

成人層および高齢者層に対する 2016-17 年季節性インフルエンザ ワクチン接種後の抗体価反応

研究分担者 齋藤玲子 新潟大学大学院医歯学総合研究科・教授

研究協力者 小田切崇、菖蒲川由郷、八神錬、尾ヶ井マサヨ（女池南風苑・看護介護科長）、
樋熊紀男（女池南風苑・施設長）

研究要旨

2016-2017 年シーズンの 4 価インフルエンザワクチン接種前後の成人・高齢者の A(H1N1)pdm09 抗原、A(H3N2)抗原、B/ビクトリア系統、B/山形系統の抗原に対する血清抗体価の調査を行った。成人層 99 名(平均年齢 42 歳)と、高齢者層 49 名(平均年齢 85 歳)のワクチン接種前後の抗体価を赤血球凝集素阻害反応(HI 法)で測定し、ワクチン接種による変化を評価した。

成人層で A(H1N1)pdm09, A(H3N2)で接種後には約 90%の抗体価 40 倍以上の保有率を認め、高齢者層でも同様に A(H1N1)pdm09 と A(H3N2)は、60%以上が抗体価 40 倍以上の保有率を認め、両群ともに抗体保有率割合の面からみた国際基準(成人層：70%以上、高齢者層：60%以上)を満たしていた。一方で B 型は成人層、高齢者層ともに接種後の 40 倍以上の抗体保有率は 30-60%程度にとどまる結果となり、国際基準を下回っていた。また GMT 値もすべての抗原で接種後に上昇が確認できたものの、A 型に比べると B 型の値は低く反応性が低い傾向があった。接種後の副反応については、成人層、高齢者層ともに局所の発赤・腫れを申告した割合が多く、特に接種者の半数以上が発赤を申告していた。副反応症状申告数は昨シーズンに比べ若干の増加がみられたが、大きな差はなく、重篤な全身反応は認められなかった。全体的にみると今シーズンのワクチンも昨シーズンと同様、A 型は免疫原性の国際的な評価基準を満たしていたが、B 型は山形系、ビクトリア系統とも十分とは言えず、今後 B 型ワクチンの改善の余地があると考えられる。

A. 研究目的

流行するインフルエンザウイルスは、抗原性や型・亜型が年ごとに変化するため、インフルエンザワクチンと流行するインフルエンザの抗原性が一致しないことがしばしばある。このため、WHO が 1 年ごとに次のシーズンに流行するウイルス株を予測し

その情報をもとに、次のシーズンのインフルエンザのワクチン株が決定される。

近年のインフルエンザの流行においては、A(H1N1)pdm09 および A(H3N2)に加えて B 型ウイルスは山形系統とビクトリア系統の混合流行が続いており、WHO も 2012/13 シーズンから 4 価用ワクチン向けには B 型 2 系

統からそれぞれワクチン株を推奨している。また、米国においては 2013/14 シーズンから 4 価のインフルエンザワクチンが製造承認され、世界の動向は 4 価ワクチンの供給へと移行してきている。

わが国においても米国から 2 シーズン遅れる形で 2015-2016 年シーズンのワクチンより A 型 2 株に加えて B 型 2 株を含めた 4 価のワクチンが導入された。2016-2017 年シーズンのインフルエンザワクチンには、

*A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09

*A/香港/4801/2014 (H3N2)

*B/プーケット/3073/2013 (山形系統)

*B/テキサス/3/2013 (ビクトリア系統)

が使用されている。本調査では、高齢者施設の成人層(≤60 歳)、高齢者層(>60 歳)に対して、2016-2017 シーズンにおけるワクチン接種前後の抗体価の変化を赤血球凝集素阻害試験(HI 法)で測定し、ワクチン接種による HI 抗体価の変化を評価した。また、ワクチン接種後の副反応を検討した。

B. 研究方法

新潟市内の高齢者施設のスタッフと入所者に対し、研究についてのインフォームドコンセントを得たうえで、年齢、前シーズンのワクチン接種歴、インフルエンザの罹患歴について聴取した。調査の参加者には、2016 年 11 月にデンカ生研社製(デンカ)または阪大微研社製(微研)の 2016-2017 年シーズン HA インフルエンザワクチン(4 価)を用法に基づき皮下接種した。接種前と接種 3-4 週間後の 2 回、血清を採血した。

血清は採取後すぐに血清分離し、抗体価検査を行うまで-20°Cにて新潟大学で保管した。ワクチン接種前後の抗体価は、赤血球凝集抑制試験(HI)法にてモルモット赤血球と、デンカ生研社製の A/H1N1pdm 抗原(A/カリフォルニア/7/2009)、H3N2 抗原

(A/香港/4801/2014)、B/山形系統抗原(B/プーケット/3073/2013)、B/ビクトリア系統抗原(B/テキサス/3/2013)を用いて測定した。

抗体価の解析は高齢者施設における 60 歳以下を“成人層”とし、60 歳より上の年齢を“高齢者層”として、大きく 2 つのグループに分けて評価した。

接種後 48 時間以内の副反応について自己申告(入所者の場合はスタッフの観察による)にて、「発疹、発赤、腫れ、痛み」の有無を報告してもらい、スタッフ群と入所者群で副反応症状を訴えたものの割合を検討した。

(倫理面への配慮)

患者・協力者には十分な説明を行い書式にて署名にて了解を得た。なお本調査は新潟大学医学部倫理委員会にて承認された。

C. 研究結果

成人層のペア血清は 99 件、高齢者層のペア血清は 49 件採取された。成人層の平均年齢は 41.8±10.2 歳、高齢者層の平均年齢は 84.5±9.8 歳であった。

接種後 40 倍以上の抗体価保有率は、成人層で A/カリフォルニア/7/2009 : 97.0%(接種前 : 80.8%)、A/香港/4801/2014 : 89.9%(接種前 : 64.6%)、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 61.6%(接種前 : 47.5%)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統) : 35.4%(接種前 : 24.2%)であり、A 型では EMEA が定める基準の 70%を超していたが、B 型では基準を下回る結果となった。(表 1、図 1A)。

一方、高齢者層では A/カリフォルニア/7/2009 : 63.3%(接種前 : 46.9%)、A/香港/4801/2014 : 83.7%(接種前 : 49.0%)、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 28.6%(接種前 : 16.3%)、B/テキサス/3/2013(ビクト

リア系統) : 30.6%(接種前 : 22.4%)であり、こちらでも B 型において国際基準の 60%を下回る結果となった(表 1、図 1B)。

成人層のワクチン接種後の HI 抗体価の幾何平均 (GMT) は、A/カリフォルニア/7/2009 : 79.4(接種前 : 57.6、前後比=1.4 倍)、A/香港/4801/2014 : 88.9(接種前 : 35.8、前後比 = 2.5 倍)、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 30.2(接種前 24.3、前後比=1.2 倍)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統) : 17.8(接種前 : 13.2、前後比 = 1.3 倍)であり、GMT の前後比 (Fold Increase) でみた場合 H3N2 以外は国際基準の ≥ 2.5 倍を下回る結果となった (表 1、図 2A)。

一方、高齢者の GMT は、A/カリフォルニア/7/2009 : 51.6(接種前 : 28.9、前後比 = 1.8 倍)、A/香港/4801/2014 : 89.6(接種前 : 31.5、前後比 = 2.8 倍)、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 18.4(接種前 : 11.4、前後比 = 1.6 倍)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統) : 14.0(接種前 : 10.0、前後比 = 1.4 倍)であり、こちらでも GMT の前後比 (Fold Increase) は H3N2 以外、国際基準の ≥ 2.0 倍を下回る結果となった。この増加率の結果を製造会社別で比較してみると成人層、高齢者層ともに 2 社間に大きな差は見られなかった(表 1、図 2B)。

接種後の反応を、抗体陽転率 (ワクチン接種前後での抗体価 4 倍以上の上昇率) で評価すると、成人層では、A/カリフォルニア/7/2009 : 3.0%、A/香港/4801/2014 : 37.4%、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 2.0%、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統) : 2.0%であった (表 1)。高齢者群では A/カリフォルニア/7/2009 : 14.3%、A/香港/4801/2014 : 42.9%、B/プーケット/3073/2013(山形系統) : 8.2%、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統) : 6.1%という結果

を示した。製造会社別で比較すると成人層では両社間に差は見られなかったが、高齢者層では A/H1N1pdm と B/ビクトリア系統でデンカ生研ワクチン接種群の抗体陽転率が高い結果が得られた。(表 1)。

ワクチン接種後の副反応について、成人 99 名と高齢者 49 名で比較したところ、最も多い副反応は成人層、高齢者層共に局所の発赤(成人層 : 58.6%、高齢者層 : 87.8%)で。次いで多いのが局所の腫れ(成人層 : 52.5%、高齢者層 : 26.5%)であった(表 2)。また副反応を申告した者の割合は昨シーズンと比較して、同程度あったが、今シーズンのワクチン接種者の方が若干、副反応症状を申告した者の割合が増加した。その他、全身的な重度の副反応は認められなかった。

D. 考察

成人層は、A/H1N1pdm09、A/H3N2 においてワクチン接種後 40 倍以上の HI 抗体保有率は国際基準の 70%を超え、予防効果が期待できると考えられるが、接種前後での 4 倍以上の抗体価の上昇を認めたものの割合では国際基準の 40%を下回っていた。しかし該当施設での成人層はほとんどが昨シーズンもワクチンを接種しており、接種前から抗体を保有していたことがこの結果の 1 つの要因と考えられる。一方で B/山形系統ならびに B/ビクトリア系統ではワクチン接種後の 40 倍以上の抗体保有率が国際基準 70%に満たさず防御に若干の不安を残す結果となった。しかし昨シーズンの抗体保有率結果と比較すると、昨シーズンの B/山形系統 (20.0%)、B/ビクトリア系統 (14.7%) よりも高い抗体保有率を示しており、昨シーズンよりも好転したと考えられる。

高齢者層でも、A/H1N1pdm09、A/H3N2 に対して、接種後 40 倍以上の HI 抗体価保有率を認めた割合は国際基準の 60%を上回っ

ており防御の効果が期待できるが、成人群同様 B 型の両系統は接種後 30%程度と低めであり、こちらも防御効果に不安を残す結果となった。昨シーズンの高齢者層における B 型抗体価保有率は 20%程度(B/山形系統：13.7%、B/ビクトリア系統：19.6%)であり低かったが、今シーズンは 30%程度と昨シーズンに比べ成人層と同様に若干の好転が見られた。今シーズンの B/山形系統、B/ビクトリア系統は昨シーズンのワクチン株から変更がなかったため、今シーズンのワクチン接種により昨シーズン保有した抗体にブースター効果が加味され、保有率が昨シーズンよりも好転したと考えられる。

副反応については成人群、高齢者群ともに局所の発赤・腫れを申告したものの割合が多く、特に接種者の半数以上が発赤を申告していた。その他の副反応でも昨シーズンより申告をした割合が上昇していたが、同程度と考えられる。副反応を申告する割合は昨シーズンから急激に上昇したが、これは昨シーズンのワクチンから抗原が 1 種類増え、4 価のワクチンになったことが何かしら影響しているとも考えられるが、実際のところは不明である。一方で昨シーズン同様重篤な副反応はみとめられなかったため、今シーズンのインフルエンザワクチンも安全に接種できると考えられる。

E. 結論

2016-2017 年シーズンのワクチン接種後、成人層、高齢者層ともに A 型ではおおむね良好なワクチン効果が得られたが、B 型では接種後も 40 倍以上の抗体価を示した割合は国際基準を満たしておらず、若干の不安を残す結果が得られた。副反応は昨シーズンと同様に局所の発赤・腫れを申告する割合が多かったが、重篤な副反応はみられなかった。インフルエンザは毎年流行株が

異なるため、今後もワクチン接種が必要である。調査を行った情報は、次のシーズンのワクチン株の選定のために有益であるため、今後も調査の継続が必要である。

謝辞：調査にご協力いただいた女池南風苑・看護介護科長の尾ヶ井マサヨ様ならびにスタッフの方々に感謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hibino A, Kondo H, Masaki H, Tanabe Y, Sato I, Takemae N, Saito T, Zaraket H, and Saito R. Community- and hospital-acquired infections with oseltamivir- and peramivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses during the 2015-2016 season in Japan. *Virus Genes*. 2017 Feb;53(1):89-94 doi: 10.1007/s11262-016-1396-9

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

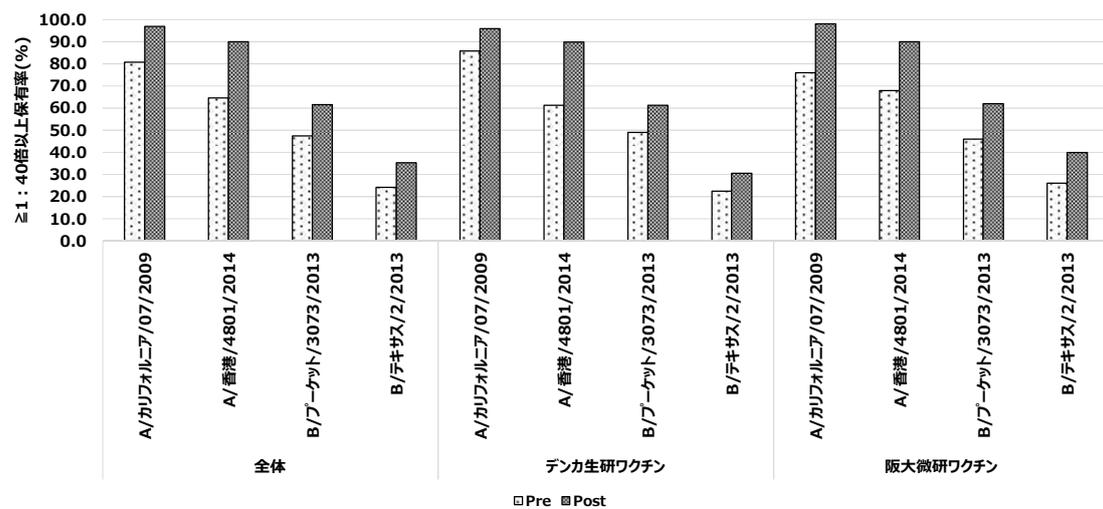
3. その他

なし

表1 2016-2017年インフルエンザワクチン接種前後の抗体価の評価

ワクチン種類	GMT		Fold Increase	接種前後 4倍以上上昇 (%)	抗体価 >40倍以上保有(%)			
	Pre	Post			Pre	Post		
成人層 (≤60歳)	全体 (n=99)	A/カリフォルニア/07/2009	57.6	79.4	1.4	3.0	80.8	97.0
		A/香港/4801/2014	35.8	88.9	2.5	37.4	64.6	89.9
		B/ブーケット/3073/2013	24.3	30.2	1.2	2.0	47.5	61.6
		B/テキサス/2/2013	13.2	17.8	1.3	2.0	24.2	35.4
	デンカ生研ワクチン (n=49)	A/カリフォルニア/07/2009	68.5	88.3	1.3	0.0	85.7	95.9
		A/香港/4801/2014	33.8	82.3	2.4	36.7	61.2	89.8
		B/ブーケット/3073/2013	24.4	29.7	1.2	2.0	49.0	61.2
		B/テキサス/2/2013	12.4	15.3	1.2	2.0	22.4	30.6
	阪大微研ワクチン (n=50)	A/カリフォルニア/07/2009	48.6	71.6	1.5	6.0	76.0	98.0
		A/香港/4801/2014	37.8	95.8	2.5	38.0	68.0	90.0
		B/ブーケット/3073/2013	24.3	30.7	1.3	2.0	46.0	62.0
		B/テキサス/2/2013	14.1	20.6	1.5	2.0	26.0	40.0
高齢者層 (>60歳)	全体 (n=49)	A/カリフォルニア/07/2009	28.9	51.6	1.8	14.3	46.9	63.3
		A/香港/4801/2014	31.5	89.6	2.8	42.9	49.0	83.7
		B/ブーケット/3073/2013	11.4	18.4	1.6	8.2	16.3	28.6
		B/テキサス/2/2013	10.0	14.0	1.4	6.1	22.4	30.6
	デンカ生研ワクチン (n=27)	A/カリフォルニア/07/2009	21.6	45.5	2.1	22.2	44.4	63.0
		A/香港/4801/2014	30.9	80.0	2.6	40.7	44.4	81.5
		B/ブーケット/3073/2013	9.0	13.6	1.5	7.4	11.1	18.5
		B/テキサス/2/2013	9.0	14.0	1.6	11.1	18.5	33.3
	阪大微研ワクチン (n=22)	A/カリフォルニア/07/2009	41.3	60.2	1.5	4.5	50.0	63.6
		A/香港/4801/2014	32.1	102.9	3.2	45.5	54.5	86.4
		B/ブーケット/3073/2013	15.1	26.6	1.8	9.1	22.7	40.9
		B/テキサス/2/2013	11.3	14.1	1.2	0.0	27.3	27.3

A. 成人層(≤60歳)



B. 高齢者層 (> 60歳)

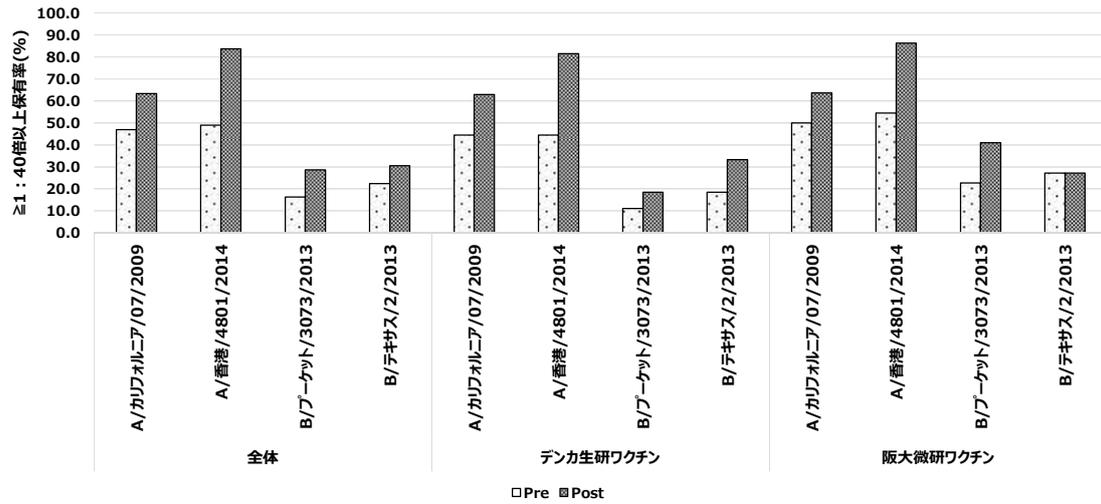
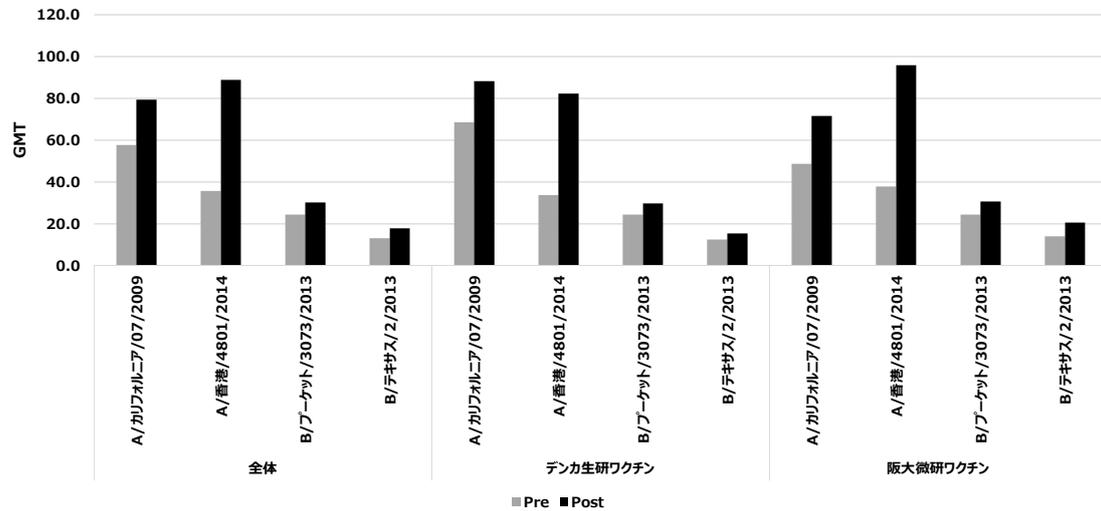


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(A.成人層、B.高齢者層)

A. 成人層 (≤ 60歳)



B. 高齢者層 (> 60歳)

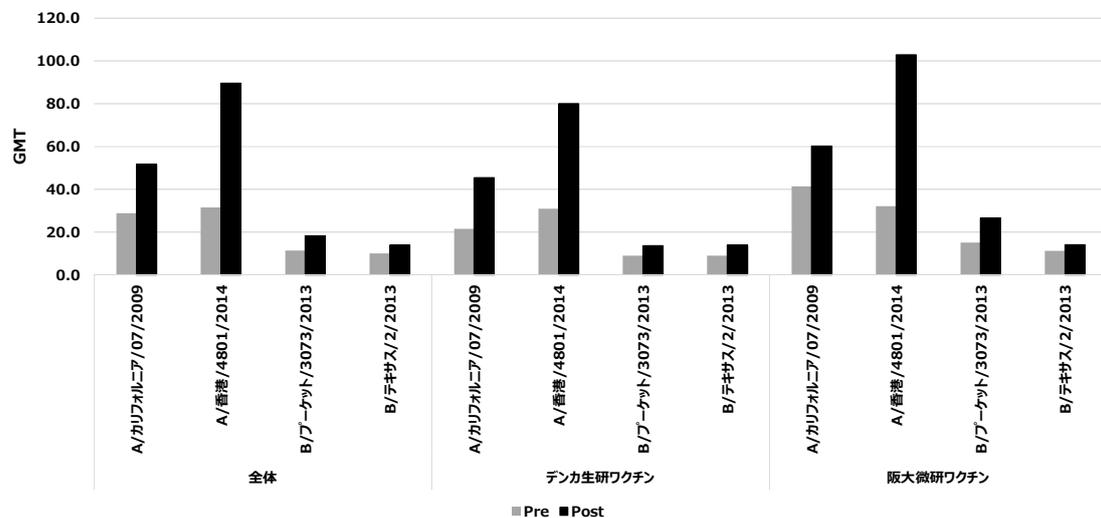


図2 ワクチン接種後の GMT の推移(A.成人層、B.高齢者層)

表2 インフルエンザワクチン接種後の副反応（複数回答）

副反応 シーズン	発疹		発赤		腫れ		痛み	
	2015/2016	2016/2017	2015/2016	2016/2017	2015/2016	2016/2017	2015/2016	2016/2017
All	4	6	93	101	53	65	37	41
(%)	2.8	4.1	64.1	68.2	36.6	43.9	25.5	27.7
成人層 (≤60歳)	4	5	52	58	42	52	37	41
(%)	4.3	5.1	55.3	58.6	44.7	52.5	39.4	41.4
高齢者層 (>60)	0	1	41	43	11	13	0	0
(%)	0.0	2.0	80.4	87.8	21.6	26.5	0.0	0.0

2015/2016シーズン：成人層(n = 94), 高齢者層(n = 51)

2016/2017シーズン：成人層(n = 99), 高齢者層(n = 49)