

図1 ワクチン接種後のHI抗体価の変動  
前年度ワクチン未接種症例

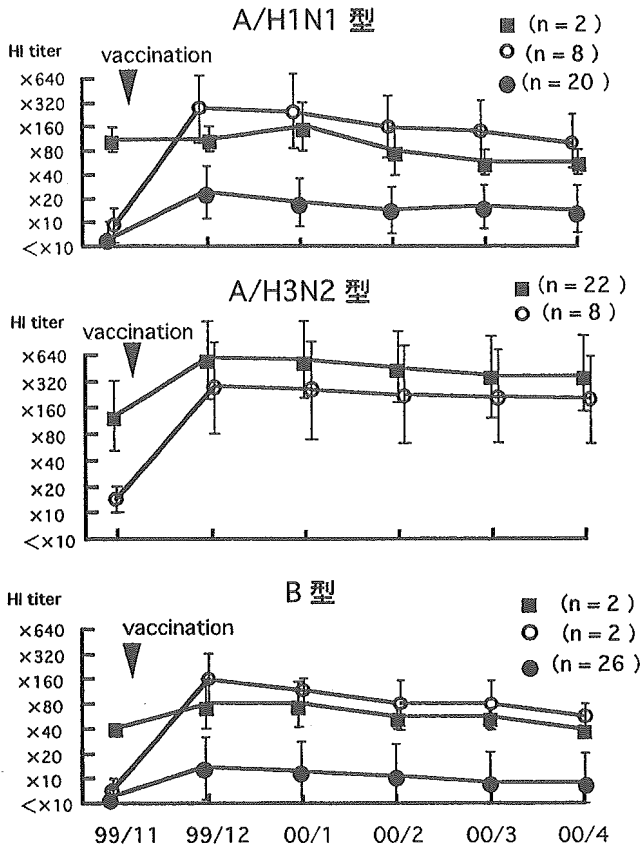


図2 ワクチン接種後のHI抗体価の変動  
前年度ワクチン接種症例

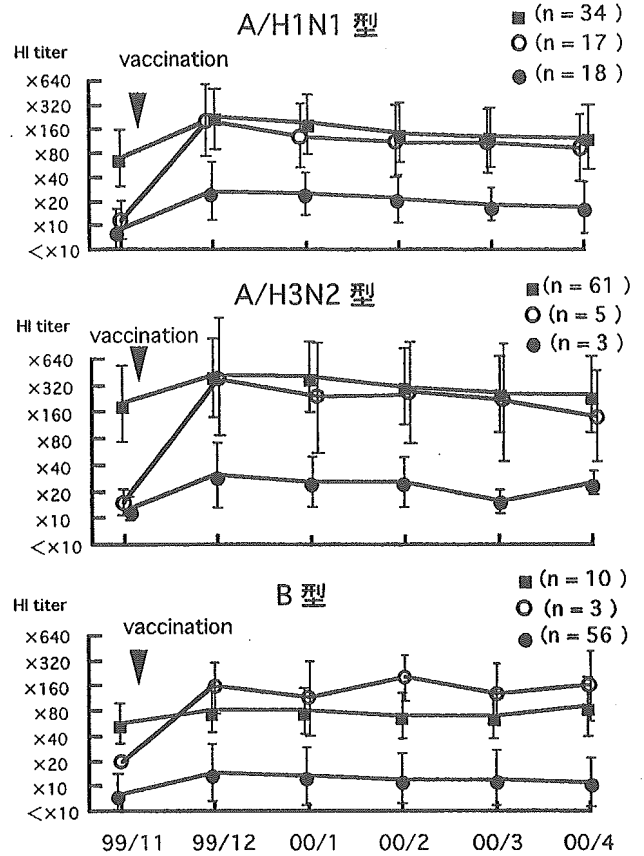


図3 ワクチン接種後のHI抗体価の変動

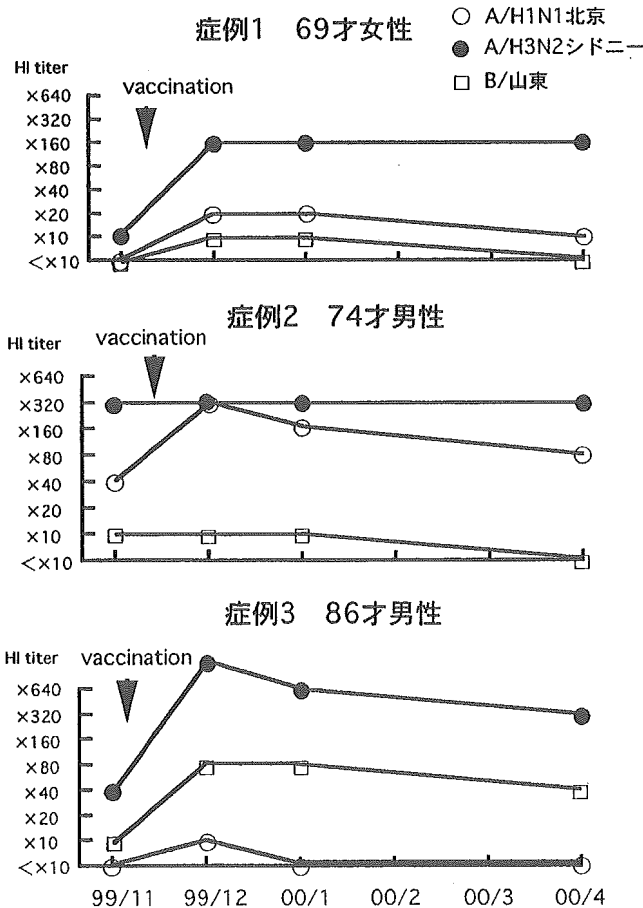


図4 A/H3N2型インフルエンザウイルス感染症例  
A(H3N2)型ウイルス分離症例

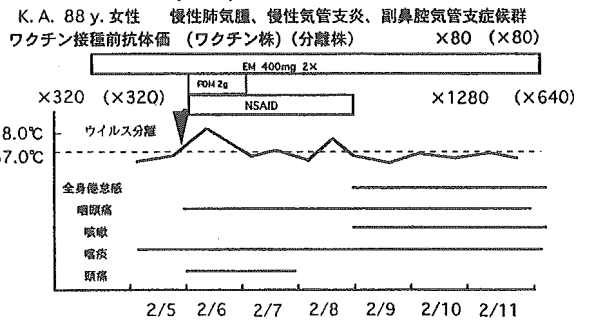
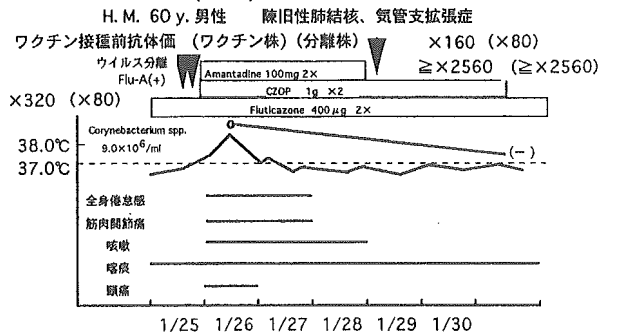


図5 A/H3N2型インフルエンザウイルス感染症例  
A(H3N2)型ウイルス分離症例



## 老健施設におけるインフルエンザワクチン接種後の抗体価の推移

岡 成寛（井原市立井原市民病院） 平山 宗宏（日本子ども家庭総合研究所）

稲田 洋、檜尾 和子（さとう記念病院・同老人保健施設）

【はじめに】前年度、高齢者施設でインフルエンザワクチン接種前後の抗体を測定して抗体獲得の状態を調べた。今回、同一入所者で1年後の抗体価の変化を調べた

【対象と方法】対象者は、本人または家族にインフォームドコンセントで了解の得られた老人保健施設入所者のうち、昨年度と今年度の両方で調査可能であった28名であり、年齢は74歳から98歳で、平均年齢は85.4歳である。男女比は、男4名・女24名である。基礎疾患は、脳血管障害13名(46.4%)、老人性痴呆8名(28.6%)、パーキンソン病2名(7.1%)、アルツハイマー病2名(7.1%)、その他3名(10.7%)であり、糖尿病合併者はその内6名(21.4%)であり、前年度疾患割合とほぼ同じである。免疫不全の疾病・ステロイド等免疫抑制剤の服用者はいなかった。前年度、ワクチン接種後に施設内で高熱の疾病の発病者はいなかった。インフルエンザの罹患者はいなかった。

コントロール群は、同施設に勤務している健康な看護職員で、インフォームドコンセントに応じ、昨年度と今年度の調査可能であった4名である。年齢は23歳から43歳で、平均年齢は32.3歳であり、男1名・女3名である。

調査期間中インフルエンザに罹患した患者・職員はいなかった。

インフルエンザワクチンは、日本薬局方インフルエンザ HA ワクチンで、A/ニューカレドニア/20/99(H1N1)・A/パナマ/2007/99(H3N2)・B/山東/7/97 を使用した。1回0.5mlを上腕に皮下接種した。ワクチン接種前と接種4週間後に採血をおこない、血中インフルエンザ HI 抗体を測定した。昨年度ワクチンからの内容変更は無かった。抗体価測定は株式会社ビー・エム・エルに依頼した。

【結果】インフルエンザ抗体価の前年度からの推移は表1である。血中抗体価感染防御濃度40倍で抗体価の推移を分類した。基礎疾患による差はなかった。インフルエンザワクチン接種後感染防御濃度40倍以上獲得した人の1年後に40倍以下となる割合は、表2のごとくAソ連型H1N1・A香港型H3N2・B型でそれぞれ、40.0%・43.5%・40.0%であった。

コントロールの結果は、Aソ連型H1N1は全例40倍以上をたもっていた。A香港型H3N2は、75%で40倍以下となった。B型は、全例ワクチン接種後も40倍にみたなかったし、その抗体価も低下していた。

なお、ワクチン接種による重篤な副反応は全例見られなかった。

【考察】A香港型H3N2抗体価は、前年度インフルエンザワクチン接種後感染防御濃度40倍以上は82.1%であったが、1年後の抗体価40倍以上は46.4%へと減少していた。B型は、ワクチン接種後感染防御濃度40倍以上は17.8%から10.7%に減少し、今年度のワクチン接種後も感染防御濃度40倍以上は17.8%と少なかった。B型は、おなじ型のワクチン接種が2年続いて、高齢者の抗体価獲得率は低い。

感染機会が無いと、1年後に抗体価は型とは関係なく、感染防御濃度抗体価40倍以上獲得した人の約4割は、40倍を下回っていた。

【結語】1年後のインフルエンザ抗体価は低下して、前年度ワクチン接種後感染防御濃度40倍以上を獲得しても、その内約4割の人は感染防御濃度40倍以下となっている。

表1 インフルエンザ抗体価 単位 人

| A ソ連型 H1N1 | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 40倍以上      | 5      | 15     | 9      | 16     |
| 40倍未満      | 23     | 13     | 19     | 12     |
| A 香港型 H3N2 | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
| 40倍以上      | 19     | 23     | 13     | 18     |
| 40倍未満      | 9      | 5      | 15     | 10     |
| B 型        | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
| 40倍以上      | 1      | 5      | 3      | 5      |
| 40倍未満      | 27     | 23     | 25     | 23     |

表2 前年度抗体価40倍以上の1年後の推移 人 %

|            |           |    |      |
|------------|-----------|----|------|
| A ソ連型 H1N1 | 1年後は40倍以下 | 6  | 40.0 |
|            | 1年後も40倍以上 | 9  | 60.0 |
| A 香港型 H3N2 | 1年後は40倍以下 | 10 | 43.5 |
|            | 1年後も40倍以上 | 13 | 56.5 |
| B 型        | 1年後は40倍以下 | 2  | 40.0 |
|            | 1年後も40倍以上 | 3  | 60.0 |

表3 コントロールの抗体価推移 人

| A ソ連型 H1N1 | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
|------------|--------|--------|--------|--------|
| 40倍以上      | 0      | 4      | 4      | 4      |
| 40倍未満      | 4      | 0      | 0      | 0      |
| A 香港型 H3N2 | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
| 40倍以上      | 0      | 4      | 1      | 2      |
| 40倍未満      | 4      | 0      | 3      | 2      |
| B 型        | 前年度接種前 | 前年度接種後 | 今年度接種前 | 今年度接種後 |
| 40倍以上      | 0      | 0      | 0      | 0      |
| 40倍未満      | 4      | 4      | 4      | 4      |

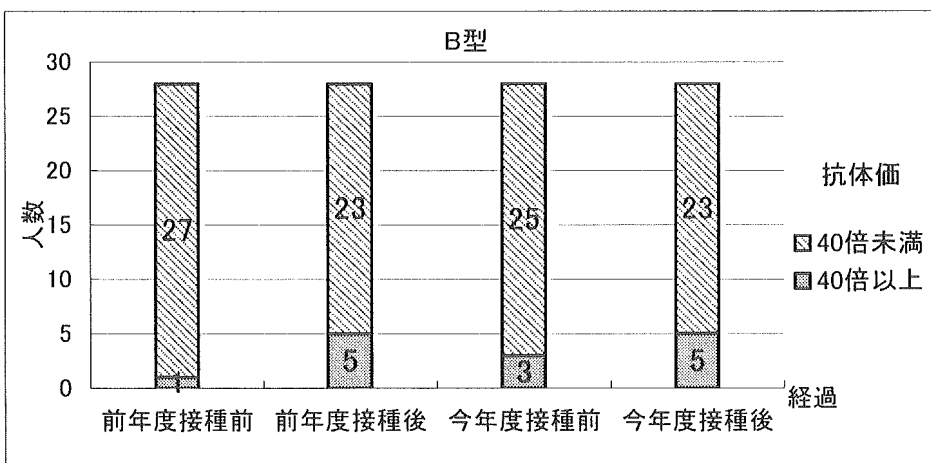
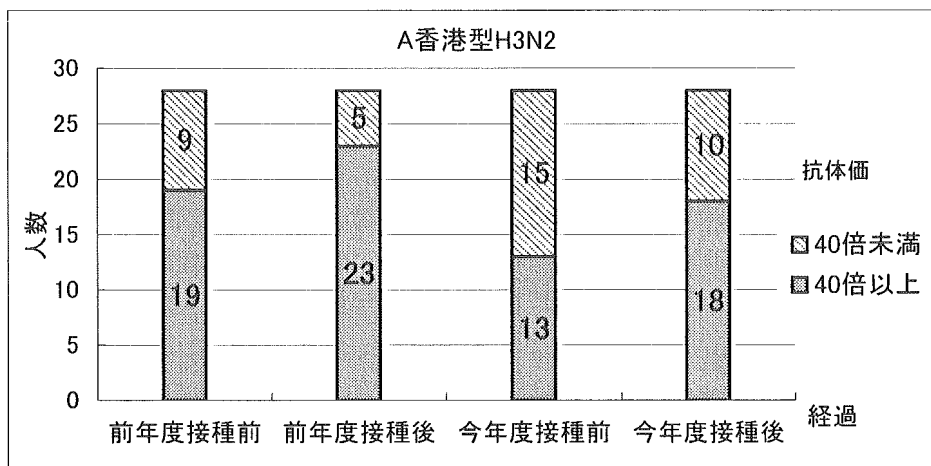
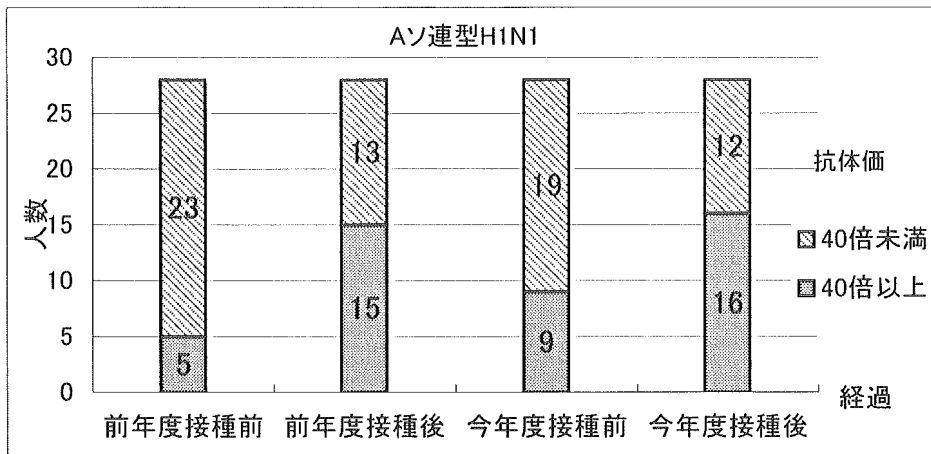


表1のグラフ

# 带状疱疹神経痛の予防を目的とする成人高齢者への 水痘ワクチン接種による免疫増強効果

高橋 理明（阪大微生物病研究会）                      神谷 齊（国立療養所三重病院）  
鳥越 貞義（四日市社会保険病院）岡田伸太郎、宮川 広実、天羽 清子（大阪大学小児科）  
吉川 邦彦、浅田 秀夫（大阪大学皮膚科）              浅野 喜造（藤田保健衛生大学小児科）  
尾崎 隆男（愛知県厚生連昭和病院小児科）              寺田 喜平（川崎医大小児科）  
村木 良一（国立霞ヶ浦病院皮膚科）                      比嘉 和夫（福岡大学麻酔科）  
岩崎 寛（旭川医科大学麻酔蘇生科）                      白木 公康（富山医科薬科大学ウイルス学）  
柳 壹夫（国立感染症研究所ヘルペスウイルス室）  
秋山 正尊、高見沢昭久（阪大微生物病研究会観音寺研究所）  
山西 弘一（大阪大学医学部微生物学）

## 1. 研究目的

带状疱疹で困難な症状は神経痛殊に水疱治癒後にもひきつづいておこる带状疱疹後神経痛である。この神経痛は持続性で且つ強烈なものもあり、現在いろいろな治療法が試みられているが適確なものはなく、患者にとっては大変な苦痛となっている。先進国では高齢化が著しいが、高齢化とともに带状疱疹の発症者は増加しており、神経痛に悩む人がふえている。

又、带状疱疹は水痘ウイルス免疫、特に細胞性免疫の低下時におこること及び、水痘生ワクチンは液性免疫、細胞性免疫ともに誘導することが知られている。私共は水痘皮内抗原を開発し、その皮内反応により細胞性免疫の程度を測定し、それらが5mm以上の陽性であれば水痘感染に抵抗性があることを発表している。又、带状疱疹発病の初期には皮内反応が陰性で回復期には陽性となっている例が多いことが臨床の研究者により発表されている。さきに私共は50～60才の成人60名に水痘皮内反応を行い、その陰性者8名を含め37名の希望者に水痘ワクチンを接種した。全員抗体は陽性であったが皮内反応は殆ど陽転し顕著な免疫効果がみられた。私共は本研究において成人高齢者（50～79才）に市販の水痘生ワクチンを接種し、安全性を確かめると共に免疫原性を水痘皮内抗原テスト、抗体反応（IAHA法、g pELISA）でしらべた。

## 2. 研究対象と方法

50～79才の成人高齢者を対象とし、水痘皮内抗原テスト及び接種前血液採取をワクチン接種前1週乃至1ヶ月に行った。接種後4～6週後に皮内抗原テスト及び血液採取を行い、抗体測定はpre, post血清につき同時に行った。

### (1) 水痘皮内抗原テスト

水痘皮内抗原液には主としてウイルス糖蛋白gE, gI, gHが含まれており、水痘皮内反応の程度は一応5mm以下を陰性、5～9mmを弱陽性、10～14mmを中等度陽性、15mm以上を強陽性とした。

### (2) 弱毒水痘生ワクチン

市販の水痘生ワクチン（岡株、阪大微生物病研究会製） $3.0 \times 10^4$  P F U）を使用した。

### (3) ウイルス糖蛋白に対する酵素結合免疫血清測定法

精製した水痘ウイルス糖蛋白を抗原として用いた。

## 3. 結果

### (1) 成人、高齢者の I A H A 抗体価と V Z V 皮内反応テストの結果について

図 1 (A) - (C) に示されている如く、対象者 129 名の殆どすべて (50 才台の 1 例を除いて) が I A H A 抗体を保有していた。平均抗体価は 50 才台の 79 名で 1:37.2、60 才台の 25 名で 1:41.1、70 才台の 25 名で 1:30.3 であった。3つのグループの間で平均抗体価の著しい差はみられなかったが 70 才台では抗体価の低下傾向はみられた。

これに反し、水痘抗原皮内テストでは 50 才台で 16/78 (20.5%)、60 才台で 12/25 (48.0%)、70 才台で 14/25 (56.0%) で陰性であった。各グループで弱陽性者は各々 10 名、8 名、7 名であった。従って陰性、弱陽性を合わせると 50 才台で 26/79 名 (32.9%)、60 才台で 20/25 名 (80.0%)、70 才台で 21/25 名 (84.0%) が V Z V に対する細胞性免疫が低下してきており、抗体価はほぼ保たれているが、細胞性免疫は加齢とともに低下していることを示している。

### (2) 成人、高齢者への水痘ワクチン接種における水痘抗原皮内テスト反応の増強について

ワクチン接種前に水痘抗原皮内テスト反応が陰性であった人の接種後の皮内テスト反応及び I A H A, g p E L I S A 抗体反応については表 1 にその詳細を示してある。

皮内反応が陰性から陽転したものは 50 才台で 15/16 (93.8%)、60 才台で 11/12 (91.7%)、70 才台で 11/14 (78.6%) であった。弱陽性から中等度及び強陽性になったものは 50 才台で 10/10 (100%)、60 才台 8/8 (100%)、70 才台で 5/7 (71.4%) であった。これらの結果を総合すると陰性者、弱陽性から皮内反応が増強されたものは 50 才台で 25/26 (96.2%)、60 才台で 19/20 (95.0%)、70 才台で 16/21 (76.2%) となった。70 才台では 50 才台、60 才台と比べると皮内反応の上昇度がやや低かった。

### (3) 成人、高齢者においてワクチン接種後上昇した免疫の持続について

4 年前に水痘ワクチン接種をうけていた 35 名の成人について水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫状態を追跡した。表 2 に示されている如く、さきにワクチン接種により水痘抗原皮内反応が陰性から陽転した 4 名は 4 年後においても中等度及び強陽性反応を示した。他の陽性者 31 名中 4 名 (4/31=12.9%) は 4 年後に陰性であったが今回の再接種により全員が中等度及び強陽性を示した。

## 4. 要約

50 才～79 才の成人高齢者に対して水痘ワクチンを接種して水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫及び液性免疫の増強上昇を水痘帯状疱疹ウイルス (Varicella Zoster Virus: VZV) 皮内反応テスト及び赤血球粘着凝集反応 (Immuno Adherence Hemagglutination test: IAHA test)、V Z V 糖蛋白に対する抗体測定法により測定した。50 才台 79 名、60 才台 25 名、計 129 名を対象とした。I A H A 法では 1 名をのぞき陽性であり、V Z V 糖蛋白に対する抗体は全員陽性であった。細胞性免疫については年齢が増すにつれて著大な低下がみら

れ、陰性反応が50才台では20.2%(16/79)、60才台では48.0%(12/25)、70才では56.0%(14/25)に達した。

ワクチン接種後、水痘皮内抗原テストで50才台では91.7%(15/16)、60才台は11/12(91.7%)、70才台では12/14(85.7%)が陰性から陽性に上昇した。IAHA抗体、水痘糖蛋白抗体はワクチン接種後各グループとも約2倍上昇した。4年前にワクチン接種をうけた35人の成人高齢者の免疫状態をしらべた。これらの人は以前のワクチン接種により皮内反応は陽性であった。今回しらべたところ31/35(88.6%)は皮内反応陽性であり、4名は陰性であったが陰性の4名もワクチン接種により陽性となった。

この研究は対照群をおかない研究ではあったが、成人高齢者への水痘ワクチン接種は水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫、特に細胞性免疫の強化、上昇に効果があることが示された。増強された免疫の持続期間、帯状疱疹後神経痛の予防効果について更に研究する必要がある。

#### (文献)

1. Berger R, Trannoy E, Hollander G, Bailleux F, Rudin C, Creusvaux H. A dose-response study of a live attenuated varicella-zoster virus (Oka strain) vaccine administered to adults 55 years of age and older. *J. Infect. Dis.* 1998; 178(Suppl 1): S99-S103.
2. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, Jones M, Lafleur B, Chan C, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J. Infect. Dis.* 1998; 178(Suppl 1): S109-112.
3. Takahashi M, Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Baba K, Otsuka T, Hirota T, Yamanishi K. Immunization of the elderly to boost immunity against varicella-zoster virus (VZV) as assessed by VZV skin test reaction. *Arch. Virol.* 2001; 17(Suppl 1): 161-172.
4. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, Amo K, Yoshikawa K, Asada H, Kamiya H, Torigoe S, Asano Y, Ozaki T, Terada K, Muraki R, Higa K, Iwasaki H, Akiyama M, Takamizawa A, Shiraki K, Yanagi K, Yamanishi K. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003; 21: 3845-3853.

図 1 成人高齢者におけるIAHA抗体価 (IAHA antibody titer)と水痘皮内反応 (VZV skin test reaction)

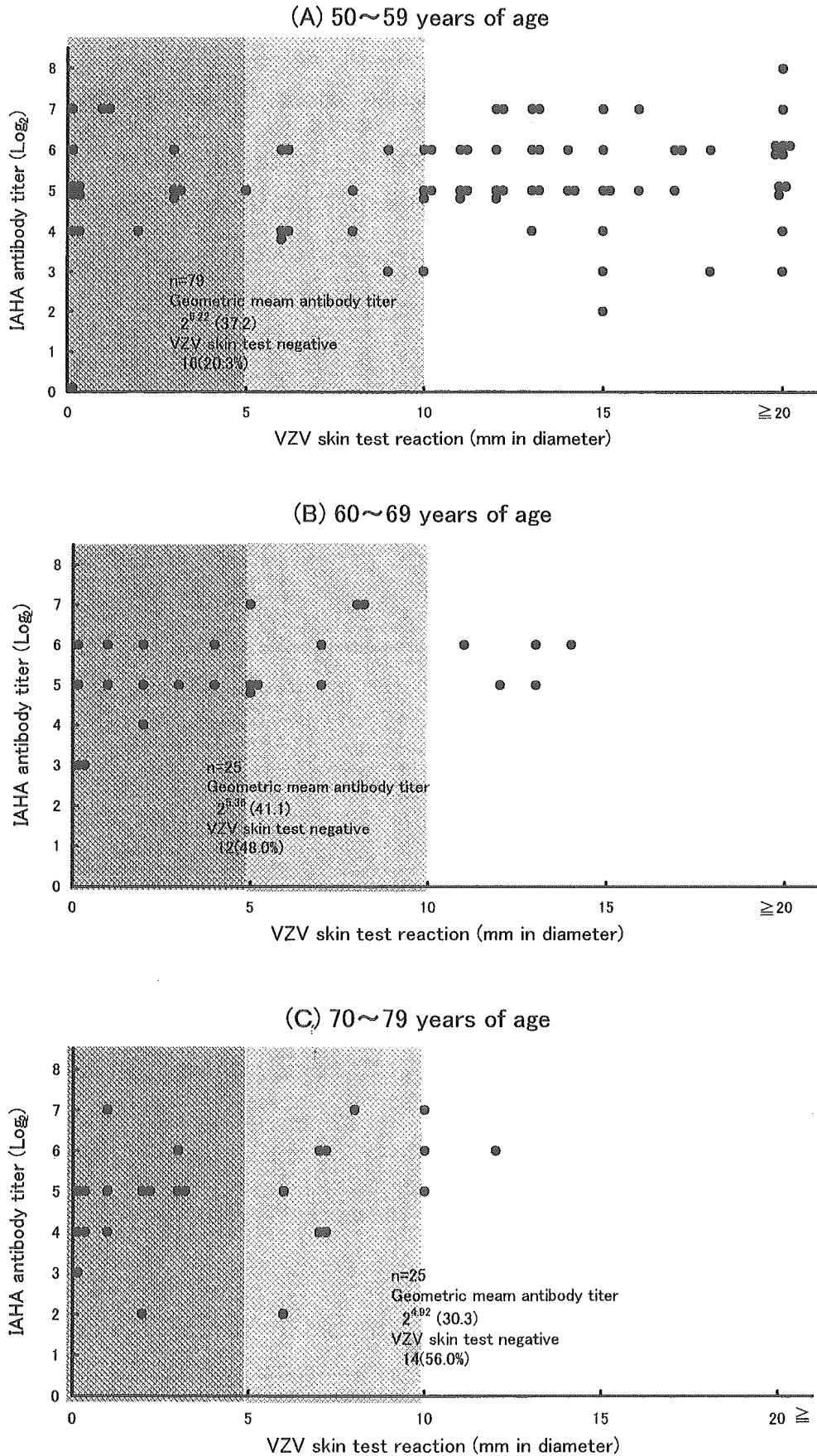




表 1

水痘皮内反応陰性の成人高齢者への水痘ワクチン接種による水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫増強

| 番号                 | 年齢 | 性 | 水痘皮内反応(径 mm) |         | 血清抗体価                   |                         |                          |                          |
|--------------------|----|---|--------------|---------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                    |    |   |              |         | 免疫赤血球粘着凝集反応<br>IAHA 法   |                         | 糖蛋白酵素抗体法<br>gpEISA 法     |                          |
|                    |    |   | 接種前          | 接種後     | 接種前<br>Log <sub>2</sub> | 接種後<br>Log <sub>2</sub> | 接種前<br>Log <sub>10</sub> | 接種後<br>Log <sub>10</sub> |
| 50-59 years of age |    |   |              |         |                         |                         |                          |                          |
| 1                  | 56 | M | 0 × 0        | 20 × 21 | 5                       | 7                       | 3.56                     | 4.32                     |
| 2                  | 57 | M | 0 × 0        | 23 × 25 | 4                       | 4                       | 2.85                     | 3.04                     |
| 3                  | 59 | M | 0 × 0        | 14 × 14 | 4                       | 4                       | 3.23                     | 3.23                     |
| 4                  | 59 | M | 0 × 0        | 11 × 13 | 5                       | 6                       | 3.59                     | 3.94                     |
| 5                  | 55 | M | 0 × 0        | 15 × 17 | 6                       | 7                       | 3.78                     | 4.03                     |
| 6                  | 52 | M | 0 × 0        | 15 × 15 | 5                       | 6                       | 3.34                     | 3.76                     |
| 7                  | 57 | M | 0 × 0        | 18 × 18 | 7                       | 8                       | 4.29                     | 4.65                     |
| 8                  | 58 | M | 0 × 0        | 5 × 6   | 5                       | 5                       | 3.78                     | 3.77                     |
| 9                  | 53 | F | 0 × 0        | 10 × 10 | <1                      | 5                       | 3.43                     | 3.65                     |
| 10                 | 56 | F | 1 × 1        | 11 × 15 | 7                       | 7                       | 4.11                     | 4.30                     |
| 11                 | 58 | F | 1 × 1        | 1 × 1   | 7                       | 6                       | 3.20                     | 3.86                     |
| 12                 | 52 | F | 2 × 2        | 12 × 17 | 4                       | ≥8                      | 3.11                     | 4.57                     |
| 13                 | 52 | M | 2 × 3        | 15 × 15 | 6                       | 7                       | 3.78                     | 4.25                     |
| 14                 | 52 | M | 3 × 3        | 10 × 10 | 5                       | 5                       | 3.63                     | 3.85                     |
| 15                 | 51 | F | 2 × 3        | 15 × 17 | 5                       | 6                       | 3.76                     | 4.02                     |
| 16                 | 53 | F | 2 × 3        | 20 × 30 | 5                       | 6                       | 3.79                     | 4.05                     |
| 60-69 years of age |    |   |              |         |                         |                         |                          |                          |
| 1                  | 64 | F | 0 × 0        | 12 × 12 | 3                       | 6                       | 2.79                     | 3.89                     |
| 2                  | 69 | F | 0 × 0        | 10 × 10 | 5                       | 6                       | 3.48                     | 3.66                     |
| 3                  | 65 | F | 0 × 0        | 18 × 22 | 3                       | 5                       | 3.04                     | 3.48                     |
| 4                  | 63 | F | 0 × 0        | 10 × 10 | 6                       | 7                       | 4.34                     | 4.33                     |
| 5                  | 64 | F | 1 × 1        | 15 × 15 | 5                       | 6                       | 3.51                     | 4.02                     |
| 6                  | 65 | M | 1 × 1        | 3 × 4   | 6                       | 6                       | 3.81                     | 4.11                     |
| 7                  | 68 | M | 2 × 2        | 5 × 5   | 4                       | 5                       | 3.40                     | 3.51                     |
| 8                  | 69 | F | 2 × 2        | 10 × 12 | 6                       | 7                       | 3.85                     | 4.15                     |
| 9                  | 66 | M | 2 × 2        | 5 × 6   | 5                       | 6                       | 3.53                     | 3.59                     |
| 10                 | 68 | M | 3 × 3        | 5 × 5   | 5                       | 5                       | 3.58                     | 3.90                     |
| 11                 | 61 | F | 4 × 4        | 14 × 15 | 6                       | 6                       | 3.76                     | 4.20                     |
| 12                 | 64 | M | 4 × 4        | 12 × 12 | 5                       | 5                       | 3.76                     | 3.98                     |
| 71-79 years of age |    |   |              |         |                         |                         |                          |                          |
| 1                  | 74 | F | 0 × 0        | 5 × 5   | 4                       | 5                       | 3.46                     | 3.48                     |
| 2                  | 73 | M | 0 × 0        | 3 × 3   | 5                       | 5                       | 3.62                     | 3.67                     |
| 3                  | 71 | M | 0 × 0        | 6 × 6   | 5                       | 6                       | 4.09                     | 4.18                     |
| 4                  | 77 | F | 0 × 0        | 2 × 2   | 3                       | 3                       | 3.45                     | 3.49                     |
| 5                  | 76 | M | 0 × 0        | 7 × 7   | 4                       | 4                       | 3.53                     | 3.52                     |
| 6                  | 78 | F | 1 × 1        | 10 × 15 | 7                       | ≥256                    | 3.41                     | 4.27                     |
| 7                  | 71 | F | 1 × 1        | 10 × 12 | 4                       | 5                       | 3.26                     | 3.58                     |
| 8                  | 76 | M | 1 × 1        | 6 × 6   | 5                       | 5                       | 4.06                     | 3.84                     |
| 9                  | 74 | F | 1 × 2        | 10 × 10 | 2                       | 5                       | 3.00                     | 3.88                     |
| 10                 | 74 | M | 2 × 2        | 18 × 18 | 5                       | 6                       | 3.72                     | 3.61                     |
| 11                 | 75 | M | 2 × 2        | 0 × 0   | 5                       | 4                       | 3.46                     | 3.43                     |
| 12                 | 75 | M | 3 × 3        | 13 × 14 | 5                       | 6                       | 3.63                     | 4.27                     |
| 13                 | 76 | M | 3 × 3        | 10 × 10 | 6                       | 6                       | 3.49                     | 3.91                     |
| 14                 | 76 | M | 3 × 3        | 5 × 5   | 5                       | 4                       | 3.73                     | 3.94                     |

表 2 成人高齢者への水痘ワクチン接種後4年後の免疫持続状態とワクチン再接種後の結果

| 番号   | 年齢 | 性 | 最初のワクチン接種   |      |                 |      | 2年後皮内反応 | 4年後のワクチン接種 |      |                 |      |                 |      |
|------|----|---|-------------|------|-----------------|------|---------|------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
|      |    |   | 皮内反応(長径:mm) |      | 抗体反応 IAHA(log2) |      |         | 皮内反応       |      | 抗体反応 IAHA(log2) |      | 糖蛋白質素抗体法(log10) |      |
|      |    |   | 前***        | 後*** | 前               | 後    |         | 前          | 後    | 前               | 後    | 前               | 後    |
| 1    | 54 | m | 0           | 19   | 4               | 5    | 22      | 13         | 10   | 5               | 6    | 3.40            | 3.88 |
| 2    | 52 | m | 0           | 14   | 5               | 6    | 14      | 12         | 12   | 5               | 5    | 3.40            | 3.68 |
| 3    | 50 | f | 0           | 20   | 4               | 6    | -       | 17         | -    | 5               | -    | 3.45            | -    |
| 4    | 58 | f | 0           | 16   | 5               | 7    | -       | 10         | 16   | -               | -    | -               | -    |
| 5    | 50 | m | 6           | 7    | 1               | 6    | -       | 8          | 20   | 5               | 5    | 3.34            | 3.93 |
| 6    | 55 | m | 9           | 17   | 5               | 6    | 10      | 22         | 21   | 6               | 6    | 3.41            | 3.99 |
| 7    | 53 | m | 9           | 20   | 3               | 4    | -       | 32         | 13   | 6               | 5    | 3.62            | 3.91 |
| 8    | 53 | f | 9           | 6    | 6               | 6    | -       | 1          | 15   | 7               | 7    | 4.11            | 4.30 |
| 9    | 66 | m | 8           | 16   | 6               | 7    | -       | 8          | 7    | 7               | 6    | 3.69            | 3.99 |
| 10   | 59 | m | 10          | 7    | 5               | 5    | -       | 7          | 17   | 6               | 6    | 3.66            | 3.93 |
| 11   | 58 | m | 11          | 11   | 6               | 8.5  | -       | 13         | 14   | 6               | 6    | 3.72            | 4.09 |
| 12   | 52 | m | 10          | 13   | 5               | 6    | 14      | 9          | 21   | 5               | 7    | 3.56            | 4.32 |
| 13   | 54 | f | 12          | 20   | 5               | 7    | 10      | 5          | 12   | 6               | 6    | 3.87            | 4.33 |
| 14   | 54 | f | 14          | 15   | 6               | 7    | -       | 13         | 15   | 6               | 6    | 3.62            | 4.07 |
| 15   | 53 | m | 11          | 12   | 3               | 5    | 23      | 0          | 25   | 4               | 4    | 2.85            | 3.04 |
| 16   | 55 | m | 12          | 10   | 4               | 7    | -       | 15         | 18   | 6               | 6    | 3.75            | 4.15 |
| 17   | 55 | m | 15          | 20   | 4               | 5    | 29      | 4          | 14   | 4               | 4    | 3.48            | 3.89 |
| 18   | 54 | m | 16          | 20   | 4               | 5    | 25      | 17         | 30   | 5               | 6    | 3.30            | 3.59 |
| 19   | 53 | m | 23          | 17   | 6               | 8    | 23      | 22         | -    | -               | -    | -               | -    |
| 20   | 55 | m | 23          | 25   | 4               | 5    | 20      | 44         | -    | -               | -    | -               | -    |
| 21   | 50 | m | 10          | 17   | 6               | 7    | -       | 15         | 20   | 7               | 6    | 3.60            | 4.08 |
| 22   | 50 | m | 15          | 16   | 5               | 8    | 10      | 5          | 10   | 6               | 6    | 3.75            | 4.00 |
| 23   | 65 | m | 20          | 11   | 4               | 5    | -       | 6          | 20   | 5               | 6    | 3.58            | 3.97 |
| 24   | 54 | m | 21          | 35   | 5               | 6    | 14      | 20         | 25   | 6               | 4    | 3.58            | 3.94 |
| 25   | 54 | m | 23          | 10   | 7               | 8.5  | 25      | 4          | 13   | 7               | 7    | 4.04            | 4.25 |
| 26   | 52 | m | 20          | 14   | 4               | 6    | -       | 10         | 23   | 5               | 6    | 3.41            | 4.01 |
| 27   | 46 | m | -           | 18   | -               | 5    | -       | 27         | 14   | 5               | 5    | 3.38            | 3.77 |
| 28   | 54 | m | 15          | 13   | 5               | 6    | 31      | 20         | -    | 6               | -    | -               | -    |
| 29   | 64 | m | 25          | -    | 6               | -    | -       | 18         | 27   | 6               | 6    | 3.81            | 4.15 |
| 30   | 56 | m | 30          | -    | 5               | -    | 16      | 22         | 30   | 6               | 7    | 3.61            | 4.23 |
| 31   | 56 | m | 18          | -    | 6               | -    | 25      | 24         | -    | 6               | -    | 3.63            | -    |
| 32   | 55 | m | 27          | -    | 8               | -    | -       | 31         | -    | 8               | -    | 4.45            | -    |
| 33   | 54 | m | 15          | -    | 5               | -    | 17      | 9          | 7    | 6               | 6    | 3.60            | 4.04 |
| 34   | 58 | m | 11          | -    | 5               | -    | 27      | 12         | -    | 5               | -    | 3.45            | -    |
| 35   | 58 | m | 11          | -    | 3               | -    | 13      | 10         | -    | 4               | -    | 3.32            | -    |
| 平均   |    |   | 14.0        | 15.7 | 4.9             | 6.2  | 20.6    | 14.9       | 17.4 | 5.7             | 5.8  | 3.6             | 4.0  |
| 標準偏差 |    |   |             |      | 1.3             | 1.2  |         |            |      | 0.9             | 0.9  | 0.28            | 0.27 |
| 真数   |    |   |             |      | 28.9            | 72.4 |         |            |      | 51.5            | 54.5 | 3937            | 9611 |

ワクチン接種後4-8週後に水痘抗原皮内テスト及び血液採取を行い抗体価を測定した

## 慢性下気道感染症を持つ患者における肺炎球菌莢膜ポリサッカライド (CPS)ワクチンによる血清中肺炎球菌抗 CPSIgG の測定

川上 健司 (国立療養所川棚病院呼吸器科)

出川 聡、松本 慶蔵 (愛野記念病院内科)

国立療養所川棚病院呼吸器科に外来通院中の慢性下気道感染症の患者 11 名に対して、肺炎球菌 CPS ワクチンを接種して接種前と接種 1 ヶ月後の患者血清中の抗 CPSIgG を測定した。

血清型 6B, 19F, 23F に対して第 2 世代 ELISA と第 3 世代 ELISA で測定した。

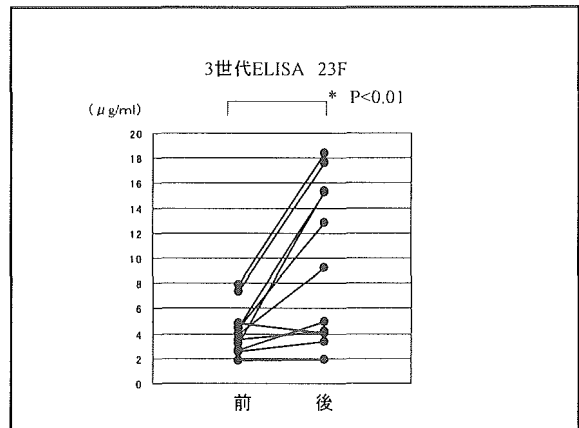
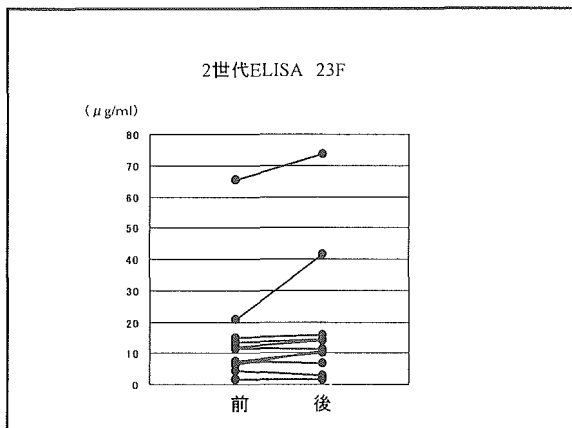
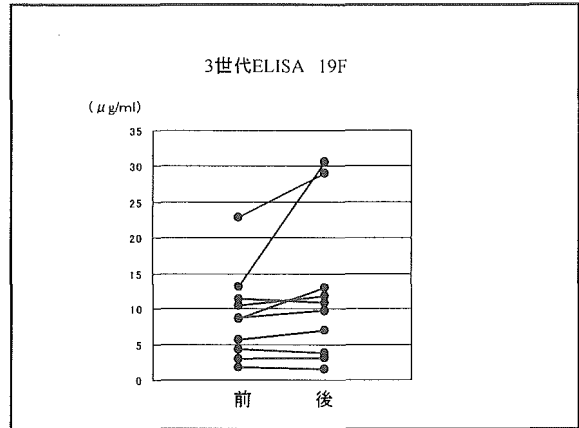
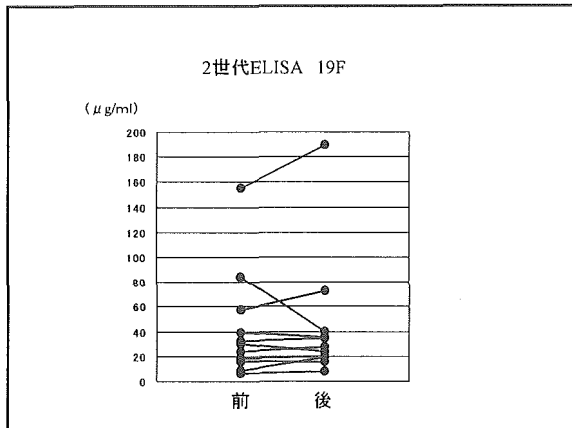
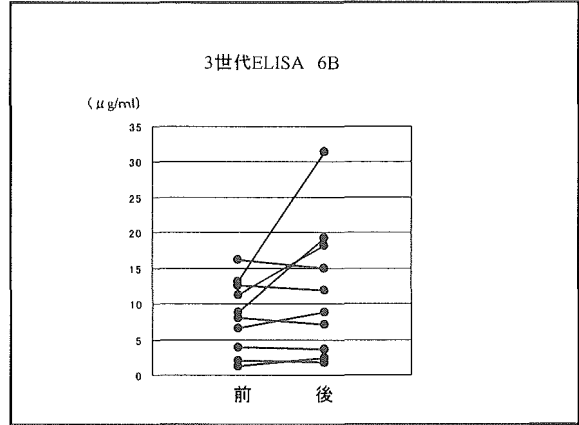
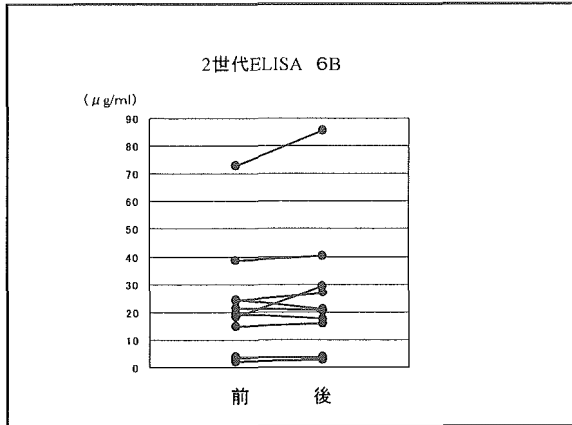
第 2 世代 ELISA : 被験血清を cell wall polysaccharide (CWPS) で吸収後測定。

第 3 世代 ELISA : 被験血清を CWPS で吸収後 22F の CPS で更に吸収後測定。

結果 : 第 3 世代 ELISA では測定結果が第 2 世代よりも低い値となり、また 23F ではワクチン接種後の有意な抗体価上昇が認められた。

接種前の抗体価が高値を示す患者が一部存在し個人差が認められた。

なお本研究は長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療分野等との共同研究である。



# 乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における 特異的免疫の動態（第 2 報）

熊谷 卓司、長田 伸夫（札幌小児アレルギー感染症研究会）

奥井 登代、矢野 昭起（北海道立衛生研究所）

中山 哲夫（北里生命科学研究所）

奥野 良信（大阪府立公衆衛生研究所）

神谷 齊（国立療養所三重病院）

## 1. 研究目的

著者らは昨年、乳児院におけるインフルエンザワクチン接種に際して接種前、接種後に検体を採取して乳幼児のインフルエンザワクチン接種に対する免疫応答について検討し、乳幼児においては現行のインフルエンザ HA ワクチンの誘導する免疫が不十分である可能性を指摘した<sup>1)</sup>。2002/2003 シーズンは接種前、第一回目のワクチン接種後 4 週目、第 2 回目ワクチン接種後 4 週目の合計 3 回検体を採取し抗体反応、インフルエンザ特異的リンパ球増殖反応試験を行った。連続検体を採取することによってより詳細なワクチンに対する乳幼児の免疫応答についての知見が得られたので報告する。

## 2. 研究対象と方法

### (1)研究対象

著者らの外来においてインフルエンザワクチン接種を希望した月齢 6 ヶ月から 23 ヶ月の乳幼児 37 名(男児 21 例, 女児 16 例, 平均月齢 14.8 ヶ月)を検討対象とした。月齢 12 ヶ月未満の乳児は 11 例であった。採血はワクチン接種当日に接種前検体を採血し、その 4 週後の 2 回目接種当日およびそれから 4 週間後に接種後末梢血検体を採取した。対象者の保護者から informed consent を得た。

### (2)ウイルス抗原

インフルエンザウイルス特異的リンパ球増殖反応試験に使用したウイルス抗原は 01/02 期のワクチン株ウイルスである A/ニューカドニア/20/99(H1N1), A/パナマ/2007/99(H3N2), B/山東/7/97 を発育鶏卵で増殖させ、蔗糖濃度勾配遠心法により精製しホルマリンで不活化した virion を用いた。希釈前のそれぞれの抗原力価は HA 蛋白に換算して各々 2077, 2105, 916  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

赤血球凝集抑制反応(HI)抗体測定用の抗原としては同様に 2002/2003 シーズンのワクチン株である A/ニューカドニア/20/99(H1N1), A/パナマ/2007/99(H3N2), B/山東

/7/97 を用いた。

### (3)血清抗体価測定

赤血球凝集抑制反応(HI)を用いた。使用血球は人O型赤血球である。

### (4)インフルエンザウイルス特異的リンパ球増殖反応試験(lymphocyte proliferation test: LPT)

微量全血培養法(Whole blood microculture assay)を用いた。ヘパリン加末梢血をRPMI1640培養液で10倍希釈し、この希釈液をU型microplateに各well 200  $\mu$ l ずつ分注した。さらに、種々の濃度に希釈したウイルス抗原および対照としてのPBSを20  $\mu$ l ずつ各希釈について3wellに添加し、37°Cの炭酸ガス培養器で7日間培養した。培養終了の24時間前に<sup>3</sup>H-thymidine 0.2  $\mu$ Ciを各wellに添加した。Multiple automated sample harvester (MASH)を用いて得られた単核球付着glass fiber filterのradioactivityを液体シンチレーションカウンターでカウントし、ウイルス抗原添加、対照抗原添加培養のuptake ratioすなわちstimulation index(S.I.)を算定した。S.I.  $\geq$ 3.0を陽性とした。

抗原の至適濃度については文献上、0.05-0.4  $\mu$ g HA/mlであることが分かっており、また抗原を最終濃度0.5, 1.5, 4.0HA/mlになるように希釈して行ったtitrationの結果、1.5または4.0 HA/mlの希釈列でpeak値を得たので以後の検討はこの希釈の抗原を用いて行った。

### (5)統計学的方法

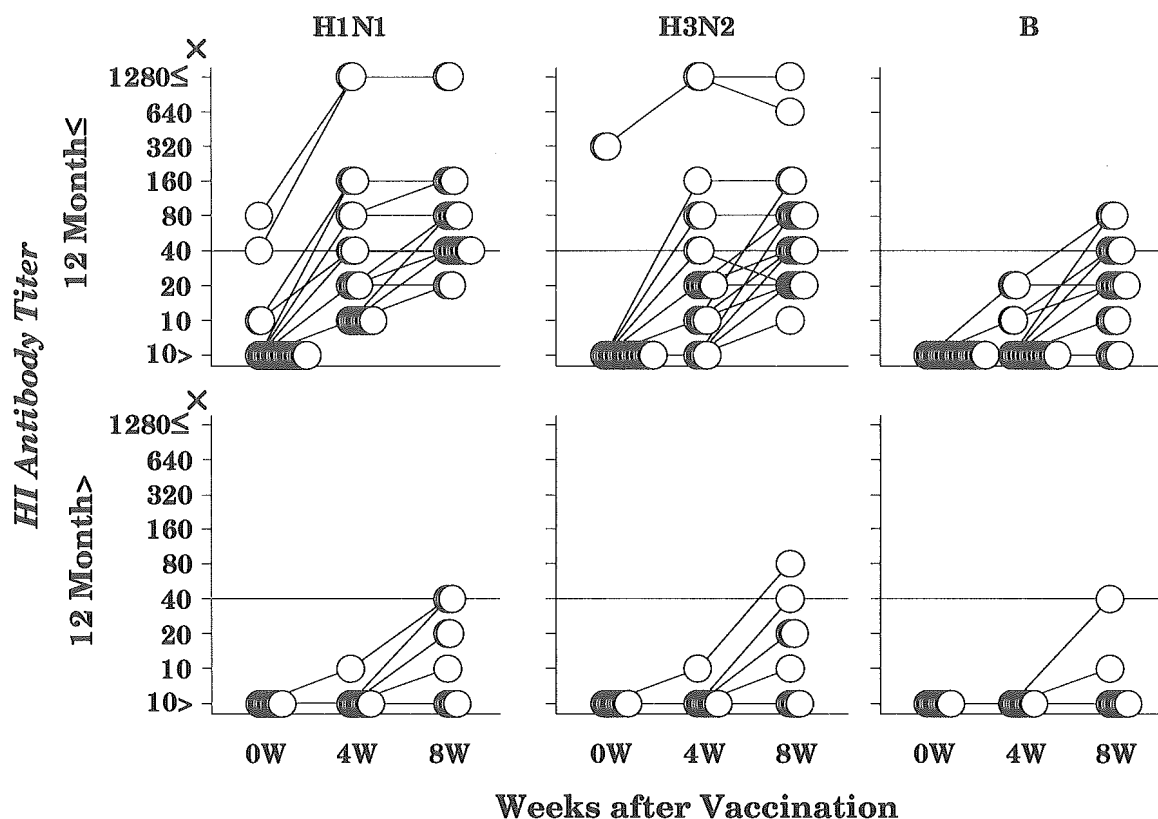
HI抗体価ならびに特異的リンパ球活性推移の月齢による比較はSAS統計パッケージによる2標本Wilcoxon検定および2標本t検定(一部Welch検定)を用いた。Spearman's rank correlation testを抗体反応とリンパ球活性間の相関を検討するために用いた。

## 3. 研究結果

### (1)抗体反応

Figure 1にワクチン接種前後のHI抗体価の推移を示す。12ヶ月齢未満の乳児例においてはH1N1, H3N2, Bの全ての抗原に対して感染阻止能の指標とされているHI価40倍以上を示したのは11例中1例にとどまった。残りの10例中、1例はH1N1, H3N2の両抗原、1例はH1N1抗原のみに対して40倍以上のHI抗体を誘導したが、B抗原に対してHI価40倍以上の抗体反応を示した例はなかった。さらに抗体獲得の経時的推移に関して、乳児群でのHI価40倍以上の抗体反応はいずれも2回接種後に得られた。

これに対して12ヶ月齢以上の被接種者26例では、9例においてH1N1, H3N2, Bの全ての抗原に対してHI価40倍以上を示した。残りの17例中9例はH1N1, H3N2



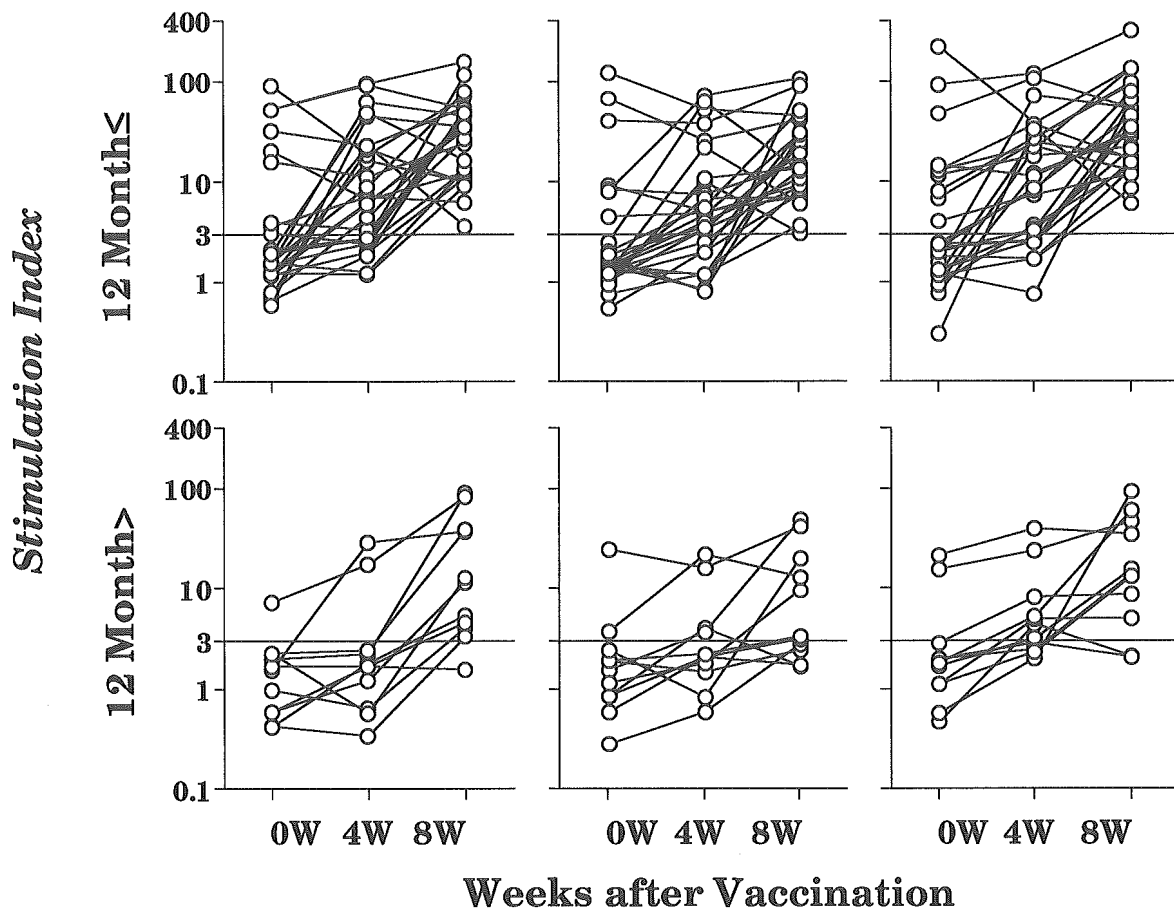
**Figure 1.** Kinetics of HI antibody titer directed against influenza virus antigen in young children (top) and infants (bottom) inoculated with influenza vaccine in the 2002-2003 influenza season. Trivalent influenza HA vaccine was administered on the day of the first sampling and 4 weeks after the first vaccination. Abscissa represents weeks after vaccination and ordinate the HI titer. Number of open circles shows scattergram in each sampling point. The horizontal line defines the point of 1:40 in HI titer.

の両抗原，5例および1例は各々H1N1, H3N2抗原に対して40倍以上のHI抗体を誘導した。2例においてはH1N1, H3N2のいずれの抗原に対しても40倍以上のHI抗体を誘導しなかった。さらにこの17例は全例B抗原に対して40倍未満のHI抗体価を示した。経時的推移について検討すると，H1N1抗原に対してHI価40倍以上を示した23例中，8例では1回目の接種後，13例では2回接種後に獲得された。2例ではpreの検体で既に高い抗体価を示した。同様にH3N2抗原に対してHI価40倍以上を示した19例中，6例では1回目の接種後，11例では2回接種後に獲得された。2例ではpreの検体で既に高い抗体価を示した。

乳児群，幼児群別に抗体価の上昇を統計学的に比較するとH1N1 ( $p < 0.0001$ ), H3N2 ( $p = 0.0004$ ), B ( $p = 0.0009$ )の全ての抗原に対して乳児群の抗体反応が劣っていた。

## (2)リンパ球刺激試験

Figure 2にワクチン接種前後の特異的リンパ球活性の推移を示す。LTP値は，12ヶ月齢未満の乳児例においては11例中8例においてpostの検体でH1N1, H3N2, Bの全ての抗原に対して陽性反応を示した。残りの3例では1例がH1N1, B, 1例がH1N1に対して陽性反応を示したが，1例は全ての抗原に対して経過中陰性であっ



**Figure 2.** Kinetics of lymphoproliferative response expressed as stimulation indices directed against influenza virus antigen in young children (top) and infants (bottom) inoculated with influenza vaccine in the 2002-2003 influenza season. Trivalent influenza HA vaccine was administered on the day of the first sampling and 4 weeks after the first vaccination. Abscissa represents weeks after vaccination and ordinate stimulation index.

た。

一方、12ヶ月齢以上の児26例全例がpostの検体でH1N1, H3N2, Bの全ての抗原に対して高い反応性を示した。preの時点でのSI値よりpostの値が低下した例が見られた。

これらの結果について、対象を乳児および幼児に分けて細胞性免疫活性の上昇の程度について統計学的に検討した。インフルエンザウイルス特異的細胞性免疫活性の上昇についてはH1N1 ( $p=0.0065$ ), H3N2 ( $p=0.0450$ ), B( $p=0.0474$ )の全ての抗原に対して幼児群が乳児群に比して有意に高い活性値を示した。

経時的推移について検討すると、乳児は比較的単純な推移を示しpreで陰性または低値、その後徐々に上昇するという経緯であった。これに対して幼児においてはあきらかに異なり、一部は同様にpreで低値または陰性でその後上昇するという経緯を示したが、一部はpreで陽性を示し、ワクチン接種後むしろ低値を示しその後再度上昇する経緯を示す者があった。さらに一部は2回目の接種後に活性値の低下を示した。

### (3) 抗体反応と特異的リンパ球活性の関係について



抗体価とリンパ球活性について最も大きい相関係数は第 2 回目の検体において得られたが、H1N1, H3N2, B の各々の抗原に対してそれぞれ 0.4820, 0.5980, 0.1638 と低値であり、それぞれの検体採取時期においては両者に強い相関があることを証明できない結果であった。

#### 4. 考 按

今回の研究は現行の不活化インフルエンザ HA ワクチンが乳幼児、特に乳児に対して十分な感染免疫を賦与し得るか否かを検討する目的で行った。その結果昨年と同様、乳児においては幼児に比して明らかに低い抗体反応、細胞性免疫反応が観察された。乳児においては 2 回接種後でもごく一部の例で 40 倍以上の HI 抗体が誘導されたに過ぎなかった。この結果は幼児において現行の不活化インフルエンザ HA ワクチンが極めて弱い免疫原性しか示さなかったという報告と一致し<sup>2,3)</sup>、それに対する懸念が既に指摘されている<sup>4)</sup>。

この原因については、host factor およびワクチンの性格・投与方法等のワクチンサイドの両面からの検討が必要であるが、Clerici らは乳児において T helper cell の抗原提示および免疫学的記憶に関する機能に問題があることを指摘している<sup>5)</sup>。

さらに、インフルエンザに対して一次感作を受けていない未感染者に対する immunological priming に必要なワクチン接種量については通常成人量の 2 ないし 3 倍に相当する 50  $\mu$ gHA/dose を要することが知られている<sup>7,8)</sup>。加えて、1968 年から 1969 年における香港でのインフルエンザ流行に際して感染率を 70% 下げるためには通常量の 10 倍のワクチン量接種が必要であったとの観察がなされた<sup>7)</sup>。これらの知見は現行の不活化インフルエンザ HA ワクチンの接種量が少なくとも priming には全く不十分であることを示している。従って今回観察された乳児での減弱した免疫応答は host factor とワクチンの接種量・性質の両者が関与している可能性がある様である。

この観点から、今回得られた特異的細胞性免疫活性と抗体反応の関係に興味を持たれるが、H1N1, H3N2 についてはごく弱い相関が見られたにすぎず、B については相関が見られなかった。この原因については明らかでない。細胞性免疫の測定法を、サイトカイン分泌等のリンパ球の性質をさらに詳細に検討することが可能な ELISPOT 法等のより進んだ方法に変更することによってより詳細な検討が可能になる可能性がある。

いずれにしても大部分の乳児においてはインフルエンザワクチン接種が immunological priming のプロセスであることが考えられ、年長児、成人とは異なる配慮が必要であると思われた。現行の不活化インフルエンザ HA ワクチンを使用し続けるのであれば接種量の検討は避けて通れない課題である。

最近、弱毒生インフルエンザワクチンの経鼻投与が米国で認可されたが<sup>9)</sup>、その使用は 5 才以上の児に限られている<sup>10)</sup>。不活化インフルエンザウイルス粒子ワクチンを経鼻で投与する方法も提案されており<sup>11)</sup>、特に乳児におけるインフルエンザ予

防の施策の検討が必要であると思われる。

(謝 辞)

統計学的検討について御教示いただいた化学及血清療法研究所松尾富士男氏，血清抗体価測定をしていただいた阪大微研会観音寺研究所に深謝いたします。本稿要旨は Vaccine に投稿中である(Kumagai T et al. Poor immune responses to influenza vaccination in infants. Vaccine (submitted)).

(文 献)

1. 熊谷卓司, 古川秀嗣, 長田伸夫, 永井和重, 堤裕幸, 奥井登代, 伊木繁雄, 矢野昭起, 中山哲夫, 奥野良信, 神谷齊, 乳幼児のインフルエンザ HA ワクチン接種時における特異的免疫の動態, 平成15年3月, 厚生労働省予防接種研究班, 予防接種リサーチセンター. 2003, 65-71.
2. Hilleman MR. Serologic responses to split and whole swine influenza virus vaccines in light of the next influenza pandemic. *J Infect Dis.* 1977;136 Suppl:S683-5.
3. Parkman PD, Hopps HE, Rastogi SC, Meyer HM, Jr. Summary of clinical trials of influenza virus vaccines in adults. *J Infect Dis.* 1977;136 Suppl:S722-30.
4. Hilleman MR. Realities and enigmas of human viral influenza: pathogenesis, epidemiology and control. *Vaccine.* 2002;20:3068-87.
5. Clerici M, DePalma L, Roilides E, Baker R, Shearer GM. Analysis of T helper and antigen-presenting cell functions in cord blood and peripheral blood leukocytes from healthy children of different ages. *J Clin Invest.* 1993;91:2829-36.
6. Mostow SR, Schoenbaum SC, Dowdle WR, Coleman MT, Kaye HS, Hierholzer JC. Studies on inactivated influenza vaccines. II. Effect of increasing dosage on antibody response and adverse reactions in man. *Am J Epidemiol.* 1970;92:248-56.
7. Palache AM, Beyer WE, Luchters G, Volker R, Sprenger MJ, Masurel N. Influenza vaccines: the effect of vaccine dose on antibody response in primed populations during the ongoing interpandemic period. A review of the literature. *Vaccine.* 1993;11:892-908.
8. Schoenbaum SC, Mostow SR, Dowdle WR, Coleman MT, Kaye HS. Studies with inactivated influenza vaccines purified by zonal centrifugation. 2. Efficacy. *Bull World Health Organ.* 1969;41:531-5.
9. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1-34.
10. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemented recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:1-8.
11. Takada A, Matsushita S, Ninomiya A, Kawaoka Y, Kida H. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice. *Vaccine.* 2003;21:3212-8.

# インフルエンザワクチンの接種方法に関するアンケート調査

鳥谷部真一、内山 聖（新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）

## はじめに

小児へのインフルエンザワクチン接種には、被接種者の年齢によって回数や接種量が異なること、接種する期間が限定されていること、毎年接種が必要であること、他のワクチンに比べ有効性が目立ちにくいこと、欧米のガイドラインと接種方法が著しく異なること、など予防接種現場を混乱させる多くの要因がある。しかも、任意接種にもかかわらず接種希望者は増加している。今回、実際の現場で接種医がどのように対処しているかアンケート調査をおこない、調査結果から明らかになった問題点について考案した。

## 対象および方法

日本小児科学会新潟地方会に所属する小児科医 274 名にアンケート用紙を送付し、返送された 187 名（68.2%）の回答結果を解析した。回答者のうち、79 名（42.2%）は開業医、99 名（52.9%）は勤務医だった。年齢分布は、20 代 15 名、30 代 38 名、40 代 49 名、50 代 47 名、60 代以上 38 名だった。

## 結果

### 1) ワクチンに期待すること

「インフルエンザの重症化を抑える」が 86.6%と最も多く、次いで「発症を抑える」（58.9%）、「周囲の人にインフルエンザが広がるのを防ぐ」（51.9%）の順だった。「周囲の人にインフルエンザが広がるのを防ぐ」と回答したのは、開業医（41.8%）よりも勤務医（60.6%）で頻度が高く（ $p < 0.05$ ）、20 代 80.0%、30 代 60.5%、40 代 51.0%、50 代 51.1%、60 代 34.2%と、回答者の年齢が若いほど頻度が高かった（ $p < 0.01$ ）。

### 2) 健常小児へのワクチン接種（図 1）

回答者の勤務形態や年齢に関係なく、1 歳以上の幼児でワクチンを接種する比率が最も高かった（90.8%）。1 歳未満の児にワクチンを勧めると回答したのは、44.4%と他の年齢区分よりも少なかった。ただし、条件付きで勧めると回答したもの（18.9%）を含めると、1 歳未満でも 63.3%がワクチンを勧めると回答していた。条件付きで接種を勧めると回答した人にどのような条件か質問したところ、被接種者が集団生活をしている、被接種者の家族が希望した、基礎疾患がある、の順に多かった。中学生が被接種者の場合、受験生以外ではワクチン接

種を勧める回答者が 77.6%であったのに対し、受験生では 95.1%が勧めていた ( $p<0.01$ )。

### 3) 痙攣の既往がある小児へのワクチン接種

熱性痙攣の既往がある場合、前回の発作から時間が経っている場合勧める (51.9%)、無条件で勧める (39.8%)、条件付き (前回発作からの経過時間を除く) で勧める (3.9%)、勧めていない (1.7%) の順に頻度が高かった。一方、てんかんの場合も、前回の発作から時間が経っている (44.0%)、無条件で勧める (30.8%)、条件付きで勧める (9.3%)、勧めていない (6.0%) の順に多かった。経過時間以外の条件としては、「主治医の許可を得る」という回答が多かった。

前回の発作から時間が空いていれば接種するという回答者において、その期間を熱性痙攣とてんかんで比較した。熱性痙攣では 0 から 42 か月、中央値 3 か月 (25 パーセンタイル 2 か月、75 パーセンタイル 6 か月) だった。てんかんでは、0 から 42 か月、中央値 6 か月 (25 パーセンタイル 3 か月、75 パーセンタイル 12 か月) で、熱性痙攣よりも長かった (図 2、 $p<0.01$ )。

### 4) アレルギーのある小児に対するワクチン接種 (図 3)

卵摂取によってアナフィラキシーを起こした既往がある場合、全体の 55.1% は接種しないと回答したが、32.4% は皮膚テストを行うと回答した。皮膚テスト陽性の場合、接種しない 73.7%、減量して接種 5.3%、分割接種 21.1% であった。

卵によるアナフィラキシーの既往はないが RAST 陽性の場合、接種しないと回答したのは全体の 12.1% で、開業医では 23.4%、勤務医では 3.1% と差がみられた ( $p<0.01$ )。52.3% は特に皮膚テストを行わないで接種すると回答した。25.3% の回答者が皮膚テストを行うと答え、陽性の場合、接種しない 59.1%、減量して接種 20.5%、分割して接種 20.5% だった。

アナフィラキシーの既往はなく RAST 等の検査をしたことはないが、家族が何らかの理由で卵アレルギーを疑っている場合、12.7% が接種しないと回答した。また、皮膚テストを行う 69.7%、RAST を調べる 23.7%、検査しないで接種する 25.4% だった。皮膚テストで陽性だった場合の対応は、接種しない 69.7%、減量して接種 9.1%、分割して接種 21.2% だった。

卵以外の食事アレルギーがある場合、喘息などのアレルギーがある場合は、それぞれ 80.5%、87.5% が、とくに検査を行わないで接種すると回答した。

発作中の喘息患児にワクチンを接種する場合、どの程度の発作ならワクチン接種をしないか質問した。発作があっても接種すると回答したのは 3.4%、咳嗽があれば止める 11.5%、聴診で喘鳴を聴取したら止める 64.4%、聴診器を使わな