

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	八神 錬
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第759号
学位授与の日付	平成29年3月23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	2015-2016年シーズンのテストネガティブ症例対照研究によるインフルエンザ4価不活化ワクチンの効果.
論文審査委員	主査 教授 齋藤 昭彦 副査 准教授 今井 千速 副査 教授 齋藤 玲子

博士論文の要旨

【背景と目的】 インフルエンザの予防にはワクチン接種が有効であるが、流行株とワクチン株が必ずしも一致しないことから、毎年ワクチン効果を評価する必要がある。近年、テストネガティブ症例対照法を用いたワクチン効果の評価が広まりつつある。本研究では、2015-2016年から新規導入された4価のインフルエンザワクチン効果を同手法により評価した。

【対象と方法】 2015年12月～2016年4月に5道府県(北海道、新潟、群馬、京都、長崎)の医療機関(内科、小児科)をインフルエンザ様症状で受診した961名中778名を解析の対象とした。インフルエンザ迅速診断キット、リアルタイムPCR、ウイルス分離培養の3つの検査法からそれぞれの陽性例を「症例」、陰性例を「対照」とし、各群のワクチンの接種割合からオッズ比を算出し、【1-オッズ比】×100をワクチン効果(%)とした。オッズ比は、(症例中のワクチン接種者割合)÷(対照中のワクチン接種者割合)により算出した。単変量解析の他、多変量解析としてロジスティック重回帰分析(年齢、採取地、採取月を補正)、年齢層別、ワクチン接種回数別での検討を行った。今回用いた3種の検査の妥当性を評価するために、感度特異度を算出した。また流行株とワクチン株との相違を評価するため、流行株へマグルチニン(HA)遺伝子の系統樹解析を行った。

【結果】 2015-2016年はA/H1N1pdm09が流行の主流であり、B型は山形系統とビクトリア系統の混合流行であった。778名中、迅速キットでは、A型410名、B型214名、陰性154名であった。一方、実験室診断ではリアルタイムPCRがA型421名、B型221名、陰性136名で、ウイルス培養による型・亜型別の結果では、A/H1N1pdm09 385名、B山形系統115名、Bビクトリア系統120名、陰性158名となった。平均年齢は非接種群が13.6才と接種群の9.5才に比べて高く、採取場所にもばらつきが見られたが、採取月の分布に差は無かった。ワクチン効果はインフルエンザ全例で、3種類の検査共にほぼ同じ結果で、29.0～38.1% (補正あり:95%信頼区間:-2.0～57.0%)の発症抑止効果を認めた。A型(A/H1N1pdm09)は、4.3%(補正あり:95%信頼区間:-30.0～29.4%)とワクチンの効果は無く、B山形系統では46.2%(補正あり:95%信頼区間:16.0～65.5%)と効果があったが、Bビクトリア系は-1.0%(補正あり:95%信頼区間:-54.0～33.5%)とワクチン効果がなかった。年齢別では、A型の0-2才が61.8～70.5%、B型(B山形系統)

の6-12才が51.9~54.7%と比較的高いワクチン効果を示したほかは、ワクチンによる発症抑制効果はなかった。13才未満の接種回数別検討では、1回接種が少なかつたため効果の比較ができなかつたが、2回接種は全体の傾向と同様の結果を示した。リアルタイムPCRを真の検査とした場合、迅速診断キットもウイルス分離も感度特異度とも90%前後の高い一致率を得た。A/H1N1pdm09の大多数に株には、ヘマグルチニンにS162NとK163Q変異が見つかったが、B山形系統、Bビクトリア系統ともにワクチン株と比較して抗原性の変化につながるアミノ酸変異は認められなかつた。

【考察】2015-2016年の本邦におけるインフルエンザワクチンが全体として年齢等を補正した多変量解析でも約30%のワクチン効果を認めた。A/H1N1pdm09はこれまでワクチン効果が高いと報告されており、Belongiaらはメタアナリシスの結果からA/H1N1pdm09の効果は61% (95%信頼区間: 57~65%)としており、A/H3N2やB型と比べてワクチン効果が高いことを報告している。しかしながら、申請者らの検討ではA/H1N1pdm09のワクチン効果はなく、原因として遺伝子解析で抗原決定部位(K163Q)に糖鎖付加(S162N)が影響している可能性がある。一方B型は、山形系統が約40%と中程度のワクチン効果があつたが、Bビクトリア系統は-1%とワクチン効果を認めなかつた。遺伝子解析で抗原性の変化に関わるアミノ酸変異は認めず、ビクトリア系統でワクチン効果が見られなかつた原因は不明である。なお、迅速診断キットの感度・特異が高かつたため、今後、迅速診断キットでワクチン効果を評価することは妥当と考えられた。

【結論】2015-2016年のインフルエンザワクチンはB山形系統のみ効果が得られたが、その他では効果が得られなかつた。現行のワクチンは流行株との不一致により効果が毎年異なることなどが考えられる。引き続きインフルエンザワクチン効果の調査を行い、その有用性を検証する必要がある。

審査結果の要旨

テストネガティブ症例対照法を用いて2015-2016年から新規導入されたインフルエンザ4価不活化ワクチンの効果(VE)を評価した。

申請者は2015-2016年に5道府県をインフルエンザ様疾患で受診した778名を対象とし、迅速診断キット、リアルタイムPCR、ウイルス分離培養の3つの検査法のVEを検討した。3種の検査法の感度特異度を算出し、さらにワクチン株と流行株の遺伝子解析を行った。

インフルエンザ全例では、3つの検査共同様のVEを示し29.0~38.1%の発症抑止効果を示したが、ウイルス分離培養の結果から型・亜型に分けて効果を検討するとB山形のみ37.7~46.2%と有効で、A/H1N1pdm09、Bビクトリアは効果がみられなかつた。またA/H1N1pdm09でのみVEの低下に繋がる可能性がある遺伝子変異が確認された。Bビクトリアでワクチン効果が無かつた理由は不明である。3種の検査は感度・特異度共に9割前後と高い一致率をみとめ、今後VEを迅速診断キットで評価できる可能性が示唆された。

現行のインフルエンザワクチンは流行株とワクチン株の不一致などによりワクチン効果が毎年異なるため、引き続き有用性を検証していく必要がある。

以上より、学位論文としての価値を認めると判断した。