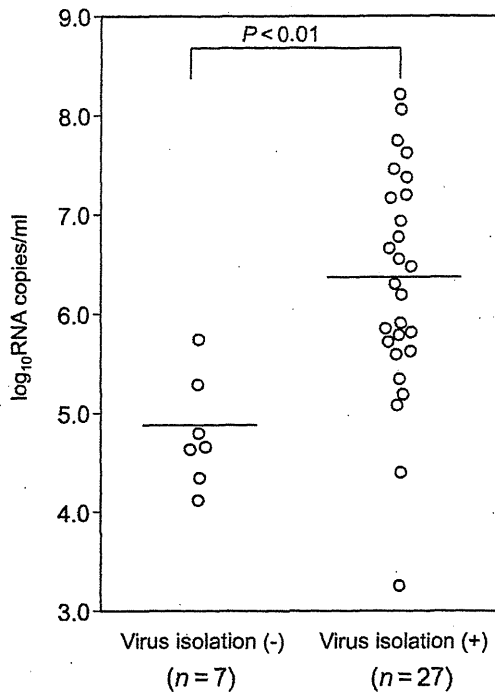


Fig. 2 Comparison of copy number of pandemic influenza A(H1N1)2009 virus RNA between virus-isolation-positive and -negative samples. Data indicate the copy number of virus RNA per 1 mL Eagle's Minimal Essential Medium. $P < 0.01$ (Mann-Whitney U -test).

A(H1N1)pdm09 virus was not isolated from four real-time RT-PCR-negative samples. Of 34 real-time RT-PCR-positive samples, the copy number of A(H1N1)pdm09 in virus-isolation-positive and -negative samples is shown in Figure 2. A(H1N1)pdm09 virus was isolated from 27 samples. The mean copy number of A(H1N1)pdm09 virus RNA in virus-isolation-positive and -negative samples was 6.3 and 4.8, respectively. The mean copy number of A(H1N1)pdm09 virus RNA in virus-isolation-positive samples was significantly higher than that of -negative samples ($P < 0.01$, Mann-Whitney U -test).

Discussion

We developed real-time RT-PCR for detecting A(H1N1)pdm09 virus RNA and found that the detection limit was 10 copies per reaction tube using synthetic standard RNA. The primers for real-time RT-PCR were designed for amplification of the negative strand of influenza virus RNA. The synthetic standard RNA was successfully amplified using one-step RT-PCR kit, suggesting that negative-strand RNA was synthesized. We demonstrated the copy number of A(H1N1)pdm09 virus RNA in clinical samples, including nasal swabs and bronchial aspirates suspended in EMEM from hospitalized patients, and nasal swabs suspended in RIDT diluent from outpatients. The nasal swabs and bronchial aspirates were suspended in different volumes of EMEM or RIDT diluent. The sampling procedure, such as the swabbing site in the nasal cavity, the swabbing time and the

strength of swabbing, might have varied between the physicians performing the procedure, which might have affected the viral load attached to the swab. Therefore, it is difficult to assess the correlation between viral load and clinical severity.

Studies on the changes in viral load of patients with A(H1N1)pdm09 using real-time RT-PCR have been reported.^{6,7} Clearance of A(H1N1)pdm09 viral load is slow in patients with acute respiratory distress syndrome.⁸ However, the sampling procedures were not reported in these studies. A more prolonged period of viral shedding was observed in immunosuppressed patients, such as those undergoing hematopoietic stem cell transplantation.⁹ Monitoring viral load throughout the clinical course is considered useful for predicting disease severity and evaluating effectiveness of antiviral therapy. To compare the viral load of patients using real-time RT-PCR assay, it is important that technical variations in sampling are minimized as much as possible.

It has been reported that real-time RT-PCR is a highly sensitive procedure for detecting A(H1N1)pdm09 when compared with conventional virus isolation methods.⁹ Influenza virus RNA is detected from virus-isolation-negative samples by real-time RT-PCR.¹⁰ As shown in the present study, the mean copy number of A(H1N1)pdm09 virus RNA in virus-isolation-positive samples was significantly higher than that of negative samples. We detected A(H1N1)pdm09 virus RNA in seven virus-isolation-negative samples. These samples were kept at 4–8°C until inoculation, however, samples might have lost their infectivity during the transportation or test procedures. These results suggest that the presence of infectious virus in the clinical samples is an important factor for virus isolation.

The present study shows that real-time RT-PCR can detect A(H1N1)pdm09 virus RNA from clinical samples containing viable and nonviable virus.

References

- 1 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009; **360**: 2605–15.
- 2 Kumer A, Zarychanski R, Pinto R *et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; **302**: 1872–9.
- 3 Jain S, Kamimoto L, Bramley AM *et al.* Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.* 2009; **361**: 1935–44.
- 4 Louie JK, Acosta M, Winter K *et al.* Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009; **302**: 1896–902.
- 5 Pabbaraju K, Wong S, Wong A *et al.* Design and validation of real-time reverse transcription-PCR assays for detection of pandemic (H1N1) 2009 virus. *J. Clin. Microbiol.* 2009; **47**: 3454–60.
- 6 Li IW, Hung IF, To KK *et al.* The natural viral load profile of patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) and the effect of oseltamivir treatment. *Chest* 2010; **137**: 759–68.
- 7 To KKW, Hung IFN, Li ISW *et al.* Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 2010; **50**: 850–9.
- 8 Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; **39**: 1300–6.

- 9 López Roa P, Catalán P, Giannella M, Garcia de Viedma D, Sandonis V, Bouza E. Comparison of real-time RT-PCR, shell vial culture, and conventional cell culture for the detection of the pandemic influenza A (H1N1) in hospitalized patients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; **69**: 428–31.
- 10 Gharabaghi F, Tellier R, Chenung R *et al.* Comparison of a commercial quantitative real-time RT-PCR kit with direct immunofluorescence assay (DFA) and cell culture for detection of influenza A and B in children. *J. Clin. Virol.* 2008; **42**: 190–3.

小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による 効果と安全性の検討

¹⁾ 三重県保健環境研究所, ²⁾ 独立行政法人国立病院機構三重病院, ³⁾ まつだ小児科クリニック,
⁴⁾ アクエア・メディカル・ステーション, ⁵⁾ 白子クリニック, ⁶⁾ すずかこどもクリニック,
⁷⁾ 落合小児科医院, ⁸⁾ さかとく小児科, ⁹⁾ かとう小児科, ¹⁰⁾ 一般財団法人阪大微生物病研究会

高橋 裕明 ¹⁾	矢野 拓弥 ¹⁾	福田 美和 ¹⁾	山内 昭則 ¹⁾
大熊 和行 ¹⁾	庵原 俊昭 ²⁾	中野 貴司 ²⁾	松田 正 ³⁾
鳥越 貞義 ⁴⁾	二井 立恵 ⁵⁾	伊佐地真知子 ⁵⁾	渡辺 正博 ⁶⁾
落合 仁 ⁷⁾	酒徳 浩之 ⁸⁾	加藤 孝 ⁹⁾	前田 一洋 ¹⁰⁾
奥野 良信 ¹⁰⁾	神谷 齊 ²⁾		

小児におけるインフルエンザ HA ワクチン接種量変更による 効果と安全性の検討

¹⁾ 三重県保健環境研究所, ²⁾ 独立行政法人国立病院機構三重病院, ³⁾ まつだ小児科クリニック,
⁴⁾ アクエア・メディカル・ステーション, ⁵⁾ 白子クリニック, ⁶⁾ すずかこどもクリニック,
⁷⁾ 落合小児科医院, ⁸⁾ さかたく小児科, ⁹⁾ かとう小児科, ¹⁰⁾ 一般財団法人阪大微生物病研究会

高橋 裕明¹⁾ 矢野 拓弥¹⁾ 福田 美和¹⁾ 山内 昭則¹⁾
大熊 和行¹⁾ 庵原 俊昭²⁾ 中野 貴司²⁾ 松田 正³⁾
鳥越 貞義⁴⁾ 二井 立恵⁵⁾ 伊佐地真知子⁵⁾ 渡辺 正博⁶⁾
落合 仁⁷⁾ 酒徳 浩之⁸⁾ 加藤 孝⁹⁾ 前田 一洋¹⁰⁾
奥野 良信¹⁰⁾ 神谷 齊²⁾

(平成 24 年 3 月 8 日受付)

(平成 25 年 1 月 9 日受理)

Key words: influenza, vaccination, efficacy, safety

要 旨

小児におけるインフルエンザ HA ワクチンの年齢別 1 回接種量の規定を見直す基礎資料を得る目的で、WHO 推奨用量と同一の年齢別接種量に増量した場合の有効性、安全性を検討した。国内で承認されているワクチンとして阪大微生物病研究会製、対照群としてサノフィパスツール社製を用い、6 カ月～13 歳未満児を対象に 0.25mL 接種群と 0.5mL 接種群を設定し、罹患状況、副反応発現状況等を調査し、接種前、2 回接種後の HI 抗体価を測定した。また、HI 抗体価の結果を補完するため中和抗体価を測定した。その結果、A/H1N1 型の HI 抗体価は両接種群でビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向を示し、中和抗体価も同傾向を示した。A/H3N2 型の HI 抗体価はビケン製では全体に低値であったが、中和抗体価はビケン製、サノフィ製とも良好な上昇傾向を示した。B 型の HI 抗体価はビケン製、サノフィ製とも顕著な上昇傾向を示さなかったが、中和抗体価はともに良好な上昇傾向を示した。当該シーズンのインフルエンザ流行が A/H1N1 型のほぼ単独流行であったことから A/H1N1 型について発症に関する要因解析を行ったところ、発症リスクを下げる要因として接種後 HI 抗体価が 40 倍以上に上昇していることが有意となった。また、接種後 HI 抗体価 40 倍以上上昇群に対する同 20 倍以下群の発熱に関する相対危険が有意に高く、抗体価の高い群で発熱の程度が抑制される傾向がみられたことから、本研究の接種量で用いた両ワクチンとも発症予防効果を有すると認められ、さらに接種時に重篤な副反応の発現を認めず、同等の安全性を有すると考えられた。以上のことから、小児に対してインフルエンザ HA ワクチンを WHO 推奨用量で接種した際の有効性、安全性を確認することができた。

[感染症誌 87: 195～206, 2013]

序 文

わが国におけるインフルエンザ HA ワクチンの小児における接種量は、2011/12 シーズンから WHO 推奨用量 (6 カ月～3 歳未満: 0.25mL, 3 歳以上: 0.5 mL)¹⁾ に増量されたところであるが、それ以前は科学的根拠も不明確なまま、全粒子ワクチンの接種規定 (6

カ月～1 歳未満: 0.1mL, 1～6 歳未満: 0.2mL, 6～13 歳未満: 0.3mL, 13 歳以上: 0.5mL) が適用されていた。わが国のワクチンは小児に対して効果が低いとされていたが、欧米のワクチンは小児に対しても効果があるとされ、ワクチンの質および接種量の違いが原因と考えられていた²⁾。加えて、細分化された接種規定では新型インフルエンザのパンデミック発生時に混乱の元となることも危惧されていた。そこで、WHO 推

別刷請求先: (〒512-1211) 三重県四日市市桜町 3684-11
三重県保健環境研究所 高橋 裕明

平成 25 年 3 月 20 日

奨用量によるワクチンの有効性と安全性の評価を行うことを目的として、2007/08 シーズンに三重県内11カ所の調査対象施設の小児科を受診した6カ月～13歳未満の小児を対象に、欧米諸国と同じ接種量である0.25mL接種群、0.5mL接種群に分け、わが国の現行のインフルエンザHAワクチンとして一般財団法人阪大微生物病研究会製フルービックHA（以下；ビケン製）、対照群としてサノフィパスツール社製VAXIGRIP（以下；サノフィ製）のワクチンを用い、接種によるHI抗体価上昇と副反応発現の状況を比較し、ワクチン効果と安全性について検討した。HI抗体価の結果を補完するため、中和抗体価を測定した。また、サノフィ製ワクチンの日本人小児での有効性・安全性についても検討した。

対象と方法

1. 調査対象者

三重県内の小児科11カ所（1カ所：桑名市，四日市市，亀山市，松阪市，伊勢市，鳥羽市，名張市，2カ所：鈴鹿市，津市）を対象に、医療機関ごとに受診した小児の保護者のインフォームドコンセントを得た上で、6カ月～3歳未満児300人，3歳～13歳未満児300人を目標に協力者を募り，協力が得られた6カ月～3歳未満児253人，3歳～13歳未満児307人，合計560人を調査対象とした。

2. ワクチン接種

使用したワクチンは、ビケン製はA/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) 15.6 μ g, A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) 15.3 μ g, B/Malaysia/2506/2004 (B) 16.1 μ g, サノフィ製はA/Solomon Islands/3/2006 IVR-145 (H1N1), A/Wisconsin/67/2005 NYMC X-161B (H3N2), B/Malaysia/2506/2004 like strains (B) 各15 μ gを含む不活化スプリットワクチンであった。接種方法は、サノフィ製の添付文書に沿い、6カ月～3歳未満児に対しては0.25mL, 3歳～13歳未満児に対しては0.5mLを4週間隔で2回皮下注射した。なお、サノフィ製はわが国では承認されていないため研究者が個人輸入して使用した。

3. 調査情報

対象者の属性は、保護者記入用調査票により性、生年月日、体重、通園状況、家族状況、過去3シーズンの接種歴、前シーズン（2006/07シーズン）のインフルエンザ罹患歴を、医療機関記入用調査票により当該シーズン（2007/08シーズン）の接種年月日、採血年月日、基礎疾患、受診時のインフルエンザ迅速診断キット使用状況および臨床症状等の情報を得た。また、接種後の副反応（接種後48時間以内の全身副反応と局所副反応）および調査期間中（2007年12月17日～2008年3月30日）のインフルエンザ罹患状況は、調

査票返信葉書により情報を得た。

4. HI抗体測定

1) 採血時期

対象者（ビケン製接種群，サノフィ製接種群）の採血は、接種前と2回接種後（2回目接種から4週間後）に実施した。

2) HA抗原

ビケン製接種群には2007/08シーズンワクチン株（デンカ生研）を用い、サノフィ製接種群にはサノフィパスツール社から提供された2007/08シーズンWHO推奨ワクチン株を用いた。なお、HA抗原同士の凝集塊形成を除去する目的で超音波処理を行った後に使用した。

3) 赤血球凝集抑制（HI）抗体測定

RDE処理後、10倍から2倍段階希釈した血清25 μ LにHA抗原4HA単位/25 μ Lおよび0.5%ニワトリ赤血球50 μ Lを添加するWHO方式により行い、HIを示した血清の最大希釈倍数を抗体価とした。この測定は三重県保健環境研究所で実施した。

5. 中和抗体測定

マイクロ中和試験法に準じて実施した³⁾。RDE処理後、10倍から4倍段階希釈した血清30 μ Lに至適濃度に調製したウイルス（2007/08シーズンインフルエンザHAワクチン株）を等量添加し、96穴プレートにて37 $^{\circ}$ C、60分中和反応を行い、あらかじめ前日に96穴平底プレートに培養しておいたMDCK細胞に中和反応液30 μ Lを添加し、CO₂インキュベータ内で37 $^{\circ}$ C、16～24時間培養した。培養後、エタノールにて感染細胞を固定し、PAP染色を行い、染色された細胞（フォーカス）の数を顕微鏡下でカウントし、ウイルスコントロールの数の50%のフォーカス数を基準に中和抗体価を算出するPAP法にて測定した。この測定は阪大微生物病研究会で実施した。

6. 解析方法

1) インフルエンザ発症に関連する要因

インフルエンザ発症に関連する要因を検討するため、当該シーズンのインフルエンザ発症を目的変数に、ワクチン種別、性別、過去3年間の予防接種歴の有無、前シーズンA型インフルエンザ発症の有無、前シーズンB型インフルエンザ発症の有無、ワクチン接種量、アレルギー（喘息又はアトピー）の有無、通園状況、兄弟姉妹の有無、2回接種後HI抗体価について感染防御水準^{4)~5)}とされている40倍以上のHI抗体価の有無の12項目を説明変数として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。分析に際し、調査参加者560人から1回目と2回目の接種量が異なる7人、毎週の臨床症状情報に欠落のあった3人、2回目の接種時期が臨床症状調査を開始した2007年第51週以降

Table 1 Study subjects broken down by age and the vaccine administered

	age													total	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
male	12	68	53	25	36	31	23	18	15	7	11	4	5	1	309
female	14	61	45	19	29	13	21	8	11	14	9	5	2		251
BIKEN	13	65	49	24	37	23	24	13	12	7	10	6	2		285
Sanofi Pasteur	13	64	49	20	28	21	20	13	14	14	10	3	5	1	275
total	26	129	98	44	65	44	44	26	26	21	20	9	7	1	560

となった50人を除く500人のうち、前記12項目の情報に欠落がない480人を対象とした。また、接種前のA/H1N1型に対するHI抗体価が10倍以下の者を対象とした分析は、480人から接種前HI抗体価20倍以上の96人を除く384人を対象とした。

2) ワクチン接種前後のHI抗体価推移の解析

ワクチン種別、接種量別に接種前と2回接種後でのHI抗体価の推移をウイルス型ごとにまとめるとともに、欧州医薬品庁(EMEA)の基準⁹⁾に基づく幾何平均抗体価変化率(Geometric mean fold rise以下GMFR)、抗体陽転率(Seroconversion rate以下SCR)を求め、比較した。HI抗体価の結果を補完するため中和抗体価を測定し、GMFRおよびHI抗体価に対するSpearmanの順序相関係数を算出した。さらに、接種によるHI抗体上昇に影響する要因を検討するため、接種前HI抗体価が10倍以下の者を対象として、接種後にHI抗体価が40倍以上に上昇したことを目的変数に、ワクチン種別、接種量別、性別、過去3年間の接種歴の有無、前シーズンA型インフルエンザ発症の有無、前シーズンB型インフルエンザ発症の有無、アレルギー(喘息またはアトピー)の有無の7項目を説明変数として多重ロジスティックモデルによる解析を行った。分析に際しては、500人のうち前記7項目の情報に欠落がないことに加えて、接種前抗体価が10倍以下の者と、A/H1N1型については385人、A/H3N2型は287人、B型は482人を対象とした。

3) ワクチン接種後の副反応発現状況の解析

1回目接種後および2回目接種後の48時間以内の副反応について、全身副反応として37.5℃以上の発熱、発疹、局所副反応として接種部位の発赤、腫脹、硬結の発現率をワクチン種別、接種量別に比較した。

7. 倫理審査

本研究は、2007年10月16日に開催の国立病院機構三重病院倫理審査委員会において承認を得た(受付番号19-22、題名「小児におけるインフルエンザHAワクチンの接種量と効果に関する研究」)。

結 果

1. 調査対象者

県内のほぼ全域から、6カ月～3歳未満児253人、3歳～13歳未満児307人(13歳1人を含む)の合計560人の協力が得られ、性別内訳は男309人、女251人であった。年齢別内訳をTable 1に示した。

2. ワクチン接種状況

対象者には1回目と2回目の接種量が異なるものが含まれており、0.25mLを2回接種したものはビケン製126人、サノフィ製125人、0.50mLを2回接種したものはビケン製155人、サノフィ製147人、合計553人であった。なお、接種時期については、1回目は2007年第42週から第48週、2回目は2007年第46週から2008年第4週であり、2回目の接種が臨床症状の調査開始週(第51週)以降となったのは調査対象者560人中50人であった。

3. 調査対象者のインフルエンザ発症状況

三重県における感染症発生動向調査の結果、2007/08シーズンのインフルエンザの流行は、2008年第4週をピークとするA/H1N1型のほぼ単独流行であった。各調査対象機関でインフルエンザと診断された人数は調査対象者560人中47人(8.4%)で、診断週は2008年第4週から第6週に集中しており、感染症発生動向調査と同様の傾向であった。なお、罹患者47人の内訳は、ビケン製0.25mL接種者11人、同0.50mL接種者14人、サノフィ製0.25mL接種者8人、同0.50mL接種者14人であった。

4. 解析

1) インフルエンザ発症に関連する要因

2007/08シーズンのインフルエンザ発症に関連する要因について多重ロジスティックモデルによる解析を行ったところ、発症リスクを高める要因として有意となったのは「2回接種後のA/H1N1型に対するHI抗体価が20倍以下」(オッズ比4.10, $p=0.0004$)のみであった。なお、HI抗体保有に係る調査年の流行による影響を避けるため、解析に際しては2007年第51週の前までに2回接種が完了した者を解析対象とした(Table 2)。

Table 2 Factor analysis for influenza contraction by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RRs*2	p value	ORs*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	18	/	242	1		1		
	Sanofi Pasteur	19	/	238	1.07	0.958	1.02	(0.48-2.17)	0.951
(2) Sex	Male	18	/	268	1		1		
	Female	19	/	212	1.33	0.457	1.35	(0.67-2.71)	0.396
(3) Vaccination record for the past 3years	-	8	/	148	1		1		
	+	29	/	332	1.62	0.281	1.35	(0.48-3.78)	0.568
(4) Last winter type A patients	-	36	/	439	1		1		
	+	1	/	41	0.30	0.309	0.33	(0.04-2.60)	0.292
(5) Last winter type B patients	-	33	/	449	1		1		
	+	4	/	31	1.76	0.439	2.39	(0.70-8.22)	0.166
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	15	/	214	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	22	/	266	1.18	0.732	1.66	(0.57-4.84)	0.352
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	31	/	419	1		1		
	+	6	/	61	1.33	0.682	1.31	(0.49-3.48)	0.595
(8) Preschool	-	14	/	164	1		1		
	+	23	/	316	0.85	0.757	0.47	(0.17-1.33)	0.157
(9) Siblings	-	4	/	50	1		1		
	+	33	/	430	0.96	1.000	0.98	(0.30-3.15)	0.970
(10) HI Antibody titer after the vaccination A/H1N1	\geq 40-fold	17	/	354	1		1		
	\leq 20-fold	20	/	126	3.31	0.0001	4.10	(1.87-9.00)	0.0004***
(11) HI Antibody titer after the vaccination A/H3N2	\geq 40-fold	25	/	324	1		1		
	\leq 20-fold	12	/	156	1.00	1.000	0.65	(0.27-1.57)	0.338
(12) HI Antibody titer after the vaccination B	\geq 40-fold	6	/	106	1		1		
	\leq 20-fold	31	/	374	1.46	0.491	1.23	(0.46-3.29)	0.681

*1: Number of analysis subjects 480

*2: RR is risk ratio (Ratio of incidence)

*3: OR is adjusted odds ratio by multiple logistic model

Annotation *2 and *3 are the same in Table 3, 6, 7 and 8

***p<0.001

この結果から、さらに解析対象を接種前の HI 抗体価が 10 倍以下の者とし、説明変数のうち HI 抗体価は A/H1N1 型のみとして解析を行ったところ、発症リスクを高める要因として有意となったのは「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 20 倍以下 (オッズ比 3.12, $p=0.003$)」, 「前シーズン B 型インフルエンザ発症 (オッズ比 3.85, $p=0.043$)」であった (Table 3).

2) 抗体価

抗体価の解析は、2007/08 シーズンのインフルエンザ流行が A/H1N1 型のほぼ単独流行であったことから、この影響を避けるため、A/H1N1 型については 2007 年第 51 週の前に 2 回接種が完了した者を対象として行った。A/H1N1 型の HI 抗体価は 0.25mL 接種群、0.50mL 接種群でビケン製、サノフィ製ともに欧州医薬品庁 (EMA) の基準を満たす良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 6.8, SCR 60.7%, サノフィ製: GMFR 13.4, SCR 76.6%, 0.50mL 接種

群ビケン製: GMFR 7.0, SCR 68.6%, サノフィ製: GMFR 5.1, SCR 60.9%) を示し、中和抗体価も同様の傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 30.4, サノフィ製: GMFR 57.2, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 14.6, サノフィ製: GMFR 11.0) を示した。A/H3N2 型の HI 抗体価は 0.25mL 接種群、0.50mL 接種群とも、ビケン製に比べサノフィ製が良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 2.3, SCR 23.0%, サノフィ製: GMFR 8.4, SCR 73.9%, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 1.9, SCR 16.8%, サノフィ製: GMFR 2.4, SCR 31.3%) を示したが、中和抗体価はこれと異なり、ビケン製、サノフィ製とも良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 23.2, サノフィ製: GMFR 16.0, 0.50mL 接種群ビケン製: GMFR 2.7, サノフィ製: GMFR 1.9) を示した。B 型では、両接種群でビケン製、サノフィ製ともに顕著な上昇傾向は認められなかった (0.25mL 接種群ビケン製: GMFR 2.2, SCR 16.7%, サノフィ製: GMFR 2.0, SCR 10.4%, 0.50mL

Table 3 Factor analysis for influenza contraction of subjects with an antibody titer of 10-fold or less before vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence / Number of subjects*1		χ^2 test		Multiple logistic model			
				RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value	
(1) Vaccine	BIKEN	16	/	194	1		1		
	Sanofi Pasteur	19	/	190	1.21	0.675	1.37	(0.66-2.87)	0.399
(2) Sex	Male	17	/	211	1		1		
	Female	18	/	173	1.29	0.537	1.38	(0.67-2.85)	0.377
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	8	/	134	1		1		
	+	27	/	250	1.81	0.167	1.39	(0.49-3.94)	0.537
(4) Last winter type A patients	-	34	/	357	1		1		
	+	1	/	27	0.39	0.505	0.41	(0.05-3.37)	0.404
(5) Last winter type B patients	-	31	/	367	1		1		
	+	4	/	17	2.79	0.093	3.85	(1.04-14.24)	0.043*
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	15	/	203	1		1		
	0.50mL (\geq 3 years)	20	/	181	1.50	0.286	1.79	(0.61-5.27)	0.287
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	30	/	340	1		1		
	+	5	/	44	1.29	0.785	1.23	(0.42-3.61)	0.703
(8) Preschool	-	14	/	157	1		1		
	+	21	/	227	1.04	0.945	0.51	(0.18-1.43)	0.201
(9) Siblings	-	4	/	44	1		1		
	+	31	/	340	1.00	1.000	0.89	(0.27-2.92)	0.846
(10) HI Antibody titer after the vaccination A/H1N1	\geq 40-fold	15	/	259	1		1		
	\leq 20-fold	20	/	125	2.76	0.002	3.12	(1.46-6.69)	0.003**

*1: Number of analysis subjects 384

*p<0.05

**p<0.01

接種群ビケン製：GMFR 2.0, SCR 17.4%, サノフィ製：GMFR 1.8, SCR 12.4%) が、中和抗体価は、A/H1N1 型、A/H3N2 型に比較するとやや低いものの、ともに良好な上昇傾向 (0.25mL 接種群ビケン製：GMFR 14.4, サノフィ製：GMFR 11.4, 0.50mL 接種群ビケン製：GMFR 4.3, サノフィ製：GMFR 4.3) を示した (Table 4, 5)。なお、HI 抗体価と中和抗体価は良好な相関 (Spearman の順序相関係数：0.711~0.915) を示した (Table 4)。

次に、2 回接種後に HI 抗体価が 40 倍以上に上昇したことと関連する要因について多重ロジスティックモデルにより解析した。A/H1N1 型では、抗体上昇にプラスに影響する要因として有意となったのは「サノフィ製ワクチンを接種したこと (オッズ比 1.72, p=0.019)」、「前シーズン A 型インフルエンザ発症 (オッズ比 2.93, p=0.044)」、「接種量 0.50mL (オッズ比 2.12, p=0.007)」であり、抗体上昇にマイナスに影響する要因として有意となったのは「過去 3 年間にワクチン接種歴があること (オッズ比 0.25, p=0.000)」、「アレルギーがあること (オッズ比 0.44, p=0.016)」であった (Table 6)。A/H3N2 型では、抗体上昇にプラスに影響する因子として「サノフィ製ワクチンを接種すること (オッズ比 10.07, p=0.000)」のみで有意と

なった (Table 7)。B 型では、抗体上昇にプラスに影響する要因として「前シーズン B 型インフルエンザ発症 (オッズ比 3.75, p=0.006)」のみで有意となった (Table 8)。

さらに、多重ロジスティックモデルによる分析の結果、発症リスクを下げる要因として「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 40 倍以上」が有意となったことから、2007 年第 50 週以前に 2 回のワクチン接種が完了している 500 人について、A/H1N1 型に対する 2 回接種後の HI 抗体価レベル別、発症時の最高発熱レベル別発熱者数、発熱率をまとめた (Table 9)。「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 40 倍以上」を指標に 38.5°C 以上の発熱に対する相対危険 (RR) を算出したところ、40 倍以上群に対する 20 倍以下群の RR は 2.9 (p=0.0010) と有意に高く、「2 回接種後の A/H1N1 型に対する HI 抗体価が 80 倍以上」を指標とすると、その傾向はより強くなった (RR = 3.5, p=0.0007)。

3) ワクチン接種後の副反応発現状況

1 回目接種後および 2 回目接種後の副反応について、ワクチン種別、接種量別の 37.5°C 以上の発熱、発疹、発赤、腫脹、硬結、疼痛の発現数および発現率 (%) を取りまとめたところ、重篤な副反応は 1 回目、2 回

Table 4 Change of geometric mean in the antibody titer

Dose	Method	Vaccine	A/H1N1 mean antibody titer						A/H3N2 mean antibody titer						B mean antibody titer					
			Sub- jects* ¹	Before vacci- nation	R* ²	After the second vaccination	R	GMFR* ³	Sub- jects	Before vacci- nation	R	After the second vaccination	R	GMFR	Sub- jects	Before vacci- nation	R	After the second vaccination	R	GMFR
0.25mL (<3 years)	HI test	BIKEN	107	6.0	0.711	40.8	0.830	6.8	126	7.6	0.836	17.1	0.817	2.3	126	5.1	0.734	11.4	0.842	2.2
		Sanofi Pasteur	111	6.1	0.722	82.0	0.868	13.4	125	11.1	0.915	93.4	0.814	8.4	125	5.2	0.730	10.2	0.835	2.0
	NT test	BIKEN	106	7.3	0.711	221.9	0.830	30.4	125	40.9	0.836	948.8	0.817	23.2	125	7.5	0.734	107.9	0.842	14.4
		Sanofi Pasteur	111	8.4	0.722	480.2	0.868	57.2	125	63.4	0.915	1,014.1	0.814	16.0	125	8.1	0.730	92.4	0.835	11.4
0.50mL (≥3 years)	HI test	BIKEN	140	11.4		79.6		7.0	155	19.4		36.4		1.9	155	7.7		15.4		2.0
		Sanofi Pasteur	135	13.3		68.2		5.1	144	75.5		177.9		2.4	144	8.0		14.6		1.8
	NT test	BIKEN	138	26.5		387.3		14.6	153	1,388.8		3,762.5		2.7	153	44.4		190.9		4.3
		Sanofi Pasteur	136	46.6		511.4		11.0	144	2,609.8		4,926.6		1.9	144	45.1		194.0		4.3
0.25mL (2 years)	HI test	BIKEN	45	6.7		43.9		6.6	48	8.3		22.8		2.7	48	5.1		14.6		2.9
		Sanofi Pasteur	44	6.9		55.7		8.1	49	18.4		85.9		4.7	49	5.4		11.4		2.1
	NT test	BIKEN	45	10.8		235.2		21.8	48	127.0		1,890.3		14.9	48	10.9		164.7		15.1
		Sanofi Pasteur	44	12.1		357.3		29.5	49	224.7		1,582.6		7.0	49	12.0		125.8		10.5
0.50mL (3 years)	HI test	BIKEN	20	6.8		49.2		7.2	23	13.5		26.2		1.9	23	5.5		11.6		2.1
		Sanofi Pasteur	20	6.8		42.9		6.3	20	26.4		117.1		4.4	20	5.2		10.0		1.9
	NT test	BIKEN	20	13.2		251.1		19.0	23	584.7		2,638.3		4.5	23	13.9		122.0		8.8
		Sanofi Pasteur	20	11.5		278.6		24.2	20	485.0		3,151.7		6.5	20	10.0		121.3		12.1

*¹: Analysis of A/H1N1 mean antibody titer was performed in the subjects who received the second vaccination before 50th week in 2007 (non-epidemic periods of A/H1N1 subtype virus)

*²: Spearman rank correlation coefficient between HI antibody titer and NT antibody titer (0.25mL + 0.50mL)

*³: Geometric mean fold rise

Table 5 Seroconversion rate of the HI antibody titer

Dose	Vaccine	A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination					A/H3N2 HI antibody titer after the second vaccination					B HI antibody titer after the second vaccination				
		Sub- jects*1	NSC*2	SCR (%)*3	RR*4	p value	Sub- jects	NSC	SCR (%)	RR	p value	Sub- jects	NSC	SCR (%)	RR	p value
0.25mL (<3 years)	BIKEN	107	65	(60.7)	1		126	29	(23.0)	1		126	21	(16.7)	1	
	Sanofi Pasteur	111	85	(76.6)	1.26	0.012	119	88	(73.9)	3.21	0.000	125	13	(10.4)	0.62	0.147
0.50mL (≥3 years)	BIKEN	137	94	(68.6)	1		155	26	(16.8)	1		155	27	(17.4)	1	
	Sanofi Pasteur	133	81	(60.9)	0.89	0.185	128	40	(31.3)	1.86	0.004	145	18	(12.4)	0.71	0.225
0.25mL (2 years)	BIKEN	45	26	(57.8)	1		48	14	(29.2)	1		48	12	(25.0)	1	
	Sanofi Pasteur	44	27	(61.4)	1.06	0.730	46	26	(56.5)	1.94	0.007	49	6	(12.2)	0.49	0.106
0.50mL (3 years)	BIKEN	20	13	(65.0)	1		23	6	(26.1)	1		23	5	(21.7)	1	
	Sanofi Pasteur	20	13	(65.0)	1.00	1.000	17	11	(64.7)	2.48	0.015	20	3	(15.0)	0.69	0.571

*1: Analysis of A/H1N1 mean HI antibody titer was performed in the subjects who received the second vaccination before 50th week in 2007 (non-epidemic periods of A/H1N1 subtype virus)

*2: Number of seroconversions or significant increase (Standards by The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

*3: Seroconversion rate

*4: Relative risk of "Sanofi Pasteur SCR" was set to 1 if the "BIKEN SCR"

Table 6 Factor analysis for acquisition of an A/H1N1 HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis (χ^2 test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	χ^2 test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	122	/	195	1		1		
	Sanofi Pasteur	138	/	190	1.16	0.045	1.72	(1.09-2.70)	0.019*
(2) Sex	Male	140	/	212	1		1		
	Female	120	/	173	1.05	0.559	1.23	(0.78-1.93)	0.375
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	107	/	134	1		1		
	+	153	/	251	0.76	0.000	0.25	(0.14-0.45)	0.000***
(4) Last winter type A patients	-	238	/	358	1		1		
	+	22	/	27	1.23	0.164	2.93	(1.03-8.34)	0.044*
(5) Last winter type B patients	-	248	/	368	1		1		
	+	12	/	17	1.05	0.992	0.87	(0.28-2.65)	0.801
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	138	/	203	1		1		
	0.50mL (≥3 years)	122	/	182	0.99	0.929	2.12	(1.23-3.67)	0.007**
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	238	/	341	1		1		
	+	22	/	44	0.72	0.014	0.44	(0.23-0.86)	0.016*

*1: Number of analysis subjects 385

目ともに認められなかった (Table 10, 11). 37.5°C以上の発熱は、概して0.50mL接種者(3歳以上)に比べ、0.25mL接種者(3歳未満)で発現率が高かったが、0.25mL接種者についてワクチン種別にみると、ビケン製の1回目での発現が少なく、2回目での発現率はビケン製、サノフィ製でほとんど差がみられなかった。局所反応は、発疹を除き、0.25mL接種者に比べ、0.50mL接種者で発現率が高く、1回目と2回目ではほぼ同じ傾向がみられた。

考 察

本調査は、6カ月～13歳未満の小児を対象に、わが国のインフルエンザHAワクチンをWHO推奨用量

に増量して使用した場合の有効性、安全性を検討することにより、わが国の接種規定を見直す基礎資料を得ることを目的として実施した。

接種後のHI抗体価の幾何平均値をもとに有効性をみると、A/H1N1型については、ビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向が認められた。A/H3N2型については、サノフィ製がビケン製を上回る傾向がみられたが、この一因として、ビケン製接種群のHI抗体測定に使用したHA抗原(A/Hiroshima/52/2005株)のインヒビター感受性に変異が生じている可能性が指摘されており¹⁰⁾、本研究に用いたRDE処理によるインヒビターの除去が不十分となり、低値となった

平成25年3月20日