

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 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

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

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

(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)<sup>1)</sup> 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<sup>2)</sup>。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 $\mu$ g, A/Hiroshima/52/2005 (H3N2) 15.3 $\mu$ g, B/Malaysia/2506/2004 (B) 16.1 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ LにHA抗原4HA単位/25 $\mu$ Lおよび0.5%ニワトリ赤血球50 $\mu$ 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<sup>3)</sup>。RDE処理後、10倍から4倍段階希釈した血清30 $\mu$ 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 $\mu$ Lを添加し、CO<sub>2</sub>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）の数を顕顕下でカウントし、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<sup>4)~6)</sup>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<sup>9)</sup>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 ( $\chi^2$  test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	$\chi^2$ 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 3 years	-	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&lt;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

小児インフルエンザワクチン接種量の検討

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

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence		Number of subjects*1	$\chi^2$ 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

平成25年3月20日

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

小児インフルエンザワクチン接種量の検討

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				
		Subjects*1	NSC*2	SCR (%)*3	RR*4	p value	Subjects	NSC	SCR (%)	RR	p value	Subjects	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 ( $\chi^2$  test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	$\chi^2$ 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℃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<sup>10)</sup>、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



Table 7 Factor analysis for acquisition of an A/H3N2 HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis ( $\chi^2$  test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	$\chi^2$ test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	34	/	168	1		1		
	Sanofi Pasteur	85	/	119	3.53	0.000	10.07	(5.69-17.82)	0.000***
(2) Sex	Male	57	/	158	1		1		
	Female	62	/	129	1.33	0.054	1.72	(0.98-3.04)	0.061
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	67	/	142	1		1		
	+	52	/	145	0.76	0.068	0.78	(0.42-1.46)	0.434
(4) Last winter type A patients	-	116	/	280	1		1		
	+	3	/	7	1.03	1.000	2.29	(0.41-12.72)	0.345
(5) Last winter type B patients	-	116	/	281	1		1		
	+	3	/	6	1.21	0.992	2.37	(0.36-15.74)	0.372
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	96	/	203	1		1		
	0.50mL ( $\geq$ 3 years)	23	/	84	0.58	0.003	0.69	(0.33-1.43)	0.313
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	108	/	252	1		1		
	+	11	/	35	0.73	0.270	0.65	(0.26-1.62)	0.360

\*1: Number of analysis subjects 287

Table 8 Factor analysis for acquisition of a B HI antibody titer of 40-fold or more after the second vaccination by the univariate analysis ( $\chi^2$  test) and the multivariate (multiple logistic model) analysis

Qualitative explanatory variable	Category	Number of occurrence	/	Number of subjects*1	$\chi^2$ test		Multiple logistic model		
					RR*2	p value	OR*3	(95% CI)	p value
(1) Vaccine	BIKEN	42	/	246	1		1		
	Sanofi Pasteur	29	/	236	0.72	0.176	0.65	(0.39-1.10)	0.108
(2) Sex	Male	41	/	268	1		1		
	Female	30	/	214	0.92	0.791	0.89	(0.53-1.50)	0.673
(3) Vaccination record for the past 3 years	-	25	/	169	1		1		
	+	46	/	313	0.99	1.000	0.88	(0.46-1.68)	0.699
(4) Last winter type A patients	-	65	/	445	1		1		
	+	6	/	37	1.11	0.981	1.02	(0.40-2.63)	0.963
(5) Last winter type B patients	-	63	/	460	1		1		
	+	8	/	22	2.66	0.009	3.75	(1.47-9.56)	0.006**
(6) Vaccinated dose (age)	0.25mL (<3 years)	33	/	241	1		1		
	0.50mL ( $\geq$ 3 years)	38	/	241	1.15	0.607	1.12	(0.59-2.12)	0.721
(7) Asthma or atopic dermatitis	-	61	/	419	1		1		
	+	10	/	63	1.09	0.933	1.02	(0.48-2.16)	0.955

\*1: Number of analysis subjects 482

可能性が考えられる。このことは、中和抗体価ではビケン製、サノフィ製ともに良好な上昇傾向を示したことから窺えた。B型については両接種群でビケン製、サノフィ製ともに顕著なHI抗体価の上昇傾向は認められなかったが、前シーズンの主流株がワクチン株と同じVictoria系統であり、多重ロジスティックモデルによる解析から前シーズンに罹患歴のある児でのブースター効果を認め、ワクチン接種の有効性が示された。また、2007/08シーズンのインフルエンザ発症リスクを高める要因として、多重ロジスティックモデル

による解析から2回目接種後のA/H1N1型に対するHI抗体価が20倍以下であることが有意となった。併せて、2回接種後のHI抗体価が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。このことは、ワクチンメーカーの違いにかかわらず、今までの文献と同様に、HI抗体価40倍以上の保有が発症予防効果を示すことを支持する結果であった。一方で、40倍以上のHI抗体価上昇が認められたにもかかわらず、38.5℃以上の発熱を呈した

小児インフルエンザワクチン接種量の検討

Table 9 Highest fever at the time of influenza contraction according to the A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination

Highest fever at the time of influenza contraction	A/H1N1 HI antibody titer after the second vaccination									Total
	≥1,280	640	320	160	80	40	20	10	<10	
Number of subjects in whom no fever developed	17	22	49	80	90	95	55	40	12	460
37.0 ~ 37.9°C					1					1
38.0 ~ 38.4°C							2	1		3
38.5 ~ 38.9°C			1	4		4	3		2	14
39.0 ~ 39.4°C			1		2	4	1	2	3	13
39.5 ~ 39.9°C					1	1	1	4		7
≥40°C							1		1	2
Number of patients 39.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.2)	5 (4.8)	3 (4.8)	6 (12.8)	4 (22.2)	22 (4.4)
Number of patients 38.5°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	3 (3.2)	9 (8.7)	6 (9.5)	6 (12.8)	6 (33.3)	36 (7.2)
Number of patients 37.0°C or more (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	4 (4.8)	4 (4.3)	9 (8.7)	8 (12.7)	7 (14.9)	6 (33.3)	40 (8.0)
Total	17	22	51	84	94	104	63	47	18	500

1: The square indicates those patients who ran a fever of 38.5°C or more despite having an A/H1N1 antibody titer of 40-fold or greater.

Analysis of A/H1N1 was performed in the subjects who received the second vaccination before the 50th week in 2007.

2: The relative risk was 2.9 with a p value of 0.0010 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 40-fold.

3: The relative risk was 3.5 with a p value of 0.0007 with the Yates corrected chi-square analysis, representing a significant probability of generation of a fever of 38.5°C or more in those subjects whose A/H1N1 HI antibody titer was less than 80-fold.

Table 10 Adverse reactions after the first vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Number of answers) (%)					
		Fever ≥37.5°C	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	1/126 (0.8)	8/127 (6.3)	11/127 (8.7)	3/127 (2.4)	12/127 (9.4)	1/127 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	6/125 (4.8)	1/125 (0.8)	6/125 (4.8)	5/125 (4.0)	7/125 (5.6)	3/124 (2.4)
	Subtotal (%)	7/251 (2.8)	9/252 (3.6)	17/252 (6.7)	8/252 (3.2)	19/252 (7.5)	4/251 (1.6)
0.50mL (≥3 years)	BIKEN (%)	3/157 (1.9)	2/158 (1.3)	21/158 (13.3)	23/158 (14.6)	21/158 (13.3)	29/158 (18.4)
	Sanofi Pasteur (%)	5/147 (3.4)	0/149 (0.0)	23/149 (15.4)	36/149 (24.2)	22/149 (14.8)	41/149 (27.5)
	Subtotal (%)	8/304 (2.6)	2/307 (0.7)	44/307 (14.3)	59/307 (19.2)	43/307 (14.0)	70/307 (22.8)
Total (%)	15/555 (2.7)	11/559 (2.0)	61/559 (10.9)	67/559 (12.0)	62/559 (11.1)	74/558 (13.3)	

No answer and unknown answers are excluded

者がみられたことにも留意する必要がある<sup>8)</sup>。なお、当該シーズンが A/H1N1 型の単独流行であったことから、A/H1N1 型に対する発症リスクに関する臨床効果は確認したが、A/H3N2 型、B 型に対する効果は検証できていないことを付記する。

副反応については、発熱の発現率はビケン製がサノフィ製よりやや低く、腫脹、硬結、疼痛はビケン製、サノフィ製とも 0.50mL 接種群でやや高めであった

が、いずれも重篤なものではなく、同程度の安全性が認められた。

また、接種量について、著者らが過去 6 シーズン (1999/2000~2004/05) に従来の用法・用量により実施した調査で、0 歳児に対する接種量 0.1mL が十分でない可能性を指摘してきた<sup>11)~14)</sup>。伊藤らは WHO 推奨用量による (H1N1) 2009pdm ワクチンの免疫原性について既承認用量接種群と比較した同一試験内におけ

Table 11 Adverse reactions after the second vaccination

Dose	Vaccine	Adverse reactions (Number of generation/Nnumber of answers) (%)					
		Fever 37.5°C or more	Rash	Redness	Swelling	Induration	Pain
0.25mL (<3 years)	BIKEN (%)	8/128 (6.3)	5/128 (3.9)	9/128 (7.0)	5/128 (3.9)	5/127 (3.9)	1/128 (0.8)
	Sanofi Pasteur (%)	8/125 (6.4)	2/124 (1.6)	7/125 (5.6)	5/125 (4.0)	4/125 (3.2)	6/125 (4.8)
	Subtotal (%)	16/253 (6.3)	7/252 (2.8)	16/253 (6.3)	10/253 (4.0)	9/252 (3.6)	7/253 (2.8)
0.50mL (≥3 years)	BIKEN (%)	4/155 (2.6)	2/156 (1.3)	17/156 (10.9)	21/156 (13.5)	22/154 (14.3)	37/156 (23.7)
	Sanofi Pasteur (%)	2/145 (1.4)	1/146 (0.7)	18/145 (12.4)	26/146 (17.8)	24/146 (16.4)	34/144 (23.6)
	Subtotal (%)	6/300 (2.0)	3/302 (1.0)	35/301 (11.6)	47/302 (15.6)	46/300 (15.3)	71/300 (23.7)
Total (%)	22/553 (4.0)	10/554 (1.8)	51/554 (9.2)	57/555 (10.3)	55/552 (10.0)	78/553 (14.1)	

No answer and unknown answers are excluded

る医師主導治験を実施し、3歳以上13歳未満の年齢区分では既承認用量接種群における抗体産生が低かったことを報告している<sup>15)</sup>。田村らはわが国の従来の規定により1歳未満の乳児と1歳児にワクチンを接種しHI抗体価変動を比較し、40倍以上の抗体価獲得の割合はいずれの型も乳児では有意に低値で、4倍以上の抗体価上昇の割合、平均抗体価ともにA香港型では有意差を認めなかったが、Aソ連型およびB型においては乳児では有意に低値であったことから、乳児と1歳児での抗体反応の差は年齢差ではなくワクチン接種量の差を反映したものととして、乳児に対する接種量増量の必要性を指摘している<sup>2)</sup>。本研究では、WHO推奨用量のみにより3歳未満を0.25mL接種群、3歳以上を0.5mL接種群として比較分析しており、従来法との直接比較及び年齢の影響は確認できていない。しかしながら、少なくともビケン製とサノフィ製とでWHO推奨用量接種による免疫原性、安全性に差がないことから、わが国のインフルエンザHAワクチンの効果が低いとされる原因の一つに接種量に関係していることが示唆された。

以上のことから、わが国における小児に対するインフルエンザHAワクチンの効果を高めるために接種量を増量することは妥当であると考えられた。

謝辞：本稿は、平成18～20年度に実施された厚生労働科学研究費補助金 創薬基盤推進研究事業：政策創薬総合研究事業「新型インフルエンザ用ワクチンの有効性・安全性確保に関する研究」の分担研究（分担研究者：国立病院機構三重病院名誉院長 神谷齊）の成果を基に作成を進めたものであり、本来であれば神谷先生を筆頭著者として投稿すべきものですが、2011年2月末に急逝されたことから、それが叶わなくなり

ました。ご冥福をお祈り申し上げます。

また、本調査にご協力いただきました、うめもとこどもクリニック 梅本正和先生、安田小児科内科 安田尚樹先生、はね小児科 羽根靖之先生に深謝します。

利益相反自己申告：著者前田一洋は（財）阪大微生物病研究会の職員、奥野良信は同理事である。その他は、利益相反として申告すべきものなし。

#### 文 献

- 1) Fiore AE, Shay DK, Haber P, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, *et al.*: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1—54.
- 2) 田村大輔, 三浦琢磨, 上原里程, 菅谷憲夫: 0歳児及び1歳児におけるインフルエンザワクチン接種後の血清抗体価の推移と接種量に関する検討. *感染症誌* 2005; 79: 427—32.
- 3) Okuno Y, Tanaka K, Baba K, Maeda A, Kunita N, Ueda S: Rapid focus reduction neutralization test of influenza A and B viruses in microtiter system. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28: 1308—13.
- 4) 廣田良夫: インフルエンザワクチンの有効性と疫学的考察. *インフルエンザ* 2000; 1: 35—40.
- 5) 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* 2001; 2: 237—43.
- 6) 清水一史: インフルエンザワクチン. *臨床と微生物* 1997; 24: 137—41.
- 7) Gross PA, Quinnan GV, Rodstein M, LaMontagne JR, Kaslow RA, Saah AJ, *et al.*: Association of influenza immunization with reduction in mortality in an elderly population. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 562—5.
- 8) Plotkin SA: Correlates Vaccine-Induced Immunity. *VACCINES · CID* 2008; 47: 401—9.
- 9) The European Agency for the Evaluation of

小児インフルエンザワクチン接種量の検討

- Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines 1997 ; CPMP/BMW/214/96 : 1—18.
- 10) 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価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 (H4N2) の非特異的凝集抑制物質 (nonspecific inhibitor) 感受性に関する検討—. 感染症誌 2012 ; 86 : 400—4.
  - 11) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 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 2004 ; 16 (1) : 11—20.
  - 12) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 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 2005 ; 1 : 3—16.
  - 13) 大熊和行, 松村義晴, 矢野拓弥, 杉山 明, 中山 治, 中野貴司, 他 : 1999/2000~2002/2003 年の三重県における幼児に対するインフルエンザ HA ワクチンによる HI 抗体産生と副反応. 小児感染免疫 2006 ; 18 : 239—54.
  - 14) 神谷 齊, 中野貴司, 庵原俊昭, 高橋裕明, 矢野拓弥, 大熊和行, 他 : 小児におけるインフルエンザワクチンの接種量と効果に関する研究 (その 2). 第 13 回日本ワクチン学会学術集会抄録集. 2009 ; p. 1A-A-8.
  - 15) 伊藤澄信, 堀部敬三, 岩田 敏 : BK-FUL の免疫原性に関する小児臨床試験. 国立病院機構医師主導治験総括報告書. 2010 ; p. 1—202.

平成25年 3 月20日

A Study on the HA Amount of HA Influenza Vaccination on Efficacy and Safety in Infants

Hiroaki TAKAHASHI<sup>1)</sup>, Takuya YANO<sup>1)</sup>, Miwa FUKUTA<sup>1)</sup>, Akinori YAMAUCHI<sup>1)</sup>, Kazuyuki OKUMA<sup>1)</sup>,  
Toshiaki IHARA<sup>2)</sup>, Takashi NAKANO<sup>2)</sup>, Tadashi MATSUDA<sup>3)</sup>, Sadayoshi TORIGOE<sup>4)</sup>, Ritsue NII<sup>5)</sup>,  
Machiko ISAJI<sup>5)</sup>, Masahiro WATANABE<sup>6)</sup>, Hitoshi OCHIAI<sup>7)</sup>, Hiroyuki SAKATOKU<sup>8)</sup>,  
Takashi KATO<sup>9)</sup>, Kazuhiro MAEDA<sup>10)</sup>, Yoshinobu OKUNO<sup>10)</sup> & Hitoshi KAMIYA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Mie Prefecture Health and Environment Research Institute,

<sup>2)</sup>National Hospital Organization Mie National Hospital,

<sup>3)</sup>Matsuda Pediatrics Clinic,

<sup>4)</sup>Aquair Medical Station,

<sup>5)</sup>Shiroko Clinic,

<sup>6)</sup>Suzuka Pediatrics Clinic,

<sup>7)</sup>Ochiai Pediatrics Clinic,

<sup>8)</sup>Sakatoku Pediatrics Clinic,

<sup>9)</sup>Kato Pediatrics Clinic,

<sup>10)</sup>The Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University

We examined the efficacy and safety of inactivated influenza vaccine when the amount of HA influenza vaccination in children was increased to the dose recommended by the WHO. The purpose of this study was to obtain basic evidence to review the vaccination dose in Japanese children. HA influenza vaccine produced by the Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University (Biken) licenced in Japan was administered through vaccination at the international dose, and split HA influenza vaccine produced by Sanofi Pasteur corp. (Sanofi) was used as control. Children from 6 months to less than 13 years of age were registered, and vaccinated with doses of 0.25mL or 0.5mL. Clinical symptoms during the influenza season were monitored to investigate vaccine efficacy, and information on adverse reactions was collected to evaluate safety profile. Paired serum HI and NT antibody titers were measured at pre first dose and post second dose of vaccination.

Both HI and NT antibody titers for H1N1 subtype were satisfactory elevated after administration of both vaccines. Elevation of the NT antibody titer for the H3N2 subtype was observed for both vaccines, but the H3N2 HI antibody titer for the Biken vaccine was not so high. For the subtype B virus, the NT titer had a better response than the HI titer for both vaccines. As only the H1N1 virus was prevalent in the area during the study period, we performed factor analysis concerning influenza contraction only for the H1N1 antibody titer. An HI titer of 1 : 40 or more at post-vaccination was a significant factor to lower the risk of influenza contraction. The relative risk for fever among children with an HI titer of 1 : 20 or less was significantly higher than those with an HI titer of 1 : 40 or more. Children with a higher HI titer had better prevention against fever, so that both vaccines were considered to be effective.

As for the appearance of adverse reactions, both vaccines were considered to be safe. From the above-mentioned results, vaccination with the Japanese Biken vaccine at an international dose was thought to be an effective and safe procedure.

乳幼児にとって大切なワクチン  
インフルエンザワクチン

庵原 俊昭

小児看護 2013年4月 第36巻第4号 通巻第451号

へるす出版

乳幼児にとって大切なワクチン

# インフルエンザワクチン

庵原 俊昭 Ihara Toshiaki  
国立病院機構三重病院院長

KEY WORD

- インフルエンザウイルス
- インフルエンザ
- インフルエンザワクチン
- 接種量
- 卵アレルギー

要旨

現行の季節性インフルエンザワクチンはスプリットワクチンである。小児の抗体反応は成人と比較すると低いですが、発症予防効果を認めている。昨シーズンから小児の接種量が増加され、より高い有効性が期待されている。安全性の面では卵アレルギー児に接種してもアナフィラキシーは認められない。

## はじめに

インフルエンザに対する考え方は国によって異なっている。わが国では、インフルエンザは感染力が強く重症の感染症と考えられている。このため、集団レベルでは学級閉鎖が必要と考えており、回復後の登校禁止時期も解熱後2日を経過するまでとなっている<sup>1)</sup>。個人レベルでは、ワクチンによる予防よりも、早期診断・早期治療が必要な感染症と考えている<sup>2)</sup>。一方、米国では、インフルエンザを特に重症の感染症とは考えておらず、インフルエンザ流行時にも学級閉鎖を行わず、インフルエンザ罹患時の登校基準も設けていない。また、生後6カ月

以上の人にはワクチン接種を勧めており、インフルエンザ発症時には自宅での保存療法が主流で、積極的な抗インフルエンザウイルス薬の投与を行っていない。

本稿では、インフルエンザとインフルエンザワクチンについて解説する。

## インフルエンザウイルスとインフルエンザ

インフルエンザウイルスはオルトミキソウイルス科に属する、エンベロープを有するRNAウイルスであり、ウイルス核酸が8本の分節に分かれている。ウイルス表面には、ヘマグルチニン(hemagglutinin; HA)とノイ

ラミニダーゼ(neuraminidase ; NA)の2種類の構造タンパクが発現している。HAは細胞のレセプターに結合するときにはたらき、NAは細胞で合成されたインフルエンザウイルスが細胞から遊離するときにはたらく。インフルエンザワクチンは、主としてウイルス中和(抗体がウイルスと反応してウイルスの感染力をなくすこと)にはたらき、HAに対する抗体を誘導する。一方、オセルタミビルなどの抗インフルエンザウイルス薬はNAの活性を阻害することでインフルエンザウイルスの増殖を抑制する。

インフルエンザウイルスはマトリックス蛋白の違いにより、A型、B型、C型の3種類に分類される(表1)。ヒトに感染してインフルエンザ様症状(influenza-like illness ; ILI)を呈するのはA型とB型である。C型が感染すると上気道炎(upper respiratory tract infection ; URI)症状を発症する。A型インフルエンザウイルスの自然宿主はカモであり、鳥類から哺乳類まで広く感染する人獣共通感染症である<sup>3)</sup>。A型インフルエンザウイルスのHAは9種類、NAは16種類存在する。核酸が分節状に配列しているため、自然界ではほかの動物由来インフルエンザウイルスとの組み換えウイルス(リアソータント)が出現している。一方、B型とC型はヒトにしか感染しないウイルスである。B型はビクトリア系統とヤマガタ系統に大別される。

インフルエンザウイルスの変異には、連続変異と不連続変異がある。A型インフルエンザウイルスもB型インフルエンザウイルスも連続変異をするが、A型インフルエンザウイルスのほうが変異スピードは急速である。ヒトに感染するインフルエンザウイルスは、抗体と反応する部位に変異が集積している。ワクチン接種や感染によりインフルエンザ抗体をもったヒトの間で流行するためには、抗体と反応しないウイルスに変異することがウイルスにとっては大切である(抗体による選択圧)。なお、不連続変異をするのはA型インフルエンザウイルスだけである。1918年のスペインかぜ以来2009年のパンデミックまでに、4回の不連続変異が起こっている。ブタを介してヒトの間に新型インフルエンザウイルスが持ち込まれたと考えられている<sup>3)</sup>。

インフルエンザウイルスが感染したとしても、感染し

表1 型別のインフルエンザウイルスの特徴

項目	A 型	B 型	C 型
自然宿主	カモ	ヒト	ヒト
種類(亜型)	144* <sup>1</sup>	2系統* <sup>1</sup>	1種類
変異* <sup>2</sup>			
連続変異	あり・早い	あり	あり
不連続変異	あり	なし	なし
臨床症状			
ILI	++	++	-
URI	+	+	+

ILI : インフルエンザ様症状(高熱, 筋肉痛, 頭痛など)

URI : 上気道炎症状

\*1 : A型インフルエンザウイルスは9種類のHAと16種類のNAがあり、組み合わせると144種類の亜型が存在する。現在ヒトの間で流行しているのは、H1N1とH3N2の2種類だけである。B型インフルエンザウイルスは抗原性が大きく異なるビクトリア系統とヤマガタ系統がある。

\*2 : ヒトに感染するインフルエンザウイルスは連続変異により、抗体と反応する部位に変異が集積している。一方、不連続変異はブタなどほかの動物に感染しているインフルエンザウイルスのヒトへの感染により発生する。

た人すべてがILIを発症するわけではない。2009年パンデミック時の顕性感染率は60%であった<sup>4)</sup>。感染したときの抗体などの免疫状態により、ウイルスが感染しない人、URI症状を呈する人、ILIを呈する人などが出現する。HI抗体40倍は50%の人の発症を予防する抗体価である<sup>5)</sup>。

感染症の感染力は基本再生産数(一人の感染者が免疫のない人に感染させる数)で表される。インフルエンザの基本再生産数は1.4であり、麻疹や水痘の1/10である。同じ部屋に24時間以上一緒にいないと感染しないと考えられている<sup>6)</sup>。

## インフルエンザワクチン

2009年のパンデミックを受け、インフルエンザワクチンの重要性が見直されている。米国では生後6カ月以上の人すべてにインフルエンザワクチンの接種を勧めているが<sup>7)</sup>、わが国で定期接種2類としてワクチン接種を勧めているのは、65歳以上の高齢者と60歳以上の基礎



表2 インフルエンザワクチンの種類と現況

インフルエンザワクチンの種類	HA量(μg/dose)*1	現況
1) 季節性インフルエンザワクチン		
①不活化ワクチン		
・全粒子ワクチン	15	一部の国で使用
・スプリットワクチン：通常量ワクチン	15	多くの国で使用
高用量ワクチン	60	米国やEUで高齢者用に使用
皮内接種用ワクチン	9	米国やEUで使用
・ピロゾーマルワクチン	15	米国やEUで使用
・サブユニットワクチン	15	開発中
②生ワクチン	15	ロシア・米国で使用
2) プロトタイプワクチン/プレパンデミックワクチン*2		
①アジュバントを含まない		
・全粒子ワクチン	7.5	ヨーロッパと米国で開発
②アジュバントを含む		
③アルミアジュバント		
・全粒子ワクチン	15	日本で開発
・スプリットワクチン	15	オーストラリアで開発
④スクワレン系アジュバント		
・スプリットワクチン*3	15/7.5	ヨーロッパで開発

\*1：各亜型・型の1回の接種ヘマグルチニン(HA)量、季節性インフルエンザワクチンでは15×3 μg/doseとなる。  
 \*2：インフルエンザパンデミックに備えて開発されたワクチン。EUや米国のプロトタイプワクチンはすべての亜型のパンデミック時に使用できるが、わが国のプレパンデミックワクチンはAH5N1のパンデミック時にしか使用できない。  
 \*3：グラクソスミスクライン社が開発したAS03を含むワクチンは1回HA量7.5 μgを、ノバルティス社が開発したMF59を含むワクチンは1回HA量15 μgを接種する。

疾患を有する障害者である。なお、わが国でも米国でも医療従事者は毎年のインフルエンザワクチン接種が勧められている。

### 1. ワクチンの種類(表2)

世界で用いられているインフルエンザワクチンは、大きく分けて不活化ワクチンと生ワクチンとがある<sup>5)8)</sup>。生ワクチンは主としてロシアと米国で用いられており、鼻から噴霧して使用する。免疫誘導は、小児では生ワクチンのほうが、成人では不活化ワクチンのほうが優れている。接種対象は2～49歳の健常者である。

不活化ワクチンには、ウイルス全粒子を用いた全粒子ワクチンと、ワクチン後の発熱に関与すると考えられているエンベロープを取り除いたスプリットワクチンとがある。多くの先進国ではスプリットワクチンを季節性インフルエンザワクチンとして用いている。また、免疫を高めるためにはウイルスの立体構造が必要と考えている製薬メーカーは、ピロゾームにHAとNAを付着させ

たピロゾーマルワクチンを市販している。なお、米国では高齢者用に成人のHA量よりも4倍多いHA量[3種類のインフルエンザウイルスHA量を合わせると60 μg × 3 (dose)]を含む高用量インフルエンザワクチンや、皮内接種する皮内用スプリットワクチンが用いられている<sup>7)8)</sup>。皮内用ワクチンはHA量9 μg、0.1mLを皮内接種する。

新型インフルエンザウイルスのパンデミックに備えて開発されたインフルエンザワクチンは、1社を除き免疫を高めるためにアジュバント(免疫補助剤)を含んでいる<sup>5)</sup>。アジュバントには、現行のDPT(三種混合)ワクチンなどに使用されているアルミアジュバントと、AS03やMF59などのスクワレン系の油性アジュバントがある。スクワレン系アジュバントのほうが免疫を高める力は優れている。アルミアジュバントは全粒子ワクチンにもスプリットワクチンにも使用できるが、スクワレン系アジュバントは生物学的特性から全粒子ワクチンには使用不可能である。なお、MF59はヨーロッパのB型

肝炎ワクチンにも用いられている。

## 2. ワクチンに用いられるウイルス抗原

インフルエンザワクチンには、AH1N1, AH3N2, B型の3種類のインフルエンザウイルスが含まれている。インフルエンザウイルス(特にAH3N2)は変異が速いウイルスである。毎年のワクチン製造株は、北半球、南半球のインフルエンザ流行時に分離されたウイルスの抗原性から、世界保健機関(WHO)が候補株を決め、各国は発育鶏卵での増殖性から製造株を選択している。ここ数年シーズンはワクチン株と流行株の抗原性は一致している。

2012/13シーズンにおいては、AH1N1は2009パンデミック株を用いているが、AH3N2とB型は前シーズンと異なる株を用いている<sup>7)</sup>。B型はビクトリア系統からヤマガタ系統に変更している。ビクトリア系統とヤマガタ系統の交差性は低いいため、今シーズンにビクトリア系統が流行するとワクチンの有効性は低下する。

## 3. 小児の接種量と接種回数

一般にワクチンは1回に接種する抗原量が多いほど免疫(抗体)を高める力が優れ、誘導された抗体価が高いほど予防効果は優れている。2009パンデミックワクチンを用いた小児の臨床研究の結果では、WHO推奨接種量のほうがわが国の従来接種量よりも抗体陽転率は優れており、しかも特別な副反応の増加は認められなかった(表3)<sup>9)</sup>。この結果および2010/11シーズンの臨床研究の結果から、小児での臨床効果を高めるために、2011/12シーズンからわが国の小児の接種量はWHO推奨量に増量された(6か月～3歳未満0.25mL/dose, 3歳以上0.5mL/dose)<sup>10)</sup>。

インフルエンザワクチンの小児への接種回数に関しては、わが国と米国では異なっている。米国ではどこかのシーズンに1度でも2回接種を受けておれば、その後は1回の接種でよいとし、ワクチン接種歴がない場合は、9歳以上は1回の接種でよいとしている<sup>7)</sup>。一方わが国では、スプリットワクチンの免疫プライミング効果(免疫記憶がない人にワクチンを接種して、免疫記憶細胞と免疫実行細胞を誘導すること。一度免疫記憶細胞が誘導

表3 小児におけるインフルエンザワクチン接種量と抗体陽転率  
(2009パンデミックワクチンを2回接種後の成績)

抗体測定方法	年齢群	抗体陽転率*		
		WHO 推奨量		既存量 単独
		単独	同時	
NT	< 3歳	90.0	95.0	
	3<13歳	90.0	100	85.0
HI	< 3歳	90.0	95.0	
	3<13歳	90.0	94.4	81.0

NT：中和抗体，HI：赤血球凝集抑制抗体

\*「単独」は2009パンデミックワクチンだけを接種、「同時」は2009パンデミックワクチンと季節性インフルエンザワクチンとの同時接種。2009パンデミックウイルスに対する抗体陽転率を示す。既存量接種群よりもWHO推奨量接種群のほうが抗体陽転率が高値である。

(伊藤澄信, 堀部敬三, 岩田 敏: BK-FULの免疫原性に関する小児臨床試験. 国立病院機構医師主導治験総括報告書 1-202, 2010. から作表)

されると1回の追加接種で十分である)は弱く、13歳未満までは毎年2回の接種が必要としている<sup>5)</sup>。理論上、AH1N1, AH3N2, B型のいずれにもかかったことがある人は、年1回のインフルエンザワクチン接種で効果的な免疫誘導が期待される。なお、2010/11シーズンの臨床研究の結果では、AH1N1とAH3N2に関しては、6歳を超えると1回の接種で効果的な追加免疫が認められている<sup>10)</sup>。

## 4. インフルエンザワクチンの効果

一般に診断基準を臨床的に行うよりもウイルス学的に行うほうが、ワクチンの有効率は上昇する<sup>5)8)</sup>。さらにインフルエンザワクチンでは、ワクチン株と流行株の抗原性が近いほど有効率は高く、小児や高齢者よりも成人のほうが有効率は高率である(表4)<sup>8)</sup>。有効率の低下に、小児では未感染者が含まれることによるワクチン後の抗体反応の低さが、高齢者では加齢により抗体産生能が低下することが関係している。

## 5. 妊婦へのインフルエンザワクチン接種

2009年以前、わが国では不活化インフルエンザワクチンを含め、妊婦に対してはすべてのワクチンは接種不

表4 不活化インフルエンザワクチンの有効率：欧米と日本

年齢群		診断基準	有効率(%)	
			日本	欧米
小児	6歳未満	ウイルス学的		58
		ILI	22~25	28
	6歳以上	ウイルス学的		65~78
		ILI	24~40	28
成人		ILI		70~90
		入院回避		90
高齢者		ILI	34~55	30~40
		入院回避		50~60
		死亡回避	≥80	80

ILI：インフルエンザ様疾患、ウイルス学的診断とはウイルス分離、血清診断などを用いた実験室診断

(庵原俊昭：インフルエンザワクチン；その特徴と効果。医学のあゆみ 241：95-100, 2012, より引用, 一部改変)

適当であった。2009年のパンデミックを受け、わが国でも妊婦へのインフルエンザワクチン接種が認可され、効果的な免疫反応と安全性が確認されている<sup>11)12)</sup>。妊婦が第1三半期にインフルエンザに罹患すると流産するリスクが高くなり、第2三半期、第3三半期にインフルエンザに罹患すると肺炎を合併するリスクが高くなるため、妊婦は妊娠時期にかかわらず、インフルエンザワクチン接種が勧められている。なお、世界の妊婦へのワクチン接種基準を表5に示す。妊婦へのインフルエンザワクチン接種は、生後6カ月までの乳児のインフルエンザ予防に効果が認められている<sup>13)</sup>。

## 6. 卵アレルギーとインフルエンザワクチン

現行のインフルエンザワクチンは、生ワクチンも不活化ワクチンも発育鶏卵で増殖したインフルエンザウイルスから製造されている。このため、インフルエンザワクチンは卵由来タンパクを含んでおり、以前は理論上、卵アレルギー児にはインフルエンザワクチンは接種不適当(禁忌)と考えられていた。

しかし、近年の臨床研究の結果から、インフルエンザワクチンによりアナフィラキシーを引き起こすオボアル

表5 世界の妊婦へのワクチン接種の原則

- ①生ワクチンは胎児への影響を考慮し接種禁忌(接種不適当)だが、不活化ワクチンは接種可能\*
- ②インフルエンザワクチン以外の不活化ワクチンは、第1三半期は流産などのトラブルが多いので、ワクチンに対する誤解を招かないようにするために第1三半期(妊娠13週まで)を避けて接種する
- ③妊婦のインフルエンザ罹患時のリスクを考慮し、インフルエンザ不活化ワクチンは妊娠中のいずれの時期でも接種は可能である
- ④新生児破傷風を予防するために、破傷風トキソイドを接種していない妊婦には少なくとも4週間隔で2回破傷風トキソイドを接種するが、2回目接種は出産2週間前に行う(多くは途上国)
- ⑤新生児および乳児期早期の百日咳を予防するために、在胎20週以降の妊婦に成人用百日咳ワクチンを含むワクチン(Tdap)を1回接種する(米国、カナダ、オーストラリア)

\*米国では、妊婦に誤って風疹ワクチンや水痘ワクチンを接種しても、先天奇形の発生頻度が通常の妊娠で認められる頻度よりも低いため、人工中絶を勧めていない(今までのところワクチンと関係する先天奇形の報告はない)。

ブミン濃度は600~700ng/dose(1回接種量は0.5mL)以上であること、インフルエンザワクチンの精製技術が向上し、欧米の不活化インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は30~310ng/mLであることから、欧米では卵アレルギー児にもインフルエンザワクチンは安全に接種できるとし、事前のプリックテストや分割接種は不要としている(表6)<sup>6)14-16)</sup>。なお、わが国のインフルエンザ不活化ワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1ng/mL程度と、欧米のインフルエンザワクチンの1/30以下である<sup>5)17)</sup>。わが国のインフルエンザ不活化ワクチンは、卵アレルギー児に接種しても卵由来タンパクによりアナフィラキシーを誘発させない安全なワクチンである<sup>17)</sup>。

2011/12シーズンにおいて3~6歳児を中心にインフルエンザワクチン後のアナフィラキシー例が報告された。いずれの児も卵に対するアナフィラキシーの既往がなく、インフルエンザウイルス蛋白に対する高いIgE抗体を有していた<sup>18)</sup>。この結果は、インフルエンザワクチン後のアナフィラキシーの誘因は、インフルエンザウイルス蛋白に対するIgE抗体であることを示している。

表6 卵アレルギー児へのインフルエンザワクチン接種(欧米の考え方と日本の実情)

- ① 現行の季節性インフルエンザワクチンは発育鶏卵で増殖したインフルエンザウイルスを用いて製造されている。
- ② インフルエンザワクチン接種によりアナフィラキシーを誘発するオボアルブミン量は、600~700ng/dose以上である(1回接種量を0.5mLとすると、ワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1,200~1,400ng/mL以上となる)。
- ③ 欧米の現行の季節性インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は30~310ng/mLであり、アナフィラキシーを起こす量のオボアルブミンを含んでいない。
- ④ 卵アレルギー児にも安全にインフルエンザワクチンを接種できるので、米国では卵アレルギー児に事前にプリックテストなどを行わなくてもよいし、分割接種も不要としている。
- ⑤ わが国の季節性インフルエンザワクチンに含まれるオボアルブミン濃度は1 ng/mL程度である。
- ⑥ 含まれるオボアルブミン濃度から、わが国の季節性インフルエンザワクチンは卵アレルギー児にも安全に接種ができる\*。
- ⑦ 卵成分以外にも、季節性インフルエンザワクチンに含まれる成分でアナフィラキシーを発症することがある\*。

\* わが国の予防接種ガイドラインでは、ワクチンの成分に対してアナフィラキシーが疑われるときは皮内テストを推奨しているが、プリックテストのほうが診断的価値は高い。リンパ球幼弱化試験(DLST)はアナフィラキシーの診断には不適切な検査法である。

(文献6, 14, 16を参考に作成)

## 7. 今後のインフルエンザワクチン開発

インフルエンザワクチン製造の技術上のネックは、発育鶏卵を使用してウイルスを増殖させている点である。このため短期間に大量のワクチン製造が困難になっている。現在 Vero 細胞や MDCK 細胞などの培養細胞を用いてインフルエンザウイルスを増殖させる技術の開発が進んでいる<sup>19)</sup>。現在の培養細胞を用いたときの問題点は、インフルエンザウイルス収量の低さである。この問題が克服されれば商業化が可能と考えられている。

一方では、バキュロウイルスベクターを用いて HA 遺伝子をカイコ由来培養細胞に挿入し、遺伝子挿入した培養細胞を増殖させることで HA を製造し、その後精製するサブユニットワクチンの開発も進んでいる。サブユニットワクチンは効果的なブースター効果(体内でつ

くられた免疫機能が再度抗原に接触することによって、さらにその免疫機能が高まること)が認められている。

B型インフルエンザウイルスのビクトリア系統とヤマガタ系統は、抗原性が大きく異なっている。現行のスプリットワクチンは、流行すると予測される系統を1種類だけ選んで用いている。予測が当たらなかったときはB型の大きな流行を認めている。2系統のB型インフルエンザウイルスを入れた4価インフルエンザワクチンの開発が欧米で行われている<sup>20)</sup>。わが国における4価ワクチン開発のネックは、インフルエンザワクチンに含まれる総蛋白質量の規制である。

## 今後の新型インフルエンザパンデミック対策におけるインフルエンザワクチン

2009年にブタ由来 AH1N1によるパンデミックが発生したが、WHOはAH5N1を含めた新たなA型インフルエンザウイルスによるパンデミック発生を警戒している。多くの免疫をもたない(免疫記憶もない)人用にわが国で開発したのが、インフルエンザ全粒子にアルミアジュバントを加えた沈降インフルエンザワクチン H5N1である<sup>21)22)</sup>。このワクチンはプライミング効果があり、2年後に行った1回の追加接種でブースティング効果と幅広い交差免疫が認められている。沈降インフルエンザワクチン H5N1は、H5N1のパンデミックに備えるプレパンデミックワクチンとして毎年1,000万人分保存されている。

このワクチンを小児に接種すると比較的高率に発熱を認めるため、沈降インフルエンザワクチン H5N1の小児への積極的な接種は推奨されていない。なお、副反応を認めた小児ほど高い免疫反応が認められている。不活化ワクチンを接種すると、まず自然免疫(炎症)が働き、引き続き獲得免疫(抗体)が誘導される<sup>23)</sup>。沈降インフルエンザワクチン H5N1の副反応である発熱は自然免疫の反応であり、自然免疫反応が強いほど高い獲得免疫が誘導されることを示している。

インフルエンザパンデミックに備えるワクチンとしてプロトタイプワクチンがある。プロトタイプワクチンとは、パンデミックを起こした新型インフルエンザウイル