

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

健康成人における不活化インフルエンザワクチン接種歴と  
免疫原性との関連についての探索的研究  
— 2シーズン連続接種者における1シーズン目接種後抗体価と  
2シーズン目接種後抗体価の関連 —

研究分担者	入江 伸	医療法人相生会
研究分担者	都留 智巳	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	伊藤 一弥	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学；医療法人相生会臨床疫学研究センター
研究協力者	白源 正成	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	麦谷 歩	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	井上 恵	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	神代 弘子	医療法人相生会博多クリニック
研究協力者	三浦 由子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	洲崎みどり	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究協力者	真部 順子	医療法人相生会福岡みらい病院臨床研究センター
研究協力者	石橋 元規	医療法人相生会ピーエスクリニック
研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究分担者	大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究協力者	前田 章子	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
共同研究者	五味 康行	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人 阪大微生物病研究会 観音寺研究所瀬戸センター
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター；保健医療経営大学

#### 研究要旨

成人における毎年の不活化インフルエンザワクチン（IIV）接種ならびにインフルエンザ感染が、ワクチンの免疫原性に与える影響は明らかではない。東京都あるいは福岡県の治験を専門とする医療機関において、2014/2015にIIV3、2015/2016シーズンにIIV4接種を受けた25～66歳の健康成人141人を対象として、各シーズン接種前・後および流行後のHI抗体価を測定し、1シーズン目の接種後抗体保有（ $\geq 1:40$ ）の2シーズン目の接種後抗体保有に対する調整オッズ比を、多変量ロジスティックモデルを用いて推定した。調整変数として、年齢、1シーズン目の $38.0^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱を伴う呼吸器症状（FRI）罹患、2シーズン目接種前抗体保有を用いた。なお、流行株分離株の抗体価を測定したAH3については、調整変数として「1シーズン目のFRI罹患」に代えて、「1シーズン目の血清学的感染」を用いた場合も解析した。AH1ならびに2シーズン目ワクチン株が変更となったAH3については、いずれも、1シーズン目接種後HI価が1:40以上の抗体を保有したものは、1:40未満のものに比べて、2シーズン目接種後1:40以上の抗体を保有する割合が、調整オッズ比として約2～2.5倍、有意に高くなった。B型については抗体保有割合が低かったため、多変量モデルを適用できなかった。単変量解析の結果、1シーズン目接種後に山形系統に対して1:40以上の抗体を保有したものは、1:40未満のものに比べて、2シーズン目接種後に山形系統・Victoria系統に対して1:40以上の抗体を保有する割合が有意に高かった。以上のことから、健康成人においては年齢、1シーズン目のインフルエンザ感染・罹患の有無、接種前における抗体保有の有無、ワクチン株の変更に関

わらず、1シーズン目に接種後 1:40 以上の抗体を保有したものは、1:40 未満のものに比べて、2シーズン目接種後に 1:40 以上の抗体を保有する傾向が示唆された。

## A. 研究目的

成人における毎年の不活化インフルエンザワクチン (IIV) 接種ならびにインフルエンザ感染が、ワクチンの免疫原性に与える影響は明らかではない。本研究では、2シーズン連続して不活化インフルエンザワクチン (IIV) を接種した健康成人を対象に、1シーズン目の接種後抗体保有 ( $\geq 1:40$ ) と、2シーズン目の接種後抗体保有の関連を検討した。

## B. 研究方法

### 対象

東京都あるいは福岡県の治験を専門とする医療機関において、2014/2015 に IIV3、2015/2016 シーズンに IIV4 接種を受けた 25 ~ 66 歳の健康成人 141 人を対象とした。なお、われわれは当該対象集団において IIV の免疫原性を 3 シーズンに亘り追跡しており、本報告は 1・2 シーズン目のデータに基づいている。

### ワクチンおよび接種方法

以下のワクチン株を含む、市販の IIV 0.5mL を 1 回接種した。

2014/2015 :

A/California/7/2009(H1N1)pdm09

A/NewYork/39/2012(H3N2)

B/Massachusetts/02/2012(山形系統)

2015/2016 :

A/California/7/2009(H1N1)pdm09

A/Swiss/9715293/2013(H3N2)

B/Phuket/3073/2013(山形系統)

B/Texas/2/2013(Victoria 系統)

以下、AH1、AH3、BY、BV と記す。

### 抗体価測定

各シーズンとも接種前、接種 4 週後 (流行前)、流行後の血清を採取し、ワクチン株に対する HI 抗体価を財団法人阪大微生物病学会にて測定した。また、流行分離株 A/Osaka/16 (H3N2) クレード 3C.2a ならびに A/Osaka/18 (H3N2) 3 クレード 3C.3a に対する HI 抗体価を大阪府立公衆衛生研究所にて測定した。

## 情報収集

年齢 :

自記式質問票を用いて調査した。2シーズン目接種時の年齢を解析に使用した。

1シーズン目のインフルエンザ感染を評価する代替変数 :

(1) 38.0°C 以上の発熱を伴う呼吸器症状 (FRI) 罹患

自記式質問票を用いた発病調査 (週毎の発熱、最高体温、呼吸器症状) の結果から、インフルエンザ流行期における 38.0°C 以上の発熱を伴う呼吸器症状 (Febrile Respiratory Illness, FRI) を定義し、インフルエンザ様疾患罹患の指標とした。なお、流行期は東京都ならびに福岡県の感染症発生動向調査定点あたりの患者報告数 5 人以上の期間 (福岡県 49 ~ 8 週、東京都 51 ~ 9 週) とした。

(2) 血清学的感染

Osaka/16、Osaka/18 の流行後 HI 抗体価が、流行前の 4 倍以上に上昇した場合を、「血清学的感染あり」と定義した。

## 統計解析

1シーズン目の接種後抗体保有 ( $\geq 1:40$ ) の 2シーズン目の接種後抗体保有に対する調整オッズ比を、多変量ロジスティックモデルを用いて推定した。調整変数として考慮した変数は、年齢、1シーズン目の FRI 罹患、2シーズン目の接種前抗体保有であった。なお、AH3 については、「1シーズン目の FRI 罹患」に代えて、「1シーズン目の血清学的感染」を調整変数として用いた場合も解析した。有意水準は両側 5% とした。

(倫理面への配慮)

本研究は博多クリニック臨床試験審査委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 対象者特性 (表 C-1)

対象者 141 人のうち、年齢 40 歳未満のものが 42%、40 歳から 66 歳以下のものが 58% であった。1シーズン目、FRI に罹患したものは 8%、血清学的感染があったものは Osaka/16 に対して

10%、Osaka/18 に対して 7%であった。1 シーズン目接種後に 1:40 以上の抗体価を有したものは、AH1 82%、AH3 77%、BY 93%であった。2 シーズン目接種前に 1:40 以上の抗体価を有したものは、AH1 67%、AH3 45%、BY 25%、BV 36%であった。

#### AH1 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有 (表 C-2)

141 人のうち、114 人 (81%) が、2 シーズン目の接種後、1:40 以上の抗体価を有した。1 シーズン目の接種後抗体価が 1:40 以上であったものは、1:40 未満であったものに比べて、2 シーズン目も接種後 1:40 以上の抗体価を有する割合が高く (92% vs. 28%)、調整オッズ比と 95%信頼区間は 2.5 (1.3, 5.0) と有意に上昇した。

#### AH3 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有 (表 C-3-1, 2, 3)

141 人のうち、126 人 (89%) が、2 シーズン目の接種後、1:40 以上の抗体価を有した。1 シーズン目の接種後抗体価が 1:40 以上であったものは、1:40 未満であったものに比べて、2 シーズン目も接種後 1:40 以上の抗体価を有する割合が高く (94% vs. 73%)、調整オッズ比と 95%信頼区間は 2.2 (1.2, 3.9) と有意に上昇した。「1 シーズン目の FRI 罹患」に代えて、「1 シーズン目の血清学的感染」を調整変数として用いた場合も、同様に有意な関連が推定された。なお、1 シーズン目に Osaka/16 に対する血清学的感染があったものは、2 シーズン目の接種後 1:40 以上の抗体価を有する割合が有意に低下した。Osaka/18 に対する血清学的感染についても、有意性はなかったものの、同様に、2 シーズン目の抗体保有割合が低下した。

#### BY に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有 (表 C-4)

141 人のうち、59 人 (42%) が、2 シーズン目の接種後、1:40 以上の抗体価を有した。BY については、例数が少ないカテゴリがあったことから、多変量モデルを適用できなかったものの、単変量解析の結果、1 シーズン目接種後に 1:40 以上の抗体価を有したものは、1:40 未満であったものに比べて、2 シーズン目接種後に 1:40 以上の抗体価を保有する割合が有意に高かった (45% vs. 0%)。

#### BV に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有 (表 C-5)

141 人のうち、70 人 (50%) が、2 シーズン目の接種後、1:40 以上の抗体価を有した。BV についても、例数が少ないカテゴリがあったことから、多変量モデルを適用できなかったものの、単変量解

析の結果、1 シーズン目接種後に BY に対して 1:40 以上の抗体価を有したものは、1:40 未満であったものに比べて、2 シーズン目接種後に BV に対して 1:40 以上の抗体価を保有する割合が有意に高かった (53% vs. 10%)。

#### 【参考】1 シーズン目の接種後抗体価と Osaka/16 に対する血清学的感染の関連 (表 C-6)

1 シーズン目、流行前後のデータが得られている 155 人を対象に、同シーズンの Osaka/16 への血清学的感染を応答変数、接種後抗体保有を曝露変数、年齢、過去 3 年間の IIV 接種の有無、過去 3 年間のインフルエンザ罹患の有無を調整変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、接種後抗体価が 1:40 未満のもので、Osaka/16 に対する血清学的感染があったものは 11% (4/38) であった。一方で、接種後抗体価が 1:40 以上のものでは、5% (6/117)、調整オッズ比に有意性はなかったものの (0.67、95%信頼区間は 0.32 ~ 1.25)、感染割合が低下した。

#### D. 考察

成人における毎年の IIV 接種ならびに自然感染が、ワクチンの免疫原性に与える影響は明らかではない。2 シーズン連続して不活化インフルエンザワクチン (IIV) を接種した健康成人を対象に、1 シーズン目の接種後抗体保有 ( $\geq 1:40$ ) と、2 シーズン目の接種後抗体保有の関連を検討した。

年齢、1 シーズン目の FRI 罹患の有無、2 シーズン目の接種前における抗体保有の有無に関わらず、AH1 に対して 1 シーズン目接種後 HI 価が 1:40 以上の抗体を保有したものは、1:40 未満のものに比べて、2 シーズン目接種後に 1:40 以上の抗体を保有する割合が、調整オッズ比として 2.5 倍、有意に高くなった。さらに、ワクチン株が変更された AH3 についても 2.2 倍有意に高くなったことから、2 シーズン間の抗原類似性が低い場合でも、2 シーズンの抗体保有の間には正の関連があると考えられる。なお、「1 シーズン目の FRI 罹患」に代えて「1 シーズン目の血清学的感染」を調整変数として用いた場合も、ほぼ同値の調整オッズ比が推定された。

1 シーズン目接種後抗体価が 1:40 以上のものは、同シーズンの Osaka/16 に対する血清学的感染の割合が低下したことから (参考結果)、1 シーズン目接種後 1:40 以上の抗体を保有したものは、同シーズンの感染が防御されること、さらに、後続シーズ

ンの抗体保有割合も高くなる可能性が示唆された（表 C-3-2）。

B型についてはモデルを適用できなかったものの、単変量解析において、1シーズン目接種後に山形系統に対して1:40以上の抗体を保有したものは、1:40未満のものに比べて、2シーズン目接種後に山形系統・Victoria系統ともに、1:40以上の抗体を保有する割合が有意に高かった。

この研究はいくつかの限界がある。1シーズン目のインフルエンザ感染の2シーズン目の抗体保有への影響を評価する代替変数として、「38.0℃以上の発熱を伴う呼吸器症状」を使用したのが有意な関連を検出することができなかった。当該変数は、対象者の主観的な記録であること、また、体温測定の実用には基準を設けなかったことなどから誤分類が生じ、FRIと2シーズン目の抗体保有との関連が希釈された可能性は否定できない。なお、「38.0℃以上の発熱を伴う呼吸器症状」を有したものは、2シーズン目の抗体保有割合は低下傾向を示し、「血清学的感染」を有したもので2シーズン目の抗体保有割合が低下したことに整合した。

2点目に、本研究は、患者に接触する機会のきわめて少ない、健康成人を対象とした治験専門医療機関の職員、事務職員が主な対象者となっていることから、対象集団を「医療施設職員」ではなく「健康成人」とした。しかしながら、一部に医師、看護婦等、（対象事業所に勤務する以前からの）抗原曝露機会が多いと考えられる職種も含んでいる。

本研究は、3シーズンに亘るIIVの免疫原性を追跡する調査の2シーズン目までの結果を使用したものである。そのため、3シーズン以上の繰り返し接種による影響は、評価できていない。複数シーズンに亘って定量的な知見を重ねていくことが必要であると考える。

#### E. 結論

健康成人においては年齢、1シーズン目のインフルエンザ感染・罹患の有無、接種前における抗体保有の有無、ワクチン株の変更に問わず、1シーズン目に接種後1:40以上の抗体を保有したものは、1:40未満のものに比べて、2シーズン目接種後に1:40以上の抗体を保有する傾向が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（発表雑誌名巻号・頁・発行年等も記入）

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

表 C-1. 対象者特性

		n (%)
対象者数		141
年齢	25-39 yrs	59 (42)
	40-66 yrs	82 (58)
1シーズン目		
接種後 HI		
AH1	≥1:40	116 (82)
AH3	≥1:40	108 (77)
BY	≥1:40	131 (93)
FRI (≥38.0°C)	(+)	11 (8)
血清学的感染		
A/Osaka/16(H3N2)	(+)	14 (10)
A/Osaka/18(H3N2)	(+)	10 (7)
2シーズン目		
接種前 HI		
AH1	≥1:40	94 (67)
AH3	≥1:40	64 (45)
BY	≥1:40	35 (25)
BV	≥1:40	51 (36)

表 C-2. AH1 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

	N	接種後HI ≥ 1:40		
		n (%)	aOR (95% CI)	p-value
全体	141	114 (81)		
年齢				
25-39 yrs	59	55 (93)	1.0	
40-66 yrs	82	59 (72)	0.4 (0.2, 0.8)	0.01
1 シーズン目 接種後HI				
< 1:40	25	7 (28)	1.0	
≥ 1:40	116	107 (92)	2.5 (1.3, 5.0)	0.01
1 シーズン目 FRI (≥38.0°C)				
(-)	130	105 (81)	1.0	
(+)	11	9 (82)	0.7 (0.2, 2.4)	0.57
2 シーズン目 接種前HI				
< 1:40	47	22 (47)	1.0	
≥ 1:40	94	92 (98)	5.1 (2.2, 11.9)	<0.01

aOR: 多変量ロジスティックモデルを用いて、表中の変数で調整

表 C-3-1. AH3 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

1 シーズン目のインフルエンザ感染を考慮する変数として、FRI 罹患を用いた場合

	N	接種後HI ≥ 1:40 (Swiss)		
		n (%)	aOR (95% CI)	p-value
全体	141	126 (89)		
年齢				
25-39 yrs	59	55 (93)	1.0	
40-66 yrs	82	71 (87)	0.7 (0.4, 1.3)	0.27
1 シーズン目 接種後HI (New York)				
< 1:40	33	24 (73)	1.0	
≥ 1:40	108	102 (94)	2.2 (1.2, 3.9)	0.01
1 シーズン目 FRI (≥38.0°C)				
(-)	130	116 (89)	1.0	
(+)	11	10 (91)	0.9 (0.3, 2.9)	0.92
2 シーズン目 接種前HI (Swiss)				
< 1:40	77	64 (83)	1.0	
≥ 1:40	64	62 (97)	2.2 (1.0, 4.9)	0.05

aOR: 多変量ロジスティックモデルを用いて、表中の変数で調整

表 C-3-2. AH3 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

1 シーズン目のインフルエンザ感染を考慮する変数として、Osaka/16 株に対する血清学的感染を用いた場合

	N	接種後HI ≥ 1:40 (Swiss)		
		n (%)	aOR (95% CI)	p-value
全体	141	126 (89)		
年齢				
25-39 yrs	59	55 (93)	1.0	
40-66 yrs	82	71 (87)	0.6 (0.3, 1.2)	0.14
1 シーズン目 接種後HI (New York)				
< 1:40	33	24 (73)	1.0	
≥ 1:40	108	102 (94)	1.9 (1.1, 3.6)	0.03
1 シーズン目 血清学的感染 (Osaka/16)				
(-)	127	116 (91)	1.0	
(+)	14	10 (71)	0.4 (0.2, 0.9)	0.02
2 シーズン目 接種前HI (Swiss)				
< 1:40	77	64 (83)	1.0	
≥ 1:40	64	62 (97)	2.7 (1.1, 6.5)	0.02

aOR: 多変量ロジスティックモデルを用いて、表中の変数で調整

表 C-3-3. AH3 に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

1 シーズン目のインフルエンザ感染を考慮する変数として、Osaka/18 株に対する血清学的感染を用いた場合

	N	接種後HI ≥ 1:40 (Swiss)		
		n (%)	aOR (95% CI)	p-value
全体	141	126 (89)		
年齢				
25-39 yrs	59	55 (93)	1.0	
40-66 yrs	82	71 (87)	0.7 (0.3, 1.3)	0.21
1 シーズン目 接種後HI (New York)				
< 1:40	33	24 (73)	1.0	
≥ 1:40	108	102 (94)	2.1 (1.2, 3.8)	0.01
1 シーズン目 血清学的感染 (Osaka/18)				
(-)	131	118 (90)	1.0	
(+)	10	8 (80)	0.5 (0.2, 1.4)	0.17
2 シーズン目 接種前HI (Swiss)				
< 1:40	77	64 (83)	1.0	
≥ 1:40	64	62 (97)	2.4 (1.1, 5.5)	0.04

aOR: 多変量ロジスティックモデルを用いて、表中の変数で調整

表 C-4. BY に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

	N	接種後HI ≥ 1:40 (Phuket)	
		n (%)	p-value
全体	141	59 (42)	
年齢			
25-39 yrs	59	33 (56)	
40-66 yrs	82	26 (32)	<0.01
1 シーズン目 接種後HI (Massachusetts)			
< 1:40	10	0 (0)	
≥ 1:40	131	59 (45)	0.01*
1 シーズン目 FRI (≥38.0°C)			
(-)	130	54 (42)	
(+)	11	5 (45)	0.80
2 シーズン目 接種前HI (Phuket)			
< 1:40	106	29 (27)	
≥ 1:40	35	30 (86)	<0.01

p-value  $\chi^2$ 乗検定. "\*"は Fisher's Exact Test

表 C-5. BV に対する 2 シーズン目接種後の抗体保有(≥1:40)

	N	接種後HI ≥ 1:40 (Texas)	
		n (%)	p-value
全体	141	70 (50)	
年齢			
25-39 yrs	59	34 (58)	
40-66 yrs	82	36 (44)	0.11
1 シーズン目 接種後HI (Massachusetts)			
< 1:40	10	1 (10)	
≥ 1:40	131	69 (53)	0.02*
1 シーズン目 FRI (≥38.0°C)			
(-)	130	62 (48)	
(+)	11	8 (73)	0.10
2 シーズン目 接種前HI (Texas)			
< 1:40	90	20 (22)	
≥ 1:40	51	50 (98)	<0.01

p-value  $\chi^2$ 乗検定. "\*"は Fisher's Exact Test

参考結果 表 C-6.

1 シーズン目、流行前後のデータが得られている 155 人を対象に、同シーズンの Osaka/16 への血清学的感染を応答変数、接種後抗体保有を曝露変数、年齢、過去 3 年間の IIV 接種の有無、過去 3 年間のインフルエンザ罹患の有無を調整変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。

	N	1 シーズン目 血清学的感染 (Osaka/16)		
		n (%)	aOR (95% CI)	p-value
全体	155	10 (6)		
1 シーズン目 接種後 HI (New York)				
< 1:40	38	4 (11)	1.0	
≥ 1:40	117	6 (5)	0.6 (0.3, 1.25)	0.18
年齢				
25-39 yrs	83	7 (8)	1.0	
40-66 yrs	72	3 (4)	0.7 (0.3, 1.35)	0.25
過去3シーズンIIV接種				
なし	19	3 (16)	1.0	
≥ 1シーズン	136	7 (5)	0.6 (0.3, 1.18)	0.13
過去3シーズンFlu罹患				
なし	133	8 (6)	1.0	
≥ 1シーズン	22	2 (9)	1.4 (0.6, 3.31)	0.42

N: 1シーズン目対象者数; aOR: 多変量ロジスティックモデルを用いて、表中の変数で調整