

感染症予防の明日へつながる

ワクチンの通

みち

BIKEN

2017.09 Vol.02

Close Up 第2回 インフルエンザ

インフルエンザワクチンの有効性

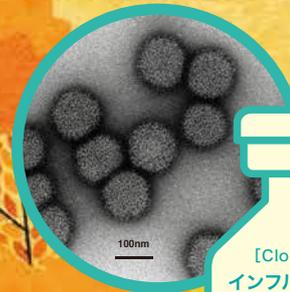
～有効率の概念と診断陰性例コントロール研究～

[監修] 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授 福島若葉先生

インフルエンザHAワクチンの製造工程

ワクチンはじめて物語 ②

天然痘予防に貢献した日本近代医学の祖 おがた こうあん 緒方 洪庵



[Close Upウイルス]
インフルエンザウイルス

インフルエンザは、インフルエンザウイルスを病原体とする急性の呼吸器感染症で、毎年世界中でA型とB型ウイルスの流行がみられる。主に咳、くしゃみ、会話などから飛沫感染する。

今号の Close Up

インフルエンザワクチンの有効性

インフルエンザは重症化し、小児のインフルエンザ脳症や高齢者のインフルエンザ関連死など重篤な結果をもたらすことがあります。そのため、ワクチンによる予防の重要性が増しているものの、有効率の概念が正しく理解されていないため、効果に疑問の声があるのも事実です。有効性を明らかにするためにも、現在、世界の主流となりつつある「診断陰性例コントロール研究」などの調査を正しく活用し、成績を示していくことが望まれます。日本では、2015/16シーズンから4価ワクチンが導入されました。過去にワクチン接種による医療費の削減が報告されており、海外の報告から4価ワクチンにおいても医療費の削減効果が期待されます。

第2回 インフルエンザ

インフルエンザワクチンの有効性

～有効率の概念と診断陰性例コントロール研究～

インフルエンザは時として重症化し、小児のインフルエンザ脳症や高齢者施設入所者におけるインフルエンザ関連死など重篤な結果をもたらすことがあります。ワクチンによる予防の重要性が増しているものの、インフルエンザワクチンの有効性を疑問視する声もあります。その背景には、有効率の概念が正しく理解されていないということもあるのではないかと考えられます。今回は、インフルエンザワクチンの有効性の概念について解説します。



【監修】
福島若葉先生
大阪市立大学大学院
医学研究科
公衆衛生学 教授

インフルエンザワクチンの有効率は 接種群と非接種群の発病率の比較で算出

海外における8つの臨床試験データをまとめて解析した報告では、18～64歳の健康成人における不活化ワクチンの有効率は59%と算出されています¹⁾。日本国内の研究では、小児における有効率は25～60%、成人では50～60%と報告されています²⁾。ここでいう「有効率60%」とは、「ワクチンを接種した人のうち60%がインフルエンザを発病しない」という意味ではありません。ワクチン非接種群の発病率を1(基準)として、ワクチン接種群の発病率が0.4となる場合に「有効率60%」となります。すなわち、発病率がワクチン接種

によって「相対的に」60%減ったことを意味します(図1)。

インフルエンザワクチンの有効性は、①流行ウイルスが時と場所而异なり、②抗体保有者の割合が時と場所と年齢によって異なり、③ワクチン株がシーズンによって異なる、ことから、毎シーズンの評価が必要です。

世界の主流となりつつある 「診断陰性例コントロール研究 (test-negative case-control design)」

これまでの有効性研究は、インフルエンザ流行期間中にワクチン接種群と非接種群を追跡し、それぞれの発病率からワクチンの有効率を算出する方法が主流でした。しかし、インフルエンザ発病の正確な診断のためには、対象者に病原診断を受けてもらう必要があります。接種群と非接種群の発病をもれなく等しく把握する(active surveillance)には大きな労力を伴うこと、受診者だけを対象に発病を確認する(passive surveillance)方法では接種群と非接種群で受診行動に差が生じてしまうことが大きな課題でした。

近年、欧米では「診断陰性例コントロール研究」による有効率の評価が標準的となっています。症例・対照研究の亜型であり、インフルエンザ様疾患による受診者に病原診断を実施し、陽性(症例)群と陰性(対照)群に分け、それぞれのワクチン接種状況をさかのぼって比較する方法です。症例・対照ともに、発病後に受診した者となるため、受診行動によるバイアスを抑制できるというメリットがあります。図2にインフルエンザ様疾患の患者が300例受診した場合の、ワクチン有効率の算出例を示します。

図1 発病に対するワクチン有効率の概念

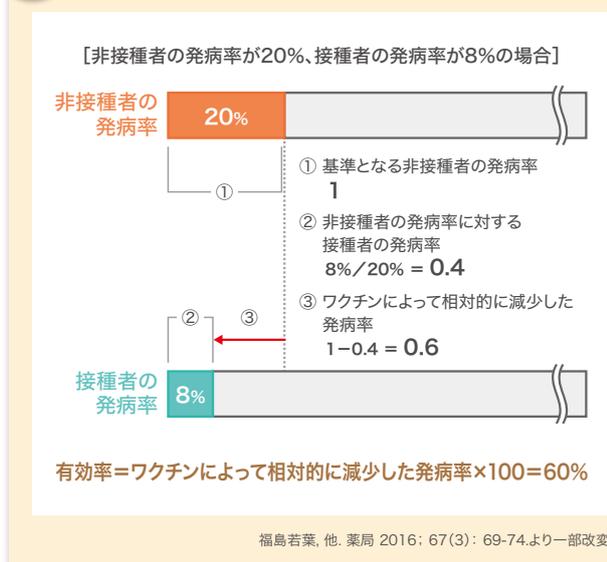
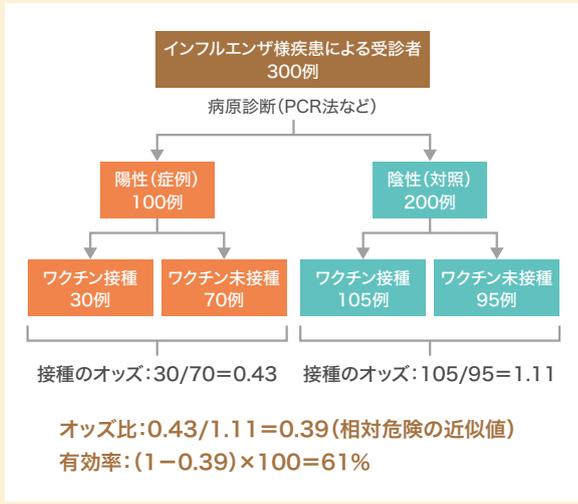


図2 診断陰性例コントロール研究におけるワクチン有効率の算出



福島若葉先生よりご提供

国内の「診断陰性例コントロール研究」

海外の「診断陰性例コントロール研究」では、PCR法による病原診断が行われています。一方、国内の「診断陰性例コントロール研究」の多くは、実地臨床の範囲内で行われた(既存情報による)迅速診断結果を用いており、検査診断の感度・特異度の問題に加え、対象者登録の過程で生じる選択バイアスの点から、正しい有効率が得られない可能性があります^{3,4)}。

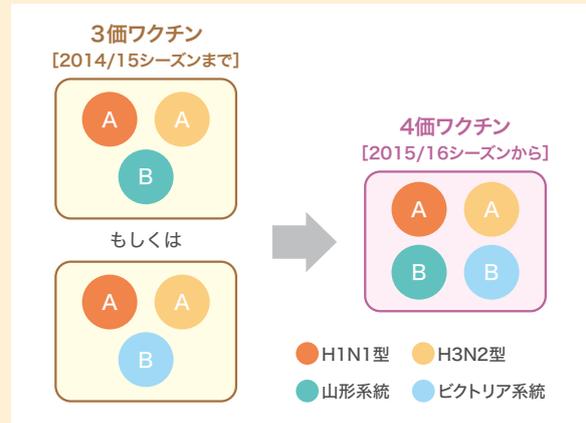
厚生労働省研究班では、6歳未満小児のインフルエンザワクチン有効性を「診断陰性例コントロール研究」により2013/14シーズンから継続的に評価していますが、PCR法による病原診断を行い、登録時の選択バイアスを極力排除する工夫をしています。より「正しい」有効率を得るための努力は、有効性の論拠に混乱を生じないために必要と考えています。2回接種のワクチン有効率は、2013/14シーズンで51%、2014/15シーズンで50%、2015/16シーズンで60%であり、いずれのシーズンにおいても有意な効果を示しました⁵⁾。

最近導入された4価ワクチンへの期待

日本国内では、2015/16シーズンより4価ワクチンが導入されました。従来の3価ワクチンはA型2株(A/H1N1型、A/H3N2型)と、B型1株(山形系統またはビクトリア系統から選択)を含むワクチンでしたが、4価ワクチンはA型2株とB型2株(山形系統とビクトリア系統)を含むワクチンです。B型流行株の予測が難しいことや混合流行にも対応できる

ことが大きなメリットです(図3)。4価ワクチン導入後の有効性を明らかにするためにも、「診断陰性例コントロール研究」の正しい活用が望まれます。

図3 3価ワクチンと4価ワクチンの比較



川名明彦, 医療ジャーナル 2015; 51(10): 147-150より作成

参考 [2017/18シーズンのインフルエンザHAワクチン製造株]

- A型株 [A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) (H1N1).pdm09
A/香港/4801/2014(X-263) (H3N2)]
- B型株 [B/ブーケット/3073/2013 (山形系統)
B/テキサス/2/2013 (ビクトリア系統)]

インフルエンザワクチン接種は医療費削減にも寄与する

福岡県の久留米市内の高齢者施設入所者を対象として検討した井手らの研究では、2005/06シーズンにおいて、ワクチン接種によりインフルエンザ様疾患の発病が減少したのみならず、検査・治療のための追加医療費が、ワクチン非接種群では1人あたり7,487円であったのに対し、ワクチン接種群では1人あたり3,056円に削減されたことが報告されています⁶⁾。

香港の研究では、3価ワクチンに含まれたB型株と流行株が大きく異なった2007/08シーズンにおいて、4価ワクチンを導入していたと仮定した場合、大きな医療費削減効果(65~79歳: 266,473USドル、80歳以上: 483,461USドル)が得られたとの推定が報告されています⁷⁾。

ワクチン接種はインフルエンザに対する検査や治療の必要性を減少させることから、4価ワクチンにおいても医療費の削減が期待されます。

- Osterholm MT, et al. Lancet Infect Dis 2012; 12(1): 36-44.
- 福島若葉, 医療ジャーナル 2016; 52(10): 2303-2307.
- 福島若葉, 他. Pharma Medica 2015; 33(11): 47-51.
- Fukushima W, et al. Vaccine (in press)
- 福島若葉, 他. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)「ワクチンの有効性・安全性評価とVPD (vaccine preventable diseases) 対策の適用に関する分析疫学研究」平成28年度総括・分担研究報告書 2017年3月.
- 廣田良夫, 他. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザをはじめとした、各種の予防接種の政策評価に関する分析疫学研究」平成18年度 総括・分担研究報告書 2007年3月.
- You JH, et al. BMC Infect Dis 2014; 14: 618.

インフルエンザ HAワクチンの製造工程

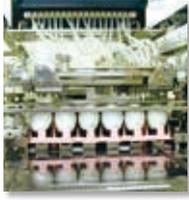
現行のインフルエンザHAワクチンは発育鶏卵(孵化するまでの発育途上の状態の卵)にワクチン製造用のインフルエンザウイルスを接種し、増殖したウイルスを精製・不活化したワクチンです。
以下に、インフルエンザHAワクチンの製造工程をご紹介します。

発育鶏卵の搬入



生まれて約10日目の発育鶏卵が入荷される。卵を生み出すニワトリの飼育を考えた場合、1年以上前に数量を試算しないといけないため、計画的な生産量の調節が必要となる。

ウイルス接種・培養



発育鶏卵の漿尿膜内にワクチン製造用のインフルエンザウイルスを接種し、数日培養する。

検卵



画像処理装置にて発育状態を検査する。

採液・ウイルス採取

濃縮透析 精製

増殖したウイルスを採取し、膜ろ過、遠心精製などの手法を用いて、卵由来のアルブミンなどを除去し、精製ウイルス液を得る。

エーテル処理

ウイルス粒子のエンベロープ(脂質二重膜)中の脂質を取り除く。

精製・最終ろ過

HA画分を採取



原液完成

最終バルク

ウイルス株ごとに製造された原液(A型2種類、B型2種類)に安定剤などを加えて混ぜ合わせ、最終バルクとする。

充填・検査



最終バルクをバイアル瓶に充填後、ゴム栓で打栓し、キャップで巻き締める。

自家検定⇔国家検定

ワクチンの小分け製品は生物学的製剤基準に従い自家試験を行い、さらに国家検定を受ける。

包装・出荷



国家検定に合格した小分け製品が、出荷される。

ワクチンはじめて物語 2

紀元前より世界中で猛威を振るい、人々に恐れられた天然痘。日本でも江戸時代に大規模な流行がみられ、約1/3の人が罹患し、そのうちの約1/3が亡くなったとされています。わが国で牛痘種痘を普及させ、天然痘予防に大きく貢献した緒方洪庵の功績について紹介します。

天然痘予防に貢献した
日本近代医学の祖
緒方 洪庵
おがた こうあん

幼くして医学を志し「適塾」で多くの後進を育成

1810年、下級藩士の三男として生まれた緒方洪庵は、幼少時に病弱であったことやコレラの国内流行、シーボルトが伝えた西洋医学に感化され、元服前に医学の道を志しました。大阪や江戸、長崎で修業の後、1838年に大阪で開業する一方で、大阪大学の前身である「適塾」を開塾し、医業の傍ら蘭学を教えました。福沢諭吉や佐野常民など近代日本の形成を担った多くの人材を輩出し、日本における蘭学や西洋医学の研究基盤を確立しました。

「除痘館」を開設し牛痘種痘の普及に尽力

幕末に「牛痘種痘」が普及するまで、日本の天然痘予防策は天然痘患者の膿痂の粉末(人痘苗)で軽度の天然痘に罹患させて免疫を得る「人痘種痘」が主流でした。しかし、これは効果や有効性で確実性に欠け、かえって発病・流行を引き起こす危険性もありました。洪庵も人痘接種により不幸な結果を招いた経験があり、そのことを憂えていました。1849年、長崎のオランダ商館医モーニケによって牛痘苗が日本に伝来されると、洪庵は速やかに分与を受け、同年に「除痘館」

を開設しました。当初、牛痘への多くの偏見や悪い風評があったものの、それを乗り越えて人々に牛痘接種を行いました。医療技術者の教育・育成にも尽力し、牛痘種痘の普及を促進しました。

洪庵の活動は実を結び天然痘のない時代へ

その後、洪庵は西日本を中心に186カ所の分苗所を設けて、牛痘種痘の普及を支援しました。洪庵を種痘の普及に駆り立てたのは、幼いころ天然痘を患い、九死に一生を得たからだといわれています。洪庵の業績は、以後の日本の天然痘予防活動の原動力になりました。洪庵の没後1867年には、明治政府によって強制種痘制度が制定されました。そして1980年、WHOの根絶宣言により、人々が天然痘の災いから解放される時代が到来しました。

用語解説

種痘：天然痘の予防接種のこと
牛痘種痘：牛が感染した牛痘の膿を接種する方法
人痘種痘：天然痘患者の膿を接種する方法
牛痘苗：牛痘種痘で種え継ぎに用いる牛痘の膿
人痘苗：人痘種痘で種え継ぎに用いる天然痘患者の膿

【参考文献】

- 緒方洪庵記念財団 除痘館記念資料室。緒方洪庵の「除痘館記録」を読み解く。思文閣出版、2015。
- 梅溪昇。緒方洪庵。吉川弘文館、2016。
- 小安重夫。感染症と免疫学の戦いの歴史。微研ミュージアム、2010。10。



緒方洪庵

