

## 成人層および高齢者層に対する 2017-18 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、尾ヶ井マサヨ（女池南風苑・看護介護科長）、金沢宏  
（女池南風苑・施設長）

### 研究要旨

2017-2018 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/H1N1pdm09 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 94 名（平均年齢 42 歳）と、高齢者層 57 名（平均年齢 84 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/H3N2 のみが接種後に 70%の抗体価 40 倍以上の保有率を認めたものの、それ以外の抗原では保有率は低く、防御に不安を残す結果となっていた。高齢者層でも A(H3N2) のおける抗体価 40 倍以上の保有率が一番高かったが、保有率はすべての抗原で 60%を下回っており、国際基準（成人層：70%以上、高齢者層：60%以上）を満たしていなかった。特に両年齢群とも今シーズンからワクチン株が変更された A/H1N1pdm09 の抗体保有率、GMT 値、GMT 上昇率（Fold Increase）が著しく低下しており、反応性が低下していたことから、免疫原性の低いワクチンとなっていたことが考えられる。

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かった。副反応症状申告数は昨シーズンに比べ若干の減少がみられ、接種者に負担の少ないワクチンであったことがうかがえる。また、そのほか重篤な全身反応も認められなかった。

全体的にみると今シーズンのワクチンは A 型、B 型ともに反応性が低下しており、免疫原性が低かったことから、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/H1N1pdm09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。2017-2018年シーズンのインフルエンザワクチンは、2016-2017シーズンからA/H1N1pdmのワクチン株のみが変更され、\*A/シンガポール/GP1908/2015(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、2017-2018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、2017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2017-2018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℃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/H1N1pdm09抗原(A/シンガポール/GP1908/2015)、A/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94件、高齢者層のペア血清は57件採取された。成人層の平均年齢は41.7±10.1歳、高齢者層の平均年齢は83.5±11.3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/シンガポール/GP1908/2015:8.5%(接種前:1.1%)、A/香港/4801/2014:70.2%(接種前:50.0%)、B/プーケット/3073/2013(山形系統):46.8%(接種前:37.2%)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統):50.0%(接種前:34.0%)であり、A型ではA/H3N2のみがEMEAが定める基準の70%を超していたが、B型は両系統とも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/シンガポール/GP1908/2015:3.5%(接種前:1.8%)、A/香港/4801/2014:52.6%(接種前:36.8%)、B/プーケット/3073/2013(山形系統):14.0%

(接種前：8.8%)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統)：28.1%(接種前：19.3%)であり、ワクチン株として用いられている全ての抗原に対して国際基準の60%を下回る結果となった(表1、図1A)。

成人層のワクチン接種後のHI抗体価の幾何平均(GMT)は、A/シンガポール/GP1908/2015：9.3(接種前：6.3、前後比＝1.5倍)、A/香港/4801/2014：38.6(接種前：25.7、前後比＝1.5倍)、B/プーケット/3073/2013(山形系統)：25.7(接種前19.6、前後比＝1.3倍)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統)：26.3(接種前：20.3、前後比＝1.3倍)であり、GMTの前後比(Fold Increase)でみた場合、ワクチンに用いられている全ての抗原で国際基準の $\geq 2.5$ 倍を下回る結果となった(表1、図2A)。

一方、高齢者のGMTは、A/シンガポール/GP1908/2015：8.0(接種前：6.5、前後比＝1.2倍)、A/香港/4801/2014：27.4(接種前：18.6、前後比＝1.5倍)、B/プーケット/3073/2013(山形系統)：13.2(接種前：9.1、前後比＝1.5倍)、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統)：16.5(接種前：12.1、前後比＝1.4倍)であり、こちらもGMTの前後比(Fold Increase)は全ての抗原で国際基準の $\geq 2.0$ 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/シンガポール/GP1908/2015：6.4%、A/香港/4801/2014：6.4%、B/プーケット/3073/2013(山形系統)：3.2%、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統)：4.3%であった(表1)。高齢者群ではA/シンガポール/GP1908/2015：1.8%、A/香港/4801/2014：7.0%、B/プーケット

/3073/2013(山形系統)：3.5%、B/テキサス/3/2013(ビクトリア系統)：5.3%という結果を示した。製造会社別で比較すると成人層、高齢者層ともに両社間に差は見られなかった。(表1)。

ワクチン接種後の副反応について、成人94名と高齢者57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：36.2%、高齢者層：63.2%)で、次いで多いのが局所の腫れ(成人層：30.9%、高齢者層：47.4%)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、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減少した。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/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、A/H1N1pdm09抗原に対しては基準を下回っており、防御に不安を残す結果となった。接種前後での4倍以上の抗体価の上昇を認めた割合ではA/H1N1pdm09、A/H3N2ともに国際基準の40%を下回っていた。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、A/H3N2に関してはワクチン株に変更がなかったため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が、今シーズンから変更されたA/H1N1pdm09に関して上昇がみられなかった原因は不明である。一方でB/山形系統ならびにB/ビクトリア系統ともに昨シーズン同様、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。

高齢者層は、A/H1N1pdm09、A/H3N2、B/

山形系統、B/ビクトリア系統のすべての抗原に対して、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%を下回っており、防御に不安を残す結果となった。保有率は A/H3N2 が一番高く、次いで B/ビクトリア系統、B/山形系統、A/H1N1pdm09 の順であり、この傾向は成人層の傾向と同様であるものの、その割合は成人層より低く、これまで同様高齢者における抗体獲得能は低いことが考えられる。

副反応については成人層、高齢者層ともに局所の発赤・腫れを申告したものの割合が多かった。副反応の傾向は昨シーズンと同様の傾向であったが、申告をした割合は減少しており、接種者に負担の少ないワクチンであったことが伺える。また昨シーズン同様、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

2017-2018 年シーズンのワクチンは接種後の抗体価上昇が低く、免疫原性の低いワクチンであったと考えられる(定められている評価基準を満たしていたのは成人層の A/H3N2 における抗体保有率のみ)。特に成人層、高齢者層ともに今シーズンから変更された A/H1N1pdm09 ワクチン株に対する抗体価は著しく低く、防御にかなりの不安が残る結果となった。2015-2016 シーズンに 4 価のワクチンを導入した際にも B 型の抗体価上昇は著しく低かったが、次シーズン以降もワクチン株を接種することで徐々に好転がみられたので、A/H1N1pdm09 も流行株の抗原性が変わらず、同じワクチン株を次シーズン以降も接種することで、徐々に好転することが期待できると考えられる。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

なし

### 2. 学会発表

- Takashi Odagiri, Akinobu Hibino, Ren Yagami, Hiroki Kondo, Yugo Shobugawa, Reiko Saito, Immune response of quadrivalent inactivated influenza vaccine in 2015/2016 and 2016/2017 season. 第65回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017年10月
- Reiko Saito, Akinobu Hibino, Hiroki Kondo, Takeshi Odagiri, Momoko Mawatari, Ikumi Tanabe, Shinji Kimura, Isamu Sato, Yoshinari Tanabe, Takashi Kawashima, Shigeyoshi Hibi, Naoki Kodo, Hironori Masaki, Norichika Asoh, Yoshiko Tsuchihashi, Yutaka Shirahige, Yasuhiko Ono, Hirotsume Hamabata, Nobuhiro Takemae, Takehiro Saito, Viral characteristics of influenza A/H1N1pdm09 with H275Y mutation and clinical effectiveness of neuraminidase inhibitors. 第65回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017年10月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

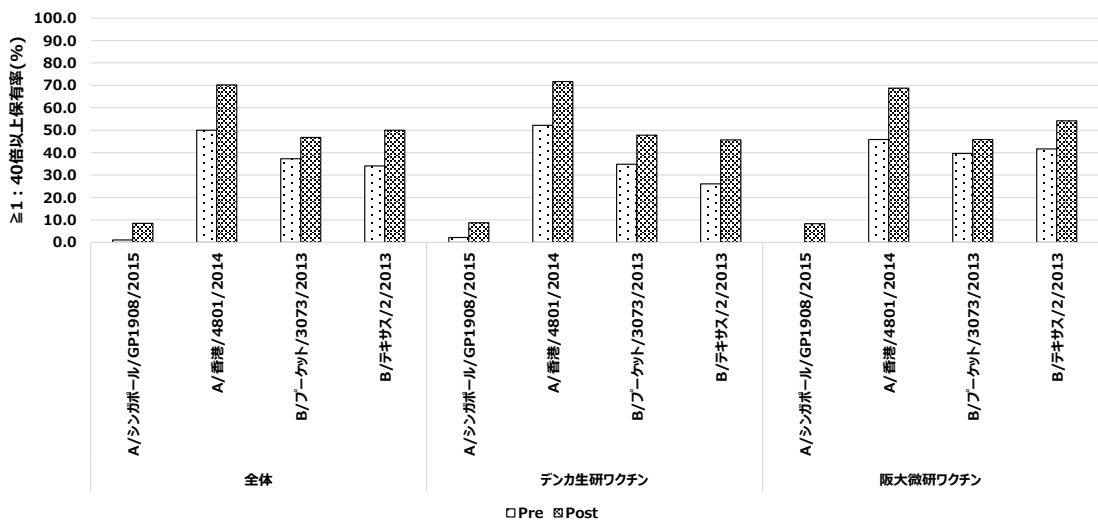
## H. 健康危険情報

該当なし

表 1 2017-2018 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	接種前後 4倍以上上昇 (%)	GMT		Fold Increase	抗体価 40倍以上保有(%)			
		Pre	Post		Pre	Post		
成人層 (≤60歳)	全体 (n = 94)	A/シンガポール/GP1908/2015	6.3	9.3	1.5	6.4	1.1	8.5
		A/香港/4801/2014	25.7	38.6	1.5	6.4	50.0	70.2
		B/ブーケット/3073/2013	19.6	25.7	1.3	3.2	37.2	46.8
		B/テキサス/2/2013	20.3	26.3	1.3	4.3	34.0	50.0
	デンカ生研ワクチン (n = 46)	A/シンガポール/GP1908/2015	6.7	10.2	1.5	6.5	2.2	8.7
		A/香港/4801/2014	25.5	38.2	1.5	6.5	52.2	71.7
		B/ブーケット/3073/2013	16.9	23.3	1.4	4.3	34.8	47.8
		B/テキサス/2/2013	17.7	22.9	1.3	8.7	26.1	45.7
	阪大微研ワクチン (n = 48)	A/シンガポール/GP1908/2015	5.9	8.5	1.4	6.3	0.0	8.3
		A/香港/4801/2014	25.9	38.9	1.5	6.3	45.8	68.8
		B/ブーケット/3073/2013	22.4	28.3	1.3	2.1	39.6	45.8
		B/テキサス/2/2013	23.1	30.0	1.3	4.2	41.7	54.2
高齢者層 (>60歳)	全体 (n = 57)	A/シンガポール/GP1908/2015	6.5	8.0	1.2	1.8	1.8	3.5
		A/香港/4801/2014	18.6	27.4	1.5	7.0	36.8	52.6
		B/ブーケット/3073/2013	9.1	13.2	1.5	3.5	8.8	14.0
		B/テキサス/2/2013	12.1	16.5	1.4	5.3	19.3	28.1
	デンカ生研ワクチン (n = 32)	A/シンガポール/GP1908/2015	6.8	8.2	1.2	3.1	3.1	6.3
		A/香港/4801/2014	17.6	28.3	1.6	9.4	31.3	50.0
		B/ブーケット/3073/2013	8.8	13.0	1.5	6.3	6.3	12.5
		B/テキサス/2/2013	12.2	17.6	1.4	6.3	25.0	31.3
	阪大微研ワクチン (n = 25)	A/シンガポール/GP1908/2015	6.1	7.8	1.3	0.0	0.0	0.0
		A/香港/4801/2014	20.0	26.4	1.3	4.0	44.0	56.0
		B/ブーケット/3073/2013	9.5	13.6	1.4	0.0	12.0	16.0
		B/テキサス/2/2013	12.1	15.2	1.2	4.0	12.0	24.0

### A. 成人層 (≤60歳)



**B. 高齢者層(>60歳)**

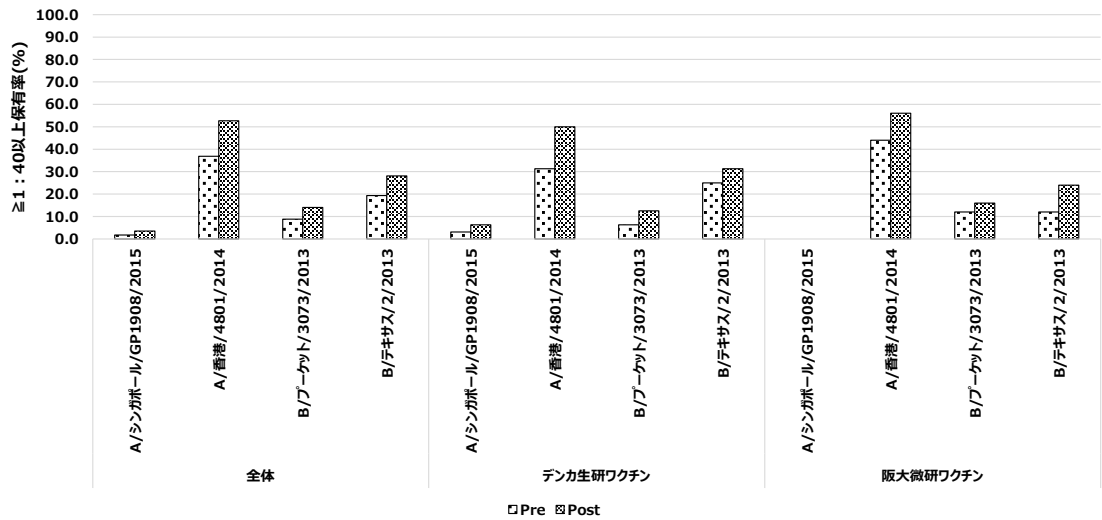
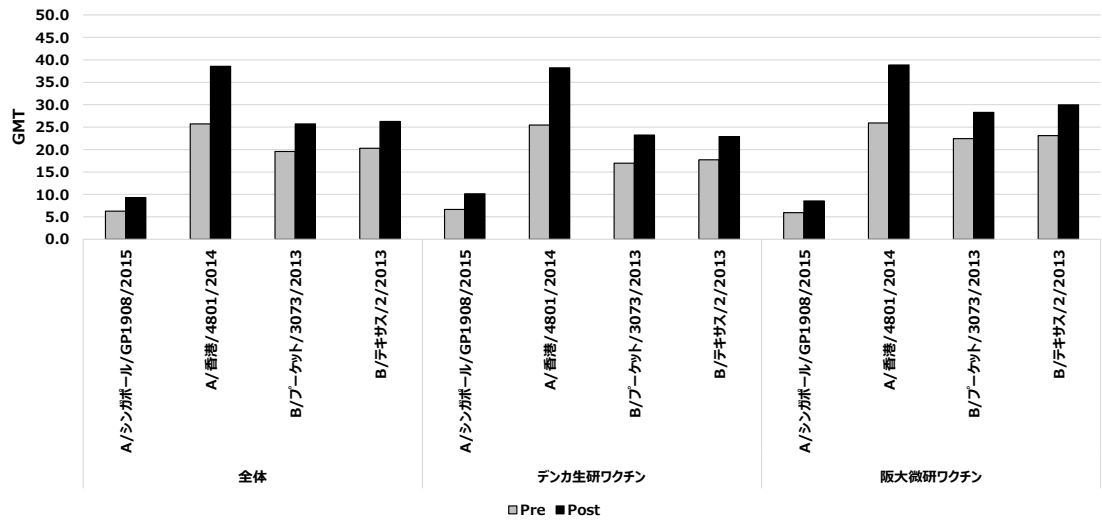


図1 ワクチン接種後の抗体保有率の推移(A.成人層、B.高齢者層)

**A. 成人層(≤60歳)**



**B. 高齢者層(>60歳)**

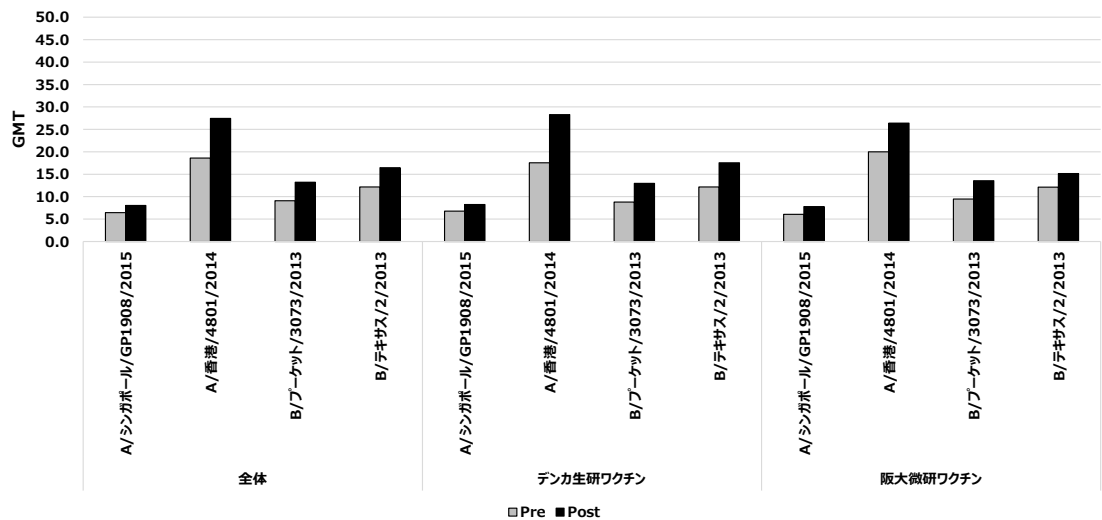


図2 ワクチン接種後の GMT の推移(A.成人層、B.高齢者層)

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	発疹		発赤		腫れ		痛み	
	2016/2017	2017/2018	2016/2017	2017/2018	2016/2017	2017/2018	2016/2017	2017/2018
シーズン								
All	6	2	101	70	65	56	41	26
(%)	(4.1)	(1.3)	(68.2)	(46.4)	(43.9)	(37.1)	(27.7)	(17.2)
成人層 (≤60歳)	5	0	58	34	52	29	41	25
(%)	(5.1)	(0.0)	(58.6)	(36.2)	(52.5)	(30.9)	(41.4)	(26.6)
高齢者層 (>60)	1	2	43	36	13	27	0	1
(%)	(2.0)	(3.5)	(87.8)	(63.2)	(26.5)	(47.4)	(0.0)	(1.8)

2016/2017シーズン：成人層(n = 99), 高齢者層(n = 49)  
 2017/2018シーズン：成人層(n = 94), 高齢者層(n = 57)