

## インフルエンザワクチン 2 回接種がワクチン効果の 持続に与える影響に関する研究

研究協力者：松下 雅英（高知大学医学部家庭医療学講座）

### 研究要旨

インフルエンザワクチン接種は超過罹患・死亡を低下させる上で重要なストラテジーとなるが、ワクチン接種で誘導された抗体がインフルエンザシーズンを通して持続するかどうか不明な点も多い。今回、へき地在住高齢者 124 名を対象として、2012-13 年シーズンにインフルエンザ不活化ワクチン 2 回接種後の長期効果を調べた。接種 4 週後の抗体価は 22 週後に低下したが、A(H3N2)株と B 株の seroprotection rate は低下しなかった。ワクチン 2 回接種は高齢者における長期効果を改善させる方法として期待できるかもしれない。

### A. 研究目的

インフルエンザ感染症は高齢者の罹患率と死亡率の増加と関係しており、ワクチン接種が超過罹患・死亡を低下させる上で重要なストラテジーとなる。しかしながら、実際に地域在住高齢者を対象とした研究は少なく、ワクチン接種後に抗体価が上昇しない高齢者にどのような特徴があるのか、あるいはワクチン接種で誘導された抗体が、近年長引く傾向にあるインフルエンザ流行シーズンを通して本当に持続しているのかなど、不明な点も多い。

私たちはへき地在住高齢者 184 名を対象として、2005-06 年シーズンにインフルエンザワクチン 1 回接種法の長期効果を調査した<sup>1)</sup>。ワクチン接種 22 週後の seroprotection rate（以下 PR）は、A(H1N1)株が 47.3%、A(H3N2)株が 72.0%、B 株が 33.0%と必ずしも十分な値ではなかった。そしてワクチン接種前抗体価が 1：10 倍未満であった場合、特に効果の持続に影響することが分かった。

今回、へき地在住高齢者に対するインフルエンザワクチン 2 回接種法が長期効果に及ぼす影響を調べたので報告する。

### B. 研究方法

高知県のへき地で実施された前向き研究である。研究対象は、同地区在住者の 40%を占める 61 歳以上の高齢者である。インフルエンザ不活化ワクチン（A/California/7/2009、A/Victoria/210/2009、B/Brisbane/60/2008）0.5mL を接種 3-4 週間隔で 2 回接種し、ワクチン接種前、接種 4 週間後ならびに 22 週後の HI 抗

体価を測定した。また、ワクチン反応に影響する背景因子（2011 年度のインフルエンザ罹患歴、ワクチン接種歴および基礎疾患の有無等）と 2012-13 年シーズン中のインフルエンザ罹患状況を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

解析対象は 124 名（男性 43 名、女性 81 名、平均  $76.9 \pm 8.19$  歳）で、114 名に前年度ワクチン接種歴、3 名に前年度インフルエンザ罹患歴があった。2012-13 年シーズンのインフルエンザ罹患者はいなかった。接種 4 週後の HI 抗体価は 22 週間後に有意に低下したが、A(H3N2)株と B 株の PR は低下しなかった（Table）。124 名を '61-75 歳' 群（47 名）と '76-102 歳' 群（77 名）に分けると、'76-102 歳' 群の A(H1N1)pdm09 株に対する PR が '61-75 歳' 群より低かった。次に 124 名を 'ワクチン接種前抗体価 < 1：10 倍' 群と 'ワクチン接種前抗体価 1：10 倍' 群に分けると、'ワクチン接種前抗体価 < 1：10 倍' 群のワクチン接種 22 週間後 HI 抗体価と PR は、'ワクチン接種前抗体価 1：10 倍' 群より有意に低かった。

### D. 考察

本研究はインフルエンザへの自然暴露が少ない地区で実施された。ワクチン接種 4 週後の PR は 30.6-57.3%であり、2012-13 年シーズンワクチンの免疫原性はあまり高くなかった。ワクチ

ン1回接種法の長期効果を調べた2005-06年シーズンでは、A(H3N2)株とB株に対するワクチン接種4週後のPRは22週後に低下したのに対し、今回は低下していなかった。また、ワクチン接種前の残存抗体価がワクチン接種の短期ならびに長期効果に影響する重要な因子であることも確かめられた。

近年のインフルエンザ流行シーズンは長引く傾向にあるとともに、本格的に流行する時期を地域ごとに予め予測してワクチンを接種することは不可能である。したがって、高齢者における長期効果を改善させる手段としてのワクチン2回接種法は良い選択肢となりえるかもしれない。

#### E. 結論

インフルエンザワクチン2回接種は高齢者における長期効果の改善を期待できる方法である。

#### 参考文献

- 1) Masahide M, Seisho T, Naoko K, Yoshio U, Chise M, Kazumi A, Hiromi S, Toshihide A. Pre vaccination antibody titers can estimate the immune response to influenza vaccine in a rural community-dwelling elderly population. *Vaccine* 2012; 30: 1101-1107.

#### 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

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

Table. Pre-vaccination serological measures and post-vaccine response in all subjects.

hemagglutination inhibition (HI) antibody titers <sup>a</sup>						
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>*</sup> before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>*</sup> 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)	
A(H1N1)pdm09	12.2 (10.1-14.6)	< 0.01	37.0 (29.5-46.4)	< 0.01	21.4 (17.5-26.2)	
A(H3N2)	18.6 (15.2-22.8)	< 0.01	41.8 (33.7-51.9)	< 0.01	34.0 (28.2-41.1)	
B	7.35 (6.57-8.23)	< 0.01	18.6 (15.7-22.0)	< 0.01	15.9 (13.7-18.5)	
seroprotection rate (PR, %)						
	before vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>**</sup> before vs 4 weeks after	4 weeks after vacc. (95% CI)	<i>p-value</i> <sup>**</sup> 4 weeks vs 22 weeks	22 weeks after vacc. (95% CI)	
A(H1N1)pdm09	21.8 (14.5-29.1)	< 0.01	55.6 (46.9-64.4)	< 0.05	36.3 (27.8-44.8)	
A(H3N2)	33.9 (25.6-42.2)	< 0.01	57.3 (48.6-66.0)	1.00	52.4 (43.6-61.2)	
B	6.45 (2.13-10.8)	< 0.01	30.6 (22.5-38.7)	0.820	21.8 (14.5-29.1)	
	<sup>a</sup> ; Expression with geometric mean titers			Data in parentheses are 95% confidence intervals (CI)		
	<i>p-value</i> <sup>*</sup> ; the Wilcoxon signed rank sum test					
	<i>p-value</i> <sup>**</sup> ; McNemar's Chi-squared test					