

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 鈴木 翼
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第608号
学位授与の日付 平成26年3月24日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Effectiveness of a trivalent influenza vaccine among children in two consecutive seasons in a community in Japan
(連続した2シーズンにおける小児に対するインフルエンザワクチン効果の検討)

論文審査委員 主査 教授 齋藤 昭彦
副査 教授 藤井 雅寛
副査 教授 齋藤 玲子

博士論文の要旨

【背景と目的】 インフルエンザウイルスは呼吸器感染の主な原因ウイルスであり、毎年冬季に流行を起し重症・死亡例が発生している。発症や重症化の予防にはワクチンが有効とされており、本邦ではA(H1N1)pdm09型、A(H3N2)型、B型の3種のウイルス株を用いた3価不活化ワクチンが使用されている。本邦の小児に対しては2010年度まで世界各国に比べて少ない用量での接種であったが、2011年度よりWHOが推奨する用量に増量された。ワクチン効果は、ワクチン接種により集団内の疾病発生率がどの程度低下したかを示す指標である。健康な小児におけるインフルエンザワクチン効果は約60%と報告されている。

しかし、流行株とワクチン株の一致や、ワクチンの免疫原性、過去の流行状況によって数値は異なるため他国のデータを参照することができず、毎年本邦で独自に調査する必要がある。そこで申請者らは長崎県諫早市の小児を対象に2011/12年、2012/13年の2シーズンにおけるインフルエンザワクチン効果を推定した。

【方法】 諫早市では毎年の小児インフルエンザワクチン接種に対し助成を行っている。市が保有する接種記録より、助成の対象である諫早市内在住の1~11歳の小児を、各シーズンのインフルエンザワクチン接種を1回以上受けた群(接種群)と、受けなかった群(非接種群)の2群に分割した。さらに、市内全ての小児科医療機関が参加する諫早医師会インフルエンザ患者全数登録調査データより、市内の1~11歳のA型およびB型インフルエンザ罹患者を接種群と非接種群の2群に分割した。各シーズンのウイルス型別、年齢群別について接種群と非接種群それぞれの罹患率から、ワクチン接種の有無によるインフルエンザ罹患の相対危険度およびワクチン効果を算出し、カイ二乗検定を用いて比較した。

【結果】 接種助成対象の小児は2011/12年シーズンが14,562名、2012/13年シーズンが14,282名であった。インフルエンザワクチン接種率は2011/12年シーズンが67.7%、2012/13年シーズンが61.4%であり、その割合は年長になるに従い低下した。患者登録調査によると、市内のインフルエンザ流行は両シーズンともにA型とB型の混合流行であった。2011/12年シーズンのワクチン効果はA型が23%($p<0.001$)、B型が20%($p=0.001$)であり、B型に比べてA型でワクチン効果が高く、ともに統計学的に有意であった。年齢

別では両型ともに年少児でワクチン効果が高く、年長になるに従い低下した(A型 1～2歳:55%、3～5歳:32%、6～11歳:8%、B型 1～2歳:40%、3～5歳:31%、6～11歳:3%)。2012/13年シーズンのワクチン効果はA型が13%($p<0.001$)、B型が9%($p=0.13$)と前シーズンに比べて両型とも低く、B型では有意とならなかった。年齢別では前シーズンと同様に両型とも年少児でワクチン効果が高かった(A型 1～2歳:19%、3～5歳:20%、6～11歳:6%、B型 1～2歳:-1%、3～5歳:29%、6～11歳:-5%)。

【考察】2011/12年、2012/13年の2シーズンのインフルエンザワクチン効果はA型で13～23%、B型で9～20%であり、過去の本邦の研究と比べてワクチン効果は低かった。その理由として、2011/12年シーズンではA型、B型ともに流行株とワクチン株の抗原性が一致しなかったことが考えられる。2012/13年シーズンではA型、B型ともに流行株とワクチン株の抗原性は一致したが、流行株の抗原性が2011/12年シーズンとほぼ同一であり、昨季流行時の免疫獲得がワクチン効果の低下に影響した可能性がある。さらに両シーズンで流行したA(H3N2)型では卵馴化による抗原性変異によりワクチン株とワクチン製造株の間で抗原性が変化したことが影響した可能性がある。年齢別では両型ともに年少児でワクチン効果が高かった。これには、年少児でワクチン接種率が高かったこと、年長児では行動範囲の拡大により感染機会が増加しワクチンの効果が打ち消された可能性、また2011年度からの接種量の増加が特に年少児の免疫獲得に関与した可能性が考えられる。A型に比べてB型のワクチン効果が低かったことには、A型はワクチン効果が比較的高い年少児の罹患が多かった一方、B型はワクチン効果が低い年長児の罹患が多かったことが影響したとみられる。ワクチン接種率は年長になるに従い低下しており、受療行動や保護者の意識の変化が関与していると考えられる。

【結論】一つの市の小児全体を2シーズン間追跡した研究により、小児に対するワクチン接種がインフルエンザ発症の予防に効果的であることを示した。またインフルエンザワクチンはA型および年少児でより効果が高いことを示した。本邦におけるワクチン効果を評価するために、今後も継続的な調査、また他地域における調査が必要である。

審査結果の要旨

本邦におけるインフルエンザワクチン効果を評価するために、長崎県諫早市の小児を対象に2011/12シーズン、2012/13シーズンのワクチン効果を推定した。接種助成対象である1～11歳の小児を、各シーズンの接種を受けた群(接種群)と、受けなかった群(非接種群)に分割した。また諫早医師会インフルエンザ患者全数登録調査より1～11歳のインフルエンザ罹患者を接種群と非接種群に分割した。各群の罹患率からワクチン効果を算出した。助成対象者は2シーズンで延べ28,844名であった。2011/12シーズンのワクチン効果はA型23%、B型20%、2012/13シーズンはA型13%、B型9%であった。また年少児(1-5才)でワクチン効果が高く、年長児(6-11才)では低かった。ワクチン効果は過去の研究に比べて低く、流行株とワクチン株の抗原性の不一致、昨季流行時の免疫獲得が影響した。ワクチン効果はA型でより高く、ワクチンの免疫原性、各型の罹患年齢の偏りが影響した。年齢によるワクチン効果の差は、年少児で接種率が高かったことや年長児での感染機会増加が関係した。更なる評価のために、今後も継続的な調査が必要である。以上、新しい投与量でのインフルエンザワクチンの効果を一定の集団において、ウイルス解析を含めて

明らかにした点で、学位論文としての価値があると判断した。