

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンの
安全性と有効性に関する研究

研究分担者	中野 貴司	川崎医科大学小児科学
共同研究者	田中 敏博	JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科
共同研究者	笠井 正志	長野県立こども病院総合小児科
共同研究者	福島 慎二	東京医科大学病院渡航者医療センター感染制御部・感染症科
共同研究者	山本 裕子	吉備医師会
共同研究者	三宅真砂子	吉備医師会
共同研究者	上田 美子	吉備医師会
共同研究者	高杉 尚志	吉備医師会
共同研究者	田中 孝明	川崎医科大学小児科学

研究要旨

本分担研究では、新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンについて検討を行う。2014年10月に定期接種となった水痘ワクチンの効果については、定期接種化に1年半先駆けて一部公費助成が実施されていた人口7万人足らずの自治体において、ワクチン普及による疾患制御効果を検討する観察研究の計画を確定した。今後の整備が望まれる海外渡航者のワクチンにも着目し、経口生ポリオワクチン(OPV)が製造されなくなり、同時に破傷風に対する免疫付与を希望する渡航者が多いという事情により、4種混合ワクチン(DPT-IPV)の成人に対する接種の安全性と有効性について検討することとした。また、2013年4月に不活化A型肝炎ワクチンの小児適用が承認されたが、国内では3回目の接種まで完遂できない渡航者が多いという事情に鑑み、海外製ワクチンとの互換性に関する研究に着手した。

A. 研究目的

わが国では2013年4月に予防接種法が一部改正され、予防接種に関する新たな評価・検討組織である厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会が発足した。最近約20年にわたって、諸外国と比較すると、公的に接種される定期接種ワクチンや承認されたワクチン製剤が少なく「ワクチン・ギャップ」と呼ばれる状況にあったわが国だが、近年になってその溝は急速に埋まりつつある。予防接種に関する変化がめまぐるしい昨今の状況の中で、新規に導入あるいは定期接種化されたワクチンの有効性や安全性について検証することは重要であり、その結果を予防接種行政への提言として活かすことを目的とした。

B. 研究方法

(1) 水痘ワクチンの普及にともなう予防効果に関する研究

る研究

岡山県総社市内の4クリニックにおいて、2004年4月以降に受診した16歳未満の小児水痘患者について、カルテ記録をもとに患者年齢、性別、発症日、水痘ワクチン接種歴の有無、重症度、集団保育の有無、感染経路について調査する。また、後方視的観察研究に加えて前方視的観察研究を実施し、水痘ワクチン普及にともなう水痘患者数の推移や臨床像の変化について解析する。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、川崎医科大学倫理委員会へ研究計画の承認を申請中である。

(2) 海外渡航者のワクチンの安全性と有効性に関する研究

海外渡航に際して、破傷風トキソイドとポリオワ

クチンの接種を希望する成人に対して、DPT-IPV ワクチンを接種して安全性と有効性を検討する研究を計画した。

また、A型肝炎ワクチンの接種を希望する小児の渡航者において、国内では追加免疫を含めた3回の接種を完了できない者が想定されるので、追加接種を海外でも入手可能な輸入ワクチンで実施し、互換性に関する安全性と有効性を検討する研究を計画中である。

(倫理面への配慮)

これら研究については、当該医療機関の倫理委員会において承認を得たうえで実施する。

C. 研究結果

水痘ワクチンはわが国で開発され、すでに30年近くにおよぶ使用実績があるが、長らく任意接種の位置付けであった。岡山県総社市では、定期接種に先立ち2013年4月から5歳未満児に対して水痘ワクチン接種費用の一部公費助成(¥4,000)が開始された。総人口67,833人(平成26年10月末現在)、出生数563人(平成25年度)の地方都市であるが、定期接種実施前の2014年9月末時点で公費助成対象者の約70%が少なくとも1回の水痘ワクチン接種を済ませたと推計されている。その後は水痘ワクチンが定期接種となり、さらに接種率は上昇する見込みであるが、すでに市内各クリニックでは水痘患者数の減少が認められ、特に接種対象である低年齢児の罹患が少ない状況となっている。ただし、感染伝播力の強いウイルスであり、接種率が向上しつつある現状においても保育所などでの流行は継続して起こっている。これら水痘患者の、患者背景、臨床症状、接種歴などについて解析を行う。

海外渡航者に対するワクチンについては、接種現場において国民のニーズが高く、かつ接種環境が未だ整っていないワクチンに着目して、研究計画の確定に着手した。DPT-IPVワクチンの成人に対する接種と国産A型肝炎ワクチンと海外製A型肝炎ワクチンの互換性に関する研究を選定した。

D. 考察

水痘の研究において調査定点とした総社市内の小児科標榜4クリニックは、予防接種予診票数の集計などを参照すると、総社市内に居住する乳幼児の約70-80%が受診すると推定される。それらの医療機関において、公費助成によるワクチン普及にとりま

い、すでに水痘患者数の減少傾向が認められ、特に接種対象の低年齢児の患者数は少ない状況である。任意接種で接種率が低迷していた頃は、総社市内で毎年計300名程度の受診患者があったので、今回の調査研究により水痘ワクチン普及による予防効果が観察されることが期待される。ただし、現状でも保育所など集団生活の濃厚接触環境下では集団発生は持続している。接種による軽症化効果や2回接種の意義についても検討する。また、定期接種では3か月以上の間隔を開けての2回接種が規定されており、標準的な接種間隔は6か月から12か月とされている。発症した患者の予防接種歴などを解析し、最適な接種間隔についても考察したい。

海外渡航者において、破傷風とA型肝炎はもっともニーズの高いワクチンである。破傷風トキソイドは単独ワクチンとしても入手可能だが、米国などへの留学時に必要なポリオワクチン総接種回数への対応やポリオ流行国への渡航に際して、ポリオワクチンの追加接種も併せて必要となる場合がしばしばある。そのような場合に、4種混合ワクチン(DPT-IPV)は接種スケジュールや負担軽減目的で利用価値が高いが、現状では成人への接種は承認されていない。また、3種混合ワクチン(DPT)が製造中止となったこともあり、今後DPT-IPVを成人に接種する機会は増大すると予想され、本ワクチンが成人へ適用できるようになれば渡航者の接種環境は改善すると考えられる。さらに、成人への百日咳対策に活用できるという点においても、本研究は意義がある。

A型肝炎は現在も多くの途上国で流行が見られ、海外渡航者に接種が勧められる代表的なワクチンである。国内で承認されている不活化A型肝炎ワクチンは、確実な免疫付与のためには3回の接種が規定されている。しかし、渡航出発前に2回の接種のみ完了し、3回目は渡航先で海外製のA型肝炎ワクチンを接種する渡航者も多い。そのような接種スケジュールによる安全性や有効性を評価した研究は見当たらず、ワクチンの互換性の問題も含めて検討が必要である。また、2013年4月に不活化A型肝炎ワクチンの小児適用が承認されたこともあり、小児への接種機会も増えた。本研究の結果により、海外渡航に際してのワクチン接種に関する情報提供がより充実すると考えられる。

E. 結論

新たに公的な定期接種として位置付けられたワク

チン、今後定期接種化が検討されているワクチン、近年新しく導入されたワクチンについて、その安全性と有効性を解析し情報をフィードバックすることは、わが国の予防接種施策の充実のために不可欠な事項と考える。特に検討が必要なワクチンをテーマに研究を継続してゆく所存である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 中野貴司. ポリオワクチン. 感染症内科. 2014 ; 2 (3) : 264-273.
- (2) 中野貴司. インフルエンザワクチン. 小児科臨床. 2014 ; 67 (4) : 569-574.
- (3) 中野貴司 (分担執筆). 予防接種各論5章. ポリオワクチン. 総編集 五十嵐隆、専門編集 渡辺博、小児科臨床ピクシス4 ; 予防接種 全訂新版. 2014 : 136 -145. 中山書店, 東京.
- (4) 中野貴司. 新しく導入されたワクチン～不活化ポリオワクチンを含むワクチン. チャイルドヘルス. 2014 ; 17 (9) : 629-633.
- (5) 中野貴司. ワクチンの定期接種化. 日本医事新報. 2014 ; No.4720 : 25-30.
- (6) 中野貴司 (分担執筆). 第7章. インフルエンザワクチンの有効性、副反応. 菅谷憲夫 編、インフルエンザ診療ガイド2014-2015. 2014 : 134 -142. 日本医事新報社, 東京.

2. 学会発表

- (1) 中野貴司. 第55回日本臨床ウイルス学会 (2014年6月14～15日). シンポジウム2“ウイルス病、制御への道”「ポリオ」. 2014年6月15日. 札幌市.
- (2) 中野貴司. 第88回日本感染症学会学術講演会・第62回日本化学療法学会総会 合同学会 (2014年6月18日～20日). シンポジウム12“輸入感染症を予防するために何をすべきか”「トラベラーズワクチンは何を接種すべきか」. 2014年6月19日. 福岡.
- (3) 中野貴司. 第55回日本熱帯医学会大会・第29回日本国際保健医療学会学術大会 合同大会 (2014年11月1日～3日). 自由集会“国際保健に関わる方のための渡航医学” 演者「How to 予防接種, What is Vaccine?」. 2014年11月2日.

東京.

- (4) 山本裕子、三宅真砂子、上田美子、高杉尚志、寺島直之、中野貴司. 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日～12月7日). 水痘ワクチン公費助成の効果についての検討. 2014年12月7日. 福岡.
- (5) 福島慎二、清原知子、石井孝司、中野貴司、濱田篤郎. 第18回日本ワクチン学会学術集会 (2014年12月6日～12月7日). 不活化A型肝炎ワクチンの互換性研究 ～エイムゲンとHAVRIX～. 2014年12月7日. 福岡.
- (6) 中野貴司. 第428回日本小児科学会京都地方会. 特別講演「ワクチンで予防する感染症～予防接種の現状と展望」. 2014年12月20日. 京都.
- (7) 中野貴司. 第30回日本環境感染学会総会・学術集会 (2015年2月20日～21日). 第201回ICD講習会“ワクチンと感染制御” 講演「ロタウイルスなど近く定期接種化が見込まれるワクチン」. 2015年2月21日. 神戸.

H. 知的財産の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7) 費用対効果分科会

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

定期接種下の高齢者肺炎球菌ワクチン接種の費用効果に関する分析

研究分担者 星 淑玲 筑波大学医学医療系研究員
研究協力者 大久保一郎 筑波大学医学医療系教授

研究要旨

2014年10月から高齢者を対象とした肺炎球菌ワクチンが定期接種になった。5年スパンで65歳以上の者全員がカバーされるように、各年に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳となる者が助成対象者となる。初年度ではこれらの対象者に加え101歳以上の高齢者も対象となっている。本研究では、この接種方式を「分割ストラテジー」と定義し、これとは別に「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」と「65歳以上一括接種ストラテジー」の計3つのストラテジーを設定し、それぞれのストラテジーの増分費用効果比を推定し効率を比較することを目的とした。肺炎球菌起因の侵襲性肺炎球菌疾患(髄膜炎、肺炎を伴う菌血症と肺炎を伴わない菌血症を含む)の罹患率、後遺症の発現率、各種費用データを用いて、マルコフ・モデルを作成した。疫学データは国内の文献から、ワクチン効果は海外の文献から引用した。その結果、プログラムなしと比較した場合の各ストラテジーの1 QALY獲得あたりの増分費用は「分割接種ストラテジー」、「65～80歳年齢限定一括接種ストラテジー」、「65歳以上一括接種ストラテジー」の順で、それぞれ、29,107,379円、11,232,203円、13,038,976円であった。高齢者の23価肺炎球菌ワクチンは、ストラテジーにかかわらずcost-effectiveとはいえないが、「65歳～80歳の年齢限定一括接種ストラテジー」または「65歳以上一括接種ストラテジー」の方が、現行の分割ストラテジーより費用効果に優れることが示唆された。

A. 研究目的

長く人々に記憶されてきた我が国の三大死因である、「がん、心臓病、脳卒中」は2011年から「がん、心臓病、肺炎」となった¹⁾。特に高齢者において肺炎が死因となる場合が多い¹⁾。肺炎を起こす病原体には、細菌・ウイルス・リケッチャ・真菌などがあるが、そのうち、肺炎を起こす細菌として多いものの一つが肺炎球菌である。この肺炎球菌による重症化等を予防するには23価肺炎球菌ポリサッカライドワクチン(以下PPSV-23とする)と沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV-13)の二種類の肺炎球菌ワクチンがある。我が国においてPPSV-23は1988年に承認され、長い間高齢者の肺炎球菌による重症予防の唯一のワクチンであった。一方、PCV-13は2014年6月に65歳以上の高齢者の肺炎球菌による感染症の予防の効能・効果が追加承認された。PPSV-23とPCV-13では、抗体産生メカニズム、ワクチンに含まれる血清型、肺炎球菌感染症の血清型に対するカバー率、侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)または非IPD

への有効性、および接種費用などの面で異なる。

2014年10月から高齢者を対象としたPPSV-23の定期接種が開始された。5年スパンで65歳以上の方全員がカバーされるように、各年に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳、100歳となる者が助成対象者となる。初年度ではこれらの対象者に加え101歳以上の高齢者も対象となっている。本研究では、この接種方式を「分割ストラテジー」と定義し、別に二つの接種ストラテジーを設定し、それぞれのストラテジーの効率性を推定・比較することを目的とした。

B. 研究方法

費用効果分析の手法を用いて、評価したいストラテジー X と比較のために用いるストラテジー Y との費用の差を分子に効果の差を分母にし、増分費用効果比を求めた。本研究では効果の指標を「質を調整した生存年(QALY, Quality adjusted life year)」を用いたので、増分費用効果比は、追加的に1 QALYを

獲得するための追加費用となる。研究は、文献レビュー、接種戦略の設定、モデルの構築、データの収集と推計、増分費用効果比の推定、感度分析の順で行った。本研究は公表された学術論文や公的統計資料から必要なデータを二次的に取扱い、特定個人を対象としたものではないため倫理規定上は特別な審査は不要と考える。

(1) 文献レビュー

医学中央誌、厚生労働科学研究成果データベース、政府統計資料、PubMed database、Medline、The Cochrane Database of Systematic Reviews、Health Technology Assessment database、The NHS Economic Evaluation Databaseを使って行った。

(2) 戦略の設定

3つの接種戦略を設定した(図1)。(i) 現行の分割接種戦略、(ii) 65歳以上一括接種戦略、(iii) 65～80歳の年齢限定一括接種戦略。

(3) モデルの構築

マルコフモデルには7つのヘルス・ステータスを設定した(図1)。ステータスからステータスへは遷移確率に従って移動する。1マルコフ・サイクルは1年とし、モデルは接種から15年間回したのち、その年齢における平均余命が足される。

(4) データの収集と推計

モデルに使用される各種疫学データと費用データは表1に示す。侵襲性肺炎球菌感染症(以下、IPDとする)の罹患率、患者の年齢分布、IPDに占める髄膜炎、菌血症などの割合、患者由来原因菌の血清型に占めるワクチン含有血清型の割合(以下、血清型含有率とする)は病原微生物検出情報(IASR)から得た²⁾。ワクチン効果は2014年のコクランレビュー³⁾とsmithら(2012年)⁴⁾のデータを組み合わせてモデルに適用した。市中肺炎に対するワクチン効果については、コクランレビューのmeta-analysisの結果に基づいて「なし」と仮定した³⁾。

(5) 増分費用効果比の推定

増分費用効果比

$$= (\text{費用}_{S_x} - \text{費用}_{S_y}) \div (\text{効果}_{S_x} - \text{効果}_{S_y})$$

S_x = 戦略 x (評価したい戦略)

S_y = 戦略 y (比較に用いる戦略)

(6) 感度分析

モデルの安定性と各パラメーターの結果に対するインパクトを見るために感度分析を行った。分析に用いた上限値と下限値は、費用データの場合はベース・ケースの±50%、遷移確率の場合は±20%を用いた。

C. 研究結果

表2は1接種あたり8,116円、接種率50.4%として設定した場合の1人当たりの接種費用、罹病時の医療費および質を調整した生存年(QALY)を示す。定期接種実施前(プログラムなし)に比べ各接種戦略はQALYの増加と罹病のための医療費の減少をもたらした。しかし、接種に要する費用が減少した医療費を上回ったため、全体としては費用の増加を要することとなった。1 QALY獲得あたりの増分費用は「分割接種戦略」、「65～80歳年齢限定一括接種戦略」、「65歳以上一括接種戦略」の順でそれぞれ、29,107,379円、11,232,203円、13,038,976円であった。一方、現行の分割接種戦略と比較した場合の1QALY獲得あたりの費用は、「65～80歳年齢限定一括接種戦略」、「65歳以上一括接種戦略」でそれぞれ、565,170円と4,953,767円であった。増分費用効果比に影響を与える変数は三つの戦略で共通であり、接種費用、IPDの罹患率及びワクチン効果であった(図2)。

D. 考察

本モデルでは接種の現状を反映してない、または、反映できない部分がある。(1) 一部の自治体は定期接種対象者以外の高齢者にも助成を行っている。これら定期外の助成接種者が増えれば増えるほど結果は「65歳以上一括接種戦略」に近づいていくと考えられる。(2) 一括接種戦略では接種意思のある者は全て一年目で接種を受けると仮定した。年齢とともに増加する罹患率と接種経過年数とともに低下するワクチン効果の両方の影響から考えると、70～75歳で接種受けることを選択する高齢者が多くなればなるほど一括接種戦略の増分費用効果比が好ましくなるであろう。(3) 子供の定期肺炎球菌ワクチン接種による集団免疫効果と肺炎球

菌感染症患者由来の血清型の変化についてはデータが不十分なためモデルに組み入れることはできなかった。いずれのストラテジーにおいても、血清型の変化はワクチン効果の低下に、集団免疫効果は罹患率の低下につながるため、集団免疫効果と、肺炎球菌感染症患者由来の血清型の変化は費用効果を好ましくない方向に動すと考えられる。

E. 結論

高齢者の23価肺炎球菌ワクチンはストラテジーにかかわらずcost-effectiveとは言い難いが、65歳～80歳の年齢限定一括接種ストラテジーまたは65歳以上一括接種ストラテジーの方が、現行の分割ストラテジーより費用効果に優れることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Economic evaluation of vaccination programme of mumps vaccine to the birth cohort in Japan. *Vaccine*. 2014 Jul 16;32(33):4189-97.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

- 1) 2011年人口動態統計。
- 2) IASR. 侵襲性インフルエンザ菌・肺炎球菌感染症 2014年8月現在。2014;35:229-230.
- 3) Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD000422. DOI: 10.1002/14651858.CD000422.pub3.
- 4) Smith KJ, Wateska AR, Nowalk MP, Raymund M, Nuorti JP, Zimmerman RK. Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 2012;307(8),804-12.
- 5) Ministry of Internal Affairs and communications. *Population Estimates (October 2014)*. Tokyo: Statistics Bureau: 2015.
- 6) Ubukata k. Juusyougata no rensa kyuuujinn・haiennkyuukin kannsennsyouni taisuru saberanssu no koutiku to byouinn kaiseki, sono sinndann tiryou ni kannsuru kennkyuu. *Report of Health and Labour Sciences Research Grants*. Tokyo: Ministry of Health, Labour, and Welfare; 2013;1-33. [In Japanese]
- 7) National Health Insurance drug price scheme, 2014.
- 8) Letter from Pfizer Inc. Japan to Ministry of Health, Labour and Welfare: about the price of Prevnar13[®]. June 24, 2014. [In Japanese]
- 9) Medical Economics Division, Health Insurance Bureau, 2012. *Iryou kyuhu jitai tyousa*, 2012. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare 2012. [In Japanese]

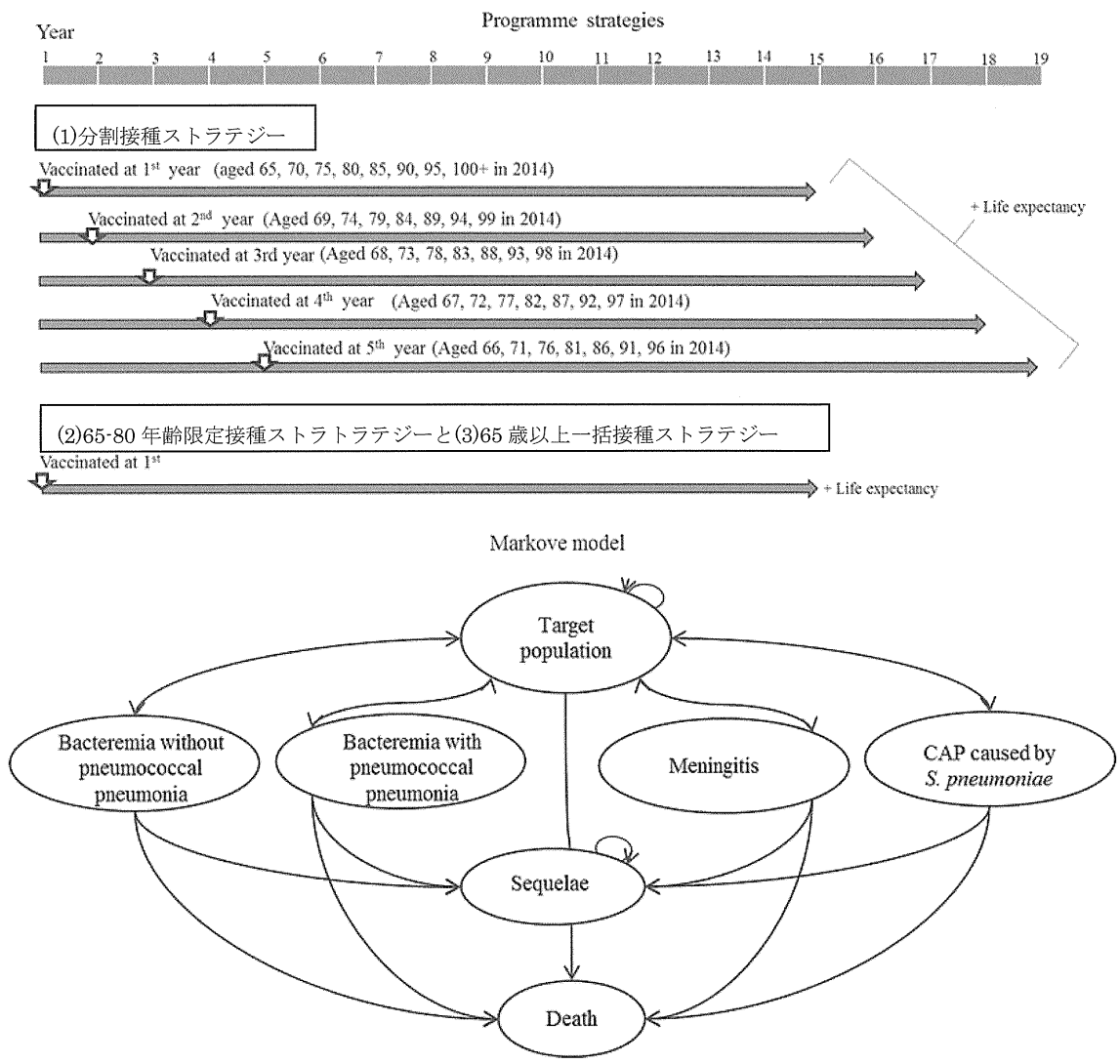


図 1. ストラテジーと余命延長マルコフ・モデル

表 2. 費用効果分析の結果

	接種費用 ¥ (1)	医療費 ¥ (2)	合計 ¥ (3)=(1)+(2)	効果 QALY (4)	増分費用 ¥ (5)	増分効果 QALY (6)	増分費用公課比 ¥/QALY gained (5)/(6)
プログラムなし	0	58,242	58,242	16.17511	-	-	-
分割ストラテジー	3,859	58,194	62,053	16.17524	3,811	0.00013	29,107,379
65-80 歳一括ストラテジー	2,909	59,268	62,177	16.17546	3,935	0.00035	11,232,203
65 歳以上一括ストラテジー	4,090	59,252	63,342	16.17550	5,100	0.00039	13,038,976
分割ストラテジー					-	-	-
65-80 歳一括ストラテジー					124	0.000219	565,170
65 歳以上一括ストラテジー					1,289	0.000260	4,953,767

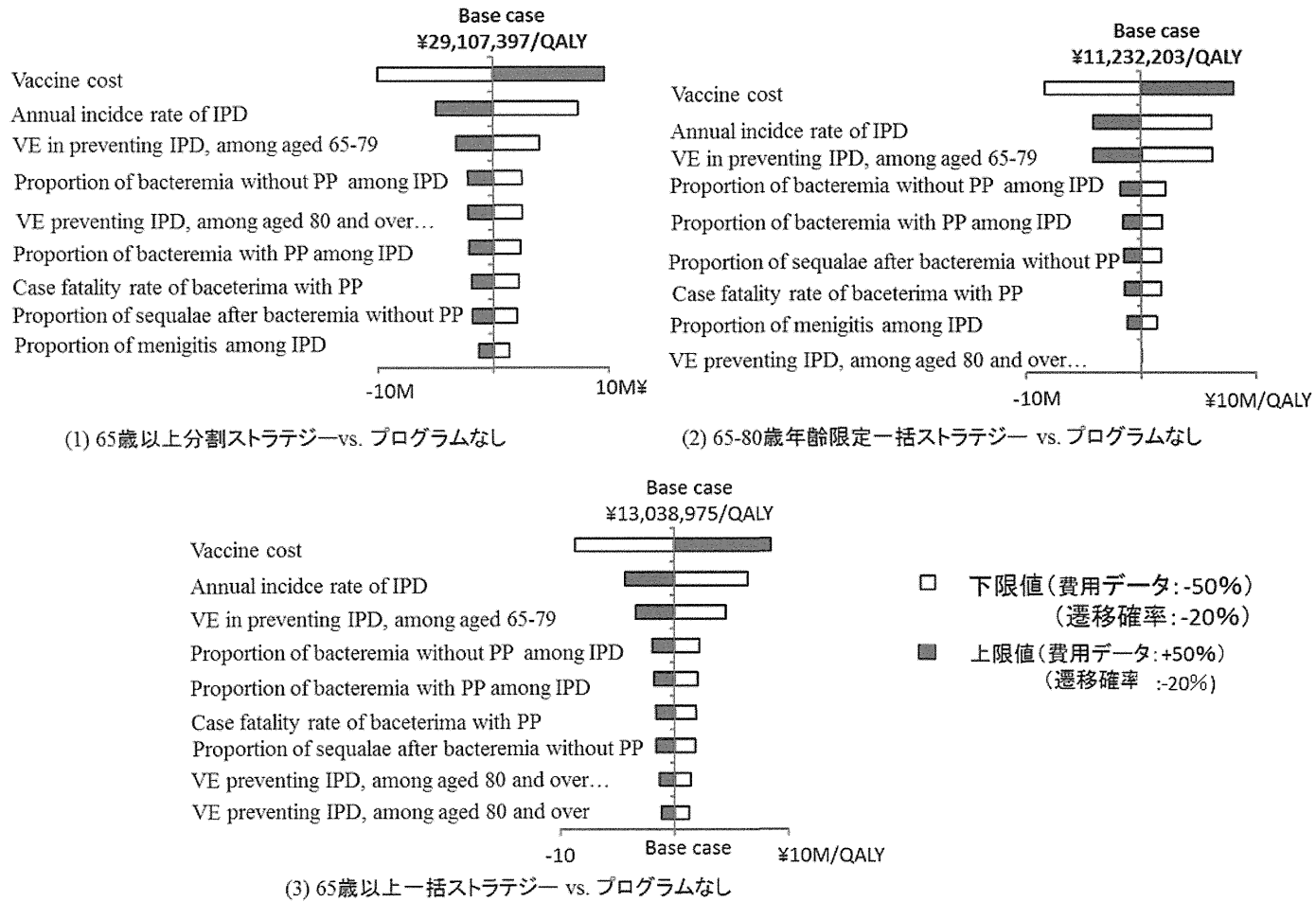


図 2. 感度分析の結果

8) 微生物検索・病原診断分科会

厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

2013/14 シーズン、インフルエンザワクチン接種による免疫応答
— ワクチン株と流行株に対する免疫応答の比較 —

研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	菅野 恒治	菅野小児科医院
研究協力者	森川佐依子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究協力者	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究協力者	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究分担者	大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター、大阪市立大学

研究要旨

2013/14 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗体を評価するため、AH1pdm 型については ワクチン株 A/カリフォルニア/7/2009 および流行分離株 A/大阪/52/2014 (H1pdm)、AH3 型はワクチン株 A/テキサス/50/2012 および流行分離株 A/大阪/49/2014 (H3) を測定抗原とし、ワクチン接種前後の HI 抗体価を測定した。対象は児童養護施設入所者 30 名である。

AH1pdm 型についての測定結果では、ワクチン株に対し抗体応答率(接種前より 4 倍以上上昇) 10%、抗体上昇倍率 3.3 倍(幾何平均抗体価 122→403)、抗体保有率(≥ 1:40)は 83%→97%となった。流行分離株については抗体応答率 10%、抗体上昇倍数 1.6 倍(幾何平均抗体価 134→221)、抗体保有率(≥ 1:40) 77%→93%であった。(表 1)

AH3 型では、ワクチン株に対し抗体応答率 10%、抗体上昇倍率 1.6 倍(幾何平均抗体価 122→200)、抗体保有率(≥ 1:40) 93%→100%、流行分離株に対して抗体応答率 7%、抗体上昇倍率 1.4 倍(幾何平均抗体価 20→27)、抗体保有率(≥ 1:40) 30%→50%であった。(表 1)

B 型については、本シーズンのワクチン株：山形系統 B/マサチューセッツ/2/2012 に対して、抗体応答率 10%、抗体上昇倍数 1.3 倍(幾何平均抗体価 24→31)、抗体保有率(≥ 1:40) 43%→60% であった。ちなみに ビクトリア系統 B/ブリスベン/60/2008 に対しての抗体応答率 0%、抗体上昇倍数 1 倍(幾何平均抗体価 31→31)、抗体保有率(≥ 1:40) 60%→63%となった。(表 1)

通常ワクチンの免疫応答はワクチン株に対する抗体価測定によって評価されている。本シーズンのインフルエンザ流行は 2010/11 シーズン以来の AH1pdm 型が主流となり、AH3 型、B 型と流行の遷延化が認められた。この様な流行背景のなか、季節性ワクチン接種による免疫応答をワクチン株と流行分離株について比較したが、AH1pdm 型ではワクチン株、流行分離株に対する免疫応答に大きな差を認めなかった。AH3 型では、両者に対する免疫応答で誘導された抗体価の分布に乖離が認められ(図 1)、今後ワクチンの臨床効果を念頭においての抗体誘導能を議論する場合には、さらに知見を蓄積する必要あると考えられる。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため国際的な評価基準(EMA 基準)が使用され、特

に新型インフルエンザや高病原性トリインフルエンザワクチンについては、これに基づく抗体誘導能が評価・公表されている。しかし、季節性ワクチンの評

価については、対象とする集団の個人についての特性などから、免疫学的も一線が引き難く、一般にワクチン株に対する抗体価の測定によって評価されている。

しかし、実際の流行時におけるワクチンの臨床効果を検討する場合、流行株に対する抗体が誘導されているかどうかが重要である。過去、主に成人層を対象にワクチン株、流行分離株について抗体価を測定し、両者に対する免疫応答を検討してきた。2010/11、2011/12、2012/13の3シーズンについて、本研究班として報告済みであるが^{1,2)}、何れのシーズンもAH3型が流行主因であり、前2シーズンについては、含有ワクチン株も同一、2012/13シーズンも類似抗原を含有するワクチン接種のもと、流行分離株との免疫応答は2012/13シーズンは前2シーズンに比べ低い傾向を示した。

本シーズンは対象を若年層に替え、同様な検討を進めた。AH1pdm型にはワクチン株A/カリフォルニア/7/2009および2013/14シーズン流行分離株A/大阪/52/2014(H1pdm)、AH3型はワクチン株A/テキサス/50/2012および流行分離株A/大阪/49/2014(H3)を測定抗原に用い、それぞれに対して、どの程度の抗体誘導があったかを検討するため、接種前後のHI抗体価を測定した。なお、当該シーズンは、2010/11シーズン以来のAH1pdm型が流行因子の主流、続いて、AH3型、B型と3型の流行による遷延化が認められた。

B. 研究方法

対象は、2013/14シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた児童養護施設の入所者30名(年齢7歳～19歳 中央値14.6歳)である。ワクチン接種は2013年10月末、検体採取(採血)は接種前または接種時(I)、接種後約1ヵ月後(II)に行なった。

HI抗体価測定は、RDE(デンカ生研)処理後、モルモット血球を使用し、定法に従い実施した。測定抗原として、ワクチン株 A/カリフォルニア/7/2009(H1pdm)、A/テキサス/50/2012(H3)、B/マサチューセッツ/2/2012(山形系統) およびB/ブリスベン/60/2008(ビクトリア系統) : (デンカ生研)、流行分離株はA/大阪/52/2014(H1pdm)、A/大阪/49/2014(H3)で、MDCK細胞を用い分離された株である。(倫理面への配慮)

本研究の実施について大阪市立大学大学院医学研究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. AH1pdm型について(表1)

ワクチン株に対する免疫応答 : A/カリフォルニア/7/2009(H1pdm)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で122→403、抗体応答率は10%、抗体上昇倍数は3.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は97%であった。

流行分離株に対する免疫応答 : A/大阪/52/2014(H1pdm)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で134→221、抗体応答率は10%、抗体上昇倍数は1.6倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は93%であった。

2. AH3型について(表1)

ワクチン株に対する免疫応答 : A/テキサス/50/2012(H3)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で122→200、抗体応答率は10%、抗体上昇倍数は1.6倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は100%であった。

流行分離株に対する免疫応答 : A/大阪/49/2014(H3)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で20→27、抗体応答率は7%、抗体上昇倍数は1.4倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は50%であった。

3. B型について(表1)

ワクチン株(山形系統)に対する免疫応答 : B/マサチューセッツ/2/2012(山形系統)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で24→31、抗体応答率は10%、抗体上昇倍数は1.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は60%であった。

B(ビクトリア系統)に対する免疫応答 : B/ブリスベン/60/2008(ビクトリア系統)に対する幾何平均抗体価は、接種前(I)、接種後(II)で31→31、抗体応答率は0%、抗体上昇倍数は1倍、ワクチン接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は63%であった。

D. 考察

2013/14シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種により、接種後の抗体保有率($\geq 1:40$)は、ワクチン株では、AH1pdm、AH3型両株とも抗体保有率($\geq 1:40$)97%、100%と国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体を誘導したことを示した。しかし、両者とも接種前に83%、90%と、もともと対象とした集団では、ワクチン株に対して抗体保有率が

高く、AH1pdm型では幾何平均抗体価の抗体上昇倍数は3.3倍(122→403)、抗体応答率 10%、AH3型で幾何平均抗体価の抗体上昇倍数は1.6倍(122→200)、抗体応答率 10%であり、2013/14シーズン季節性インフルエンザワクチンに対する抗体応答は特別高いものではなく、毎年のワクチン接種により、既に免疫応答の頭打ち状況にある結果とも考えられる。

また、B型については、抗体保有率(≥1:40)60%とEMA基準を満たしたものの、接種前に43%、その他幾何平均抗体価の抗体上昇倍数は1.3倍(24→31)、抗体応答率 10%であり、ワクチン接種による免疫応答は非常に悪いと判断しても良いと考える。

一方、流行分離株を測定抗原に用いた免疫応答は、AH1pdm型で、抗体保有率(≥1:40)93%と国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体を誘導したことを示した。しかし接種前に77%と高く、幾何平均抗体価の抗体上昇倍数は1.6倍(134→221)であり、ワクチン株についての誘導と同様の反応性から、ワクチン株と流行分離株の抗原性が類似していたことが示唆される。なお、当シーズン国内で分離された株の抗原性の解析結果でも、ワクチン株と一致していると報告されている。³⁾

AH3型では、抗体保有率(≥1:40)50%とEMA基準に辛うじて達していたが、接種前の保有率30%であり、その抗体価の分布(図1)から、ワクチン株と流行分離株が抗原的に乖離していた結果(図1)と考察できる。一方、当シーズンに国内で分離された流行株の抗原性の解析結果³⁾では、分離株の抗原性はワクチン株A/テキサス/50/2012(H3)類似株と報告されており、この抗体価分布の乖離が、抗原的に類似した株であったがブースター効果を発揮できない株であったか、今回の対象の年齢的な特性(若年層)が関連していたのか、今後の検討課題でもある。さらに流行分離株についての指標を≥20保有率でみると50%、≥10保有率80%近くあり、流行状況も特にAH3型がAH1pdm型に続いて大きな流行を示していない。ワクチン株と流行分離株に対する免疫応答の乖離があり、低い抗体価しか獲得していない状況下で、抗体価と防御の意義、並びにワクチン株選定に由来する問題を再検討する必要があるだろう。ワクチン株の選定に関しては、2014/15シーズンの季節性インフルエンザワクチン株、特にAH3型に関して考慮が加えられている³⁾。従って、本対象について、

2014/15シーズンにも検討を加えたい。

E. 結論

AH1pdm型について:2013/14シーズン、新型出現かと注目された2010/11シーズン以来の流行要因となった。2012年以来季節性インフルエンザワクチンにはA/カリフォルニア/7/2009(H1pdm)が含有されており、ワクチン接種によって誘導された抗体を評価するため、同株と本シーズンの流行分離株を用い、接種前後のHI抗体価を測定した。両抗原に対する免疫応答を比較すると、同等の反応を示し、数年来の流行であったが、毎年のワクチン接種による追加免疫の影響もあり、接種前の抗体保有率(≥1:40)も80%前後と高く、流行分離株についても、2009年の流行以来宿主に免疫抑制を加えるような大きな流行がなかったため、大きく抗原変異していないことが示唆された。

AH3型について:同様な測定を行った。ワクチン株については、昨シーズンに認められた傾向²⁾以上に、抗体保有率(≥1:40)は100%と高く、一方、流行分離株に対する抗体保有率(≥1:40)は50%、抗体価の分布においても、乖離した結果であった(図1)。ただし、本シーズンの国内で分離されたAH3型の抗原性はワクチン株と類似していた報告もあり³⁾、単に、ワクチン株との抗原性の変異を反映したものと考え難く、今後、臨床上での効果判断に考慮されるべき問題であろう。

参考文献

- 1) 加瀬哲男、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、前田章子、菅野恒治、大藤さとこ、廣田良夫、2010/11および2011/12シーズンに同一株の季節性インフルエンザワクチンの連続接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体の評価、厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成24年度 総括・分担報告書 研究代表者 廣田良夫、平成25年3月 193-196
- 2) 加瀬哲男、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、前田章子、菅野恒治、大藤さとこ、廣田良夫、2012/13シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全

性等についての分析疫学研究 平成25年度
 総括・分担報告書 研究代表者 廣田良夫、平成
 26年3月 183-185

3) インフルエンザ2013/14シーズン IASR
 vol. 35、251-253、2014

前田章子、菅野恒治、加瀬哲男、大藤さとし、福島
 若葉、廣田良夫、2013/14シーズン、インフルエン
 ザワクチン接種による免疫応答—ワクチン株と流
 行株に対する免疫応答の比較— 第18回日本ワク
 チン学会学術集会(2014年12月6日～7日、福岡)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 2013/14 インフルエンザワクチン接種による免疫応答

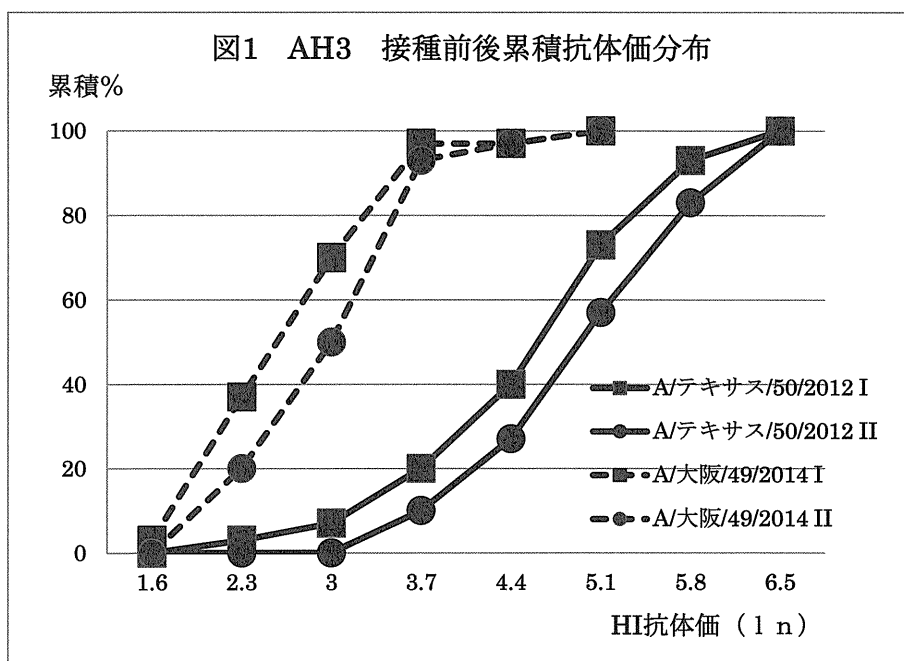
		ワクチン株		流行分離株	
		I(接種前)	II(接種後)	I(接種前)	II(接種後)
AH1pdm**	GMT*	122	403	134	221
	GMT II/I		3.3倍		1.6倍
	≥4 II/I(%)		10%		10%
	≥40(%)	83%	97%	77%	93%
AH3**	GMT*	122	200	20	27
	GMT II/I		1.6倍		1.4倍
	≥4 II/I(%)		10%		7%
	≥40(%)	93%	100%	30%	50%
B**	GMT*	24	31	31	31
	GMT II/I		1.3倍		1倍
	≥4 II/I(%)		10%		0%
	≥40(%)	43%	60%	60%	63%

*幾何平均値

**測定抗原

	ワクチン株	流行分離株
AH1pdm	カリフォルニア/2/2009	大阪/52/2014
AH3	テキサス/50/2012	大阪/49/2014
B	マサチューセッツ/2/2014	ブリスベン/60/2008

図1 AH3 接種前後累積抗体価分布



厚生労働科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業
(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
分担研究報告書

インフルエンザワクチン接種による免疫応答
— B型山形系統とビクトリア系統ワクチン株による免疫応答の比較 —

研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究協力者	菅野 恒治	菅野小児科医院
研究協力者	森川佐依子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究協力者	廣井 聡	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究協力者	中田 恵子	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究分担者	加瀬 哲男	大阪府立公衆衛生研究所感染症部ウイルス課
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター、大阪市立大学

研究要旨

2013/14シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗体について、主にA型ワクチン株および流行分離株の接種前後のHI抗体価を測定し、ワクチン株と流行分離株に対する免疫応答を比較した。またB型に対する免疫応答は低かった¹⁾。現在、B型に関して、製造部門で、B型2価(山形系統、ビクトリア系統)の導入が検討されている。現在の抗原量による免疫誘導能は低く^{1,2)}、さらなる抗原量の減量で免疫応答に与える影響はどうか。また、山形系統とビクトリア系統のワクチン接種により、交差免疫誘導は起きないのか。この問題を検討するため、2013/14シーズンのインフルエンザワクチン接種による免疫応答¹⁾の対象とした、児童養護施設入所者30名と同施設における過去3シーズンの季節性ワクチン接種者 2010/11シーズン28名、2011/12シーズン30名、2012/13シーズン33名について、B型ビクトリア系統、山形系統抗原に対するHI抗体価測定を実施した。ちなみに、2010/11、2011/12シーズンのワクチン株はビクトリア系統：B/ブリスベン/60/2008、2012/13、2013/14シーズンのワクチン株は山形系統2012/13：B/ウイスコンシン/1/2010、2013/14：B/マサチューセッツ/2/2012である。

各シーズンの測定結果(表1)は、2010/11シーズン、ビクトリア系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)11%、抗体上昇倍率 1.4倍(幾何平均抗体価 22→30)、抗体保有率(≥1:40)は39%→46%、山形系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)11%、抗体上昇倍率 1.7倍(幾何平均抗体価 22→37)、抗体保有率(≥1:40)は39%→68%となった。

2011/12シーズン、ビクトリア系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)17%、抗体上昇倍率 2.0倍(幾何平均抗体価 20→40)、抗体保有率(≥1:40)は35%→85%、山形系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)13%、抗体上昇倍率 1.4倍(幾何平均抗体価 16→22)、抗体保有率(≥1:40)は33%→47%であった。

2012/13シーズン、ビクトリア系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)6%、抗体上昇倍率 1.1倍(幾何平均抗体価 20→22)、抗体保有率(≥1:40)は15%→21%、山形系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)30%、抗体上昇倍率 1.9倍(幾何平均抗体価 13→25)、抗体保有率(≥1:40)は8%→27%となった。

2013/14シーズン、ビクトリア系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)0%、抗体上昇倍率 1.0倍(幾何平均抗体価 31→31)、抗体保有率(≥1:40)は60%→63%、山形系統(ワクチン株)の抗体応

答率(接種前より4倍以上上昇)10%、抗体上昇倍率 1.3倍(幾何平均抗体価 24→31)、抗体保有率(≥1:40)は43%→60%となった。

さらに、シーズン別にそれぞれの交差免疫応答を幾何平均値で比較したところ、ビクトリア系統含有シーズン(2010/11、2011/12)では山形系統の免疫応答誘導が示唆された。(図1)

過去、4シーズンをとおして、B型についてワクチン接種による免疫応答は、国際的な評価基準(EM A基準)を指標とするまでもなく、非常に低いと考えられ、B型ワクチンの抗体誘導能を議論する場に、4価に向けての抗原量の減量・含有抗原量の比率等さらなる検討が必要であろう。

A. 研究目的

B型インフルエンザウイルスは、抗原的にビクトリア系統と山形系統に区分され、ワクチン株の選定には前年の流行状況等を考慮されている。しかし、2013/14シーズンのように両者が混合流行することもある³⁾。また、一般にB型ワクチンによる免疫応答は低く^{1,2)}、製造部門で欧米並みに4価(B型2系統)の導入が検討されているが、全ワクチン含有抗原量(総蛋白量)の問題もあり、現行では3価である。また、ビクトリア系統と山形系統の交差免疫が誘導されないか、あまり検討された報告は少なく、1990年代当初、成人対象の研究⁴⁾や2010年代に入って小児を対象に検討されている⁵⁾。そこで、ワクチン株がビクトリア系統であった2010/11、2011/12シーズン、山形系統であった2012/13、2013/14シーズンの保存検体(血清)について、両株に対するHI抗体価を測定し、交差免疫の誘導の可能性について考察した。

B. 研究方法

対象は、2013/14シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた児童養護施設の入所者30名(年齢7歳～19歳 中央値14.6歳)である。ワクチン接種は2013年10月末、検体採取(採血)は(I)接種前または接種時、(II)接種後約1ヵ月後に行なった。

さらに、同施設においては、毎年季節性インフルエンザワクチン接種を実施し、2013/14シーズン同様に検体採取し、検体(血清)を保存している。2010/11シーズン28名、2011/12シーズン30名、2012/13シーズン33名を対象とした。

HI抗体価測定は、RDE(デンカ生研)処理後、ニワトリ血球を使用し、定法に従い実施した。測定抗原として、Bビクトリア系統 B/ブリスベン/60/2008、山形系統 B/ウイスコンシン/1/2010:2012/13シーズン、B/マサチュセッツ/2/2012:2013/14シーズン(デンカ生研)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の実施について大阪市立大学大学院医学研

究科・倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2010/11シーズン、ビクトリア系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)11%、抗体上昇倍率 1.4倍(幾何平均抗体価 22→30)、抗体保有率(≥1:40)は39%→46%、山形系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)11%、抗体上昇倍率1.7倍(幾何平均抗体価 22→37)、抗体保有率(≥1:40)は39%→68%となった。(表1)

2011/12シーズン、ビクトリア系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)17%、抗体上昇倍率 2.0倍(幾何平均抗体価 20→40)、抗体保有率(≥1:40)は35%→85%、山形系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)13%、抗体上昇倍率1.4倍(幾何平均抗体価 16→22)、抗体保有率(≥1:40)は33%→47%であった。(表1)

2012/13シーズン、ビクトリア系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)6%、抗体上昇倍率 1.1倍(幾何平均抗体価 20→22)、抗体保有率(≥1:40)は15%→21%となった。山形系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)30%、抗体上昇倍率 1.9倍(幾何平均抗体価 13→25)、抗体保有率(≥1:40)は8%→27%であった。(表1)

2013/14シーズン、ビクトリア系統の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)0%、抗体上昇倍率 1.0倍(幾何平均抗体価 31→31)、抗体保有率(≥1:40)は60%→63%となった。山形系統(ワクチン株)の抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)10%、抗体上昇倍率 1.3倍(幾何平均抗体価 24→31)、抗体保有率(≥1:40)は43%→60%であった。(表1)

各シーズンの抗体価を累積分布として表示した。(図2、3、4、5) Bビクトリア系統に対する累積抗体分布を(直線)で、B山形系統に対する累積抗体分布を(破線)で示し、接種前/接種後の分布は(細線)/(太線)で示した。これらの結果から、2010/11、2011/12シーズンは両系統の抗原に対して免疫応答

が誘導されていることが示唆された。

D. 考察

インフルエンザワクチンのB型については、1987、1988年から大きく山形系統、ビクトリア系統と抗原的に2系統に区分されているが、流行規模の大きさの危惧も低いことから、免疫応答等について検討されることも少なく、基本的に前年度の流行状況等をふまえ、ワクチン含有株として1系統が選定されてきた。しかし、流行因子に2系統が混在することもあり、欧米では既にB型2系統を含むインフルエンザ4価ワクチンも市販されている。わが国でも製造部門で試行されているが、ワクチン含有抗原量(総蛋白質量)の調整で実現していない。序にもふれたように、B型ワクチンについては、その免疫応答は低く、抗原量の減量による免疫応答の更なる低下も危惧される。また、抗原的に2系統に区分されるが、両者間での交差免疫応答について、検討した研究報告も少なく、1990年代初めには個人のプライミングが関連するような報告⁴⁾も見受けられるが、その後ほとんど検討されていない。その後2010年頃からの研究報告も見られるが⁵⁾、プライミングの関連性が示唆されている。

今回、2013/14シーズンの季節性インフルエンザワクチンの免疫応答に関する検討から遡り、過去3シーズンも含めB型ワクチン株系統と免疫応答について検討した。対象は児童養護施設入所者 5歳～18歳の学童、生徒である。ワクチン抗原として、前2シーズンはビクトリア系統、後2シーズンは山形系統を含有していた。

4シーズンの結果から、前2シーズンは、含有株のビクトリア系統に対する免疫応答のみならず、山形系統抗原にも免疫応答を示し、交差免疫誘導の可能性が示唆された。一方、後の2シーズンは山形系統には低い免疫応答を示したが、ビクトリア系統に対する応答は認められなかった。

この結果から、今回対象とした集団の年齢層が関与しているものか、さらに年齢層を拡げての検討も必要であると考えられる。

E. 結論

インフルエンザワクチンに含有されるB型抗原の系統(ビクトリア、山形)と、両者での交差免疫誘導の可能性を探るべく、2010/11シーズンから4シーズンに涉って、ワクチン接種前後の2系統抗原に対す

るHI抗体を測定した。2010/11、2011/12シーズンの含有抗原はビクトリア系統、2012/13、2013/14シーズンは山形系統であったが、前2シーズンでは、両抗原に対する免疫応答が認められ、ビクトリア系統のワクチン接種により山形系統に対する交差免疫誘導が示唆された。対象とした年齢層が若年層であり、プライミングとの関連も考慮すべきかもしれないので、更に年齢幅を拡げた検討が必要である。

参考文献

- 1) 前田章子、菅野恒治、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、加瀬哲雄、大藤さところ、福島若葉、廣田良夫、2013/14シーズン、インフルエンザワクチン接種による免疫応答 ―ワクチン株と流行株に対する免疫応答の比較― 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成26年度 総括・分担報告書 研究代表者 廣田良夫、平成27年3月 in press
- 2) 鈴木英太郎、中山哲夫 小児インフルエンザワクチンにおける抗体価と接種回数について(第3報) 第18回日本ワクチン学会学術集会 プログラム・抄録集 p 157 2014
- 3) インフルエンザ2013/14シーズン IASR Vol. 35, 251-253, 2014
- 4) Levandowski RA, Gross PA, Weksler M, Staton E, Williams MS, Bonelli J. Cross-reactive antibodies induced by monovalent influenza B virus vaccine J Clin Microbiol. 29(7):1530-2. 1991
- 5) Skowronski DM, Hottes TS, De Serres, Ward BJ, Janjua NZ, Sabaiduc S, Chan T, Petric M. Influenza B/Victoria antigen induces storonng recall of B/Yamagata but lower B/Victoria response in children primed with two doses of B/Yamagata Pediatr Infect Dis J. 30(10):833-9. 2011

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし