

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
分担研究報告書

2012/13 シーズン、インフルエンザワクチンの流行野生株に対する抗体応答

研究分担者：加瀬 哲男（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：森川 佐依子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：廣井 聡（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：中田 恵子（大阪府立公衆衛生研究所）
研究協力者：前田 章子（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）
研究分担者：菅野 恒治（菅野小児科医院）
研究分担者：大藤 さとこ（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）
研究代表者：廣田 良夫（大阪市立大学医学研究科公衆衛生学）

研究要旨

2012/13 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体（A/H3N2 亜型）を評価するため、測定抗原にワクチン株 A/Victoria/361/2011（H3N2）および 2012/13 シーズン流行野生株（A/大阪/12/2013（H3N2）、A/大阪/24/2013（H3N2））を用いて、被検者として健康成人 32 人のワクチン接種前後の HI 抗体価を測定した。ワクチン株で測定した場合、抗体応答率（接種前より 4 倍以上上昇）は、6.3%、抗体上昇倍数は 1.5 倍（幾何平均抗体価 35 53）、1:40 倍以上抗体保有率は 59 81%となった。一方、2 株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、0~9.4%、抗体上昇倍数は 1.1~1.3 倍（幾何平均抗体価 14~19 18~20）、抗体保有率は 13~22 25%となった。通常、インフルエンザワクチンの抗体誘導能はワクチン株に対する抗体価によって評価されている。しかし、ワクチンの臨床効果を念頭に置いて抗体誘導能を議論する場合は、流行野生株に対する抗体価を参考にすることが重要であり、本研究のような知見を継続して蓄積していく必要がある。

A. 研究目的

インフルエンザワクチンの抗体誘導能を検討するため、国際的な評価基準（EMA 基準）が示されている。H5 インフルエンザワクチンや新型インフルエンザワクチンのような新規ワクチンでは、これに基づいて抗体誘導能が評価・公表されているが、最近の季節性ワクチンでは、このような調査は十分に行われていない。更に、インフルエンザワクチンの抗体誘導能は、通常、免疫源であるワクチン株を用いた抗体測定によって評価されているが、実際の流行時における臨床効果を議論するためには、流行野生株に対する抗体が誘導されているかどうか重要である。我々は昨年報告で 2 年連続同じワクチン接種を受けた時の野生株に対する抗体応答を報告し

た¹⁾。その結果は、ワクチン株で測定した場合、抗体応答率(接種前より 4 倍以上上昇)は、6%、抗体上昇倍数は 1.3 倍(幾何平均抗体価 51 68)、抗体保有率(1:40)は 81 89%となった。一方、2 株の流行野生株を用いた測定では、抗体応答率は、17~21%、抗体上昇倍数は 1.4~1.8 倍(幾何平均抗体価 14~30 25~42)、抗体保有率は 19~57 43~72%となった。2012/13 シーズンは、ワクチン株には、A/Victoria/361/2011(H3N2)が選定された²⁾。インフルエンザは当然流行株も毎年変わるため、各シーズンにおいて、流行株に対する抗体誘導が問題となる。

そこで、2012/13 シーズンも、季節性ワクチンの A/Victoria/361/2009（H3N2）株が、当該

免疫抗原に対応する抗体のみならず、2012/13シーズンに流行した野生株に対応する抗体をどの程度誘導したかを観察するため、接種前後のHI抗体価をワクチン株と2株の流行野生株を用いて測定した。

B. 研究方法

対象は2012/13シーズンに季節性インフルエンザワクチンの接種を受けた22歳以上の健康成人32人(年齢22-73歳、中央値44歳)である。採血は、ワクチン接種時およびその3-5週間後に行った。

HI抗体価は、常法に従い、モルモット赤血球を用いて96穴マイクロプレート法で行った。血清はRDE(デンカ生研)処理した後、血球吸収したものを供した。ウイルス抗原にはワクチン株のA/Victoria/361/2011(H3N2)(デンカ生研)、流行野生株としては、MDCK細胞を用いて分離したA/大阪/12/2013(H3N2)、A/大阪/24/2013(H3N2)を用いた。

C. 研究結果

ワクチン株に対する抗体誘導

A/Victoria/361/2009(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に35-53であった(表1)。また、抗体応答率(接種前より4倍以上上昇)は、6.3%、抗体上昇倍数は、1.5倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は、81%であった(図1、図2、表1)。

流行野生株に対する抗体誘導

A/大阪/12/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、接種後(S1)の順に19-20であった。また、抗体応答率は、0%、抗体上昇倍数は1.1倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は25%であった(図1、図2、表1)。

A/大阪/24/2013(H3N2)に対する幾何平均抗体価は、接種前(S0)、1回接種後(S1)の順に14-18であった。また、抗体応答率は、9.4%、抗体上昇倍数は1.3倍、ワクチン接種後の抗体保有率(1:40)は25%であった(図1、図2、

表1)。

D. 考察

2012/13シーズンの季節性インフルエンザワクチンは、ワクチン株に対して1:40倍以上抗体保有率が81%となり国際的な評価基準(EMA基準)を満たす抗体誘導したことを示した。しかしながら、ワクチン接種前の1:40倍以上抗体保有率が59%であるので、もともとこの集団では、本シーズンワクチン株に対しては抗体保有率が高かった。幾何平均抗体価の抗体価上昇倍数は1.5(35-53)、4倍以上抗体応答率は6.3%であり、2012/13シーズン季節性インフルエンザワクチンのワクチン株に対する抗体誘導能は特段高いものではなかった。

流行野生株に対する抗体誘導は、接種後幾何平均抗体が18および20(抗体上昇倍数1.1または1.3)、4倍以上抗体応答率が0または9.3%、1:40倍以上抗体保有率が25%となり、いずれもかなり低い値を示している。

2010年から2013年の3シーズンで流行野生株に対する抗体誘導能を比較すると、本シーズンの成績が最もよくない。この流行野生株に対して抗体が検出されないレベル(1:10倍未満)の被検者は3%および6%であり、ほとんどの被検者は、流行シーズン前であるにもかかわらず、少なくとも1:10倍以上の抗体を有していた。また、2012/13シーズンは2シーズン連続した昨シーズンとは異なったワクチン株が採用されているが、大きな抗原変異はおこしていない³⁾。すなわちすでにプライミングは終わっている状態でブースターがかかっていない結果だと思われる。これは、本シーズンの流行野生株に対するワクチン接種前の接種後幾何平均抗体は14および18、1:40以上抗体保有率は、13および22%であることから、接種前抗体が十分に存在するためにブースターがかからないといわれている頭打ち現象では説明できない。

流行野生株に対して、有効性を示す血清HI抗体価が1:40倍以上とすることは、今後の課題である。2012/13シーズンの場合は、抗体保有者(1:10倍)は、接種前で94~97%、

接種後は 100%である。インフルエンザの場合、血清抗体が粘膜面感染防御にどの程度寄与しているかは、未だに不明な点が多いが、ウイルス性肺炎等の制御には、血中抗体や細胞性免疫が重要な役割を果たすと考えられており、1:10 倍以上の抗体価があれば、ウイルス血症が起こればウイルスを中和する能力は存在すると思われる。ただし、1:10 倍以上の抗体を保有しウイルスを直接攻撃することによって、ウイルス性肺炎など制御していると考えれば、過去に複数回の抗原提示を受けている健康成人ならワクチン接種前でも感染制御が可能ということになる。今後は 1:40 倍未満の抗体がどの程度、感染制御あるいは重症化防止に貢献しているかを調査していく必要があると思われる。

これまで抗体誘導の評価に際しては、免疫源と同じウイルス抗原を用いることが当然視されてきており、EMA 基準も同様である。ワクチンが最大の臨床効果を発揮するには、ワクチン株と流行株の抗原性が同一であることが理想であるものの、インフルエンザウイルスは抗原変異して毎年流行を繰り返すため、流行野生株に対して誘導された抗体の意義に関し議論していく必要があるが、測定用抗原にどの株を選択するかは非常に難解な問題である。本研究では、選択した 2 株で特に大きな差を認めなかったが、このことが、全ての臨床分離株についてあてはまるかどうかは不明である。過去 2 シーズンでは、使用する株によって異なる結果がでていた。野生株による抗体誘導をみる場合、抗体測定のための使用株の選択方法についても、議論を進めなければならない。

E. 結論

2012/13 シーズンの季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体 (AH3N2 亜型) を評価するため、接種前後の HI 価をワクチン株と後のシーズン流行野生株を用いて測定した。ワクチン株では、1:40 倍以上抗体保有率以外では、過去に較べると低い誘導能であった。流行野生株で測定したところ、抗体誘導能は、この 3 シーズン

で、最も低い結果であった。今後は、流行野生株に対して 1:10 倍以上 1:40 倍未満の抗体価の評価をいかに考えるかが問題となってくると思われる。

参考文献

- 1) 加瀬哲男、森川佐依子、廣井聡、中田恵子、前田章子、菅野恒治、大藤さところ、廣田良夫 . 2010/11 および 2011/12 シーズンに同一株の季節性インフルエンザワクチンの連続接種によって誘導された抗インフルエンザウイルス抗体の評価 . 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究 平成 24 年度 総括・分担研究報告書 研究代表者 廣田良夫、平成 25 年 3 月、193-196 .
- 2) 小田切孝人、田代真人 . 平成 24 年度 (2012/13 シーズン) インフルエンザワクチン株の選定経過 .IASR Vol. 33、297-300、2012 .
- 3) 小田切孝人、田代真人 . 平成 25 年度 (2013/14 シーズン) インフルエンザワクチン株の選定経過 .IASR Vol. 34、336-339、2013 .

F.健康危険情報

なし

G . 研究結果発表

1.論文発表

- 1) Yamamoto T, Ihashi M, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kase T, Okabe N, Shimotsuji T. Early therapy with neuraminidase inhibitors for influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. *Pediatr Int.* 55(6):714-721,2012.
- 2) Yamamoto T, Mizoguchi Y, Kaneno H, Yamamoto K, Inoue Y, Kawashima H, Kase T, Shimotsuji T. Serum immunoglobulin G subclass levels and

estimated clinical severity caused by possible influenza A (H1N1) pdm 2009 infection. J Infect Chemother. 139(5):833-842, 2013.

2.学会発表

- 1) 加瀬哲男、前田章子、菅野恒治、中田恵子 .
2010/11 および 2011/12 シーズンの連続した季節性インフルエンザワクチン接種によって誘導される抗インフルエンザウイルス抗体 .第 54 回日本臨床ウイルス学会、倉敷、2013 年 6 月 .
- 2) 森川佐依子、廣井聡、高橋和郎、加瀬哲男 .
異なる MDCK 細胞から分離されたインフルエンザウイルス株の性状比較 .第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 .

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

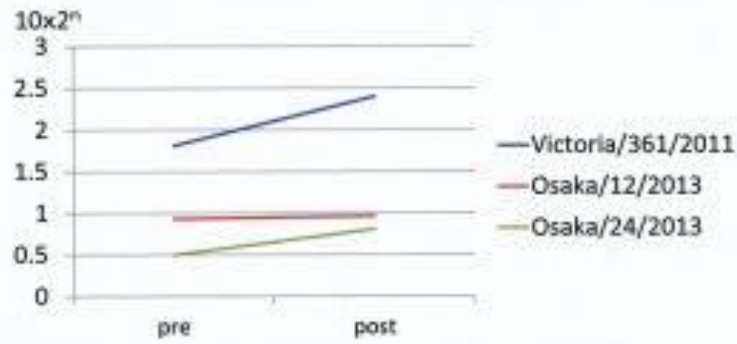


図1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別のHI抗体価幾何平均値の推移 (n=32)

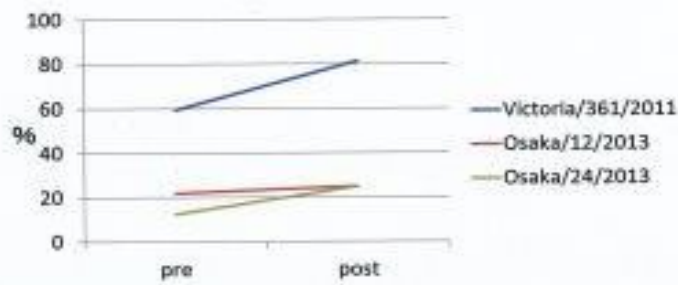


図2 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の測定抗原別の1:40倍以上HI抗体保有率(%)の推移 (n=32)

表1 2012/2013季節性ワクチン(AH3N2)の抗体誘導を指標にした測定抗原別の有効性評価
(n=32)

	幾何平均抗体価		抗体価上昇倍数 S1/S0	4倍以上上昇者 (%)	40倍以上保有者(%)	
	S0	S1		S1	S0	S1
A/Vic/381/2011	35	53	1.5	2(6.3)	19(59)	26(81)
A/Osaka/12/2013	19	20	1.1	0(0)	7(22)	8(25)
A/Osaka/24/2013	14	18	1.3	3(9.4)	4(13)	8(25)

EMA基準

1. 抗体保有率

接種後H抗体価40倍以上の者の割合

19-60歳未満: 70%以上, 60歳以上: 80%以上

2. 抗体価増率

「H抗体価が接種前にく10倍かつ接種後40倍以上」または「H抗体価の変化率が4倍以上」の者の割合

19-60歳未満: 40%以上, 60歳以上: 30%以上

3. GMT変化率

幾何平均抗体価(GMT)の接種前後の増加倍率

19-60歳未満: 1.5倍以上, 60歳以上: 2倍以上