

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

不活化インフルエンザワクチンを3シーズン連続接種した医療施設職員における
ワクチン抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露と免疫原性の関連

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；保健医療経営大学
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
研究協力者	平塚 磁郎	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	千色 純子	医療法人相生会墨田病院
研究協力者	河野 優二	医療法人相生会墨田病院
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
研究分担者	森川佐依子	大阪健康安全基盤研究所森ノ宮センターウイルス課
共同研究者	五味 康行	一般財団法人阪大微生物病研究会研究開発部門 開発部
共同研究者	吉井 洋紀	一般財団法人阪大微生物病研究会信頼性保証部門メディカルアフェアーズ課
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。東京都ならびに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 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人 (2014/2015 接種時年齢 26～66 歳) を対象として、各シーズン接種前・後および流行後の HI 抗体価を測定した。観察対象とした 3 シーズンの AH1 ワクチン抗原はいずれも A(H1N1)pdm09 であったことから、当該ワクチン抗原 A(H1N1)pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。多変量線形混合回帰モデルを用いて各シーズンの接種前抗体価を調整した結果、接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少した。同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

2014/2015、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV を接種した健康成人を対象に、ワクチン

抗原 A(H1N1)pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。

B. 研究方法

対象

東京都ならびに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 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人（2014/2015 接種時年齢 26 ～ 66 歳）を対象とした。

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)

2016/2017 :

A/California/7/2009 (H1N1) pdm09

A/Hong Kong/4810/2014 (H3N2)

B/Phuket/3073/2013 (山形系統)

B/Texas/2/2013 (Victoria 系統)

抗体価測定

各シーズンとも接種前、接種 4 週後、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研究会にて測定した。

統計解析

AH1 に対する接種後 HI 価を応答変数、シーズンと各シーズンの接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした多変量線形混合回帰モデルを用いて、幾何平均抗体価、平均上昇倍数（接種後 / 接種前）を推定した。当該推定値について 1 シーズン目と比較を行った。有意水準は両側 5% とした。統計解析は、抗体価の対数変換値を用いて行った。

(倫理面への配慮)

本研究は九州臨床薬理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

対象者年齢分布 (表 1)

2014/2015 接種時の年齢は 26 ～ 66 歳 (20 歳代 : 9 人、30 歳代 : 38 人、40 歳代 : 48 人、50 歳代 : 19 人、60 歳代 : 5 人) であった。

幾何平均抗体価 (図 1, 表 2)

シーズンを経るにしたがって、接種前、接種後幾何平均抗体価は低下した。接種前抗体価の影響を調整した接種後幾何平均抗体価をシーズン間で比較した結果、2 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.87 (95% 信頼区間 : 0.78 ～ 0.97)、3 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.84 倍 (0.75 ～ 0.94) となり、有意な低下が認められた。

平均上昇倍数 (図 2, 表 3)

シーズンを経るにしたがって、接種後平均上昇倍数は低下した。接種前抗体価の影響を調整した平均上昇倍数をシーズン間で比較した結果、2 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.87 (95% 信頼区間 : 0.78 ～ 0.97)、3 シーズン目の 1 シーズン目に対する比は 0.84 倍 (0.75 ～ 0.94) となり、有意な低下が認められた。

D. 考察

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。本研究では東京都ならびに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 および 2016/2017 シーズンに IIV4 接種を受けた健康成人 119 人 (2014/2015 接種時年齢 26 ～ 66 歳) を対象として、各シーズン接種前・後および流行後の HI 抗体価を測定した。観察対象とした 3 シーズンの AH1 ワクチン抗原は A (H1N1) pdm09 であったことから、当該ワクチン抗原 A (H1N1) pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。

シーズンを経るにしたがって、A (H1N1) pdm09 に対する接種前、接種後幾何平均抗体価および平均上昇倍数は低下した。なお、接種後の幾何平均抗体価ならびに平均上昇倍数の推定には、シーズンと各シーズンの接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした多変量線形混合回帰モデルを用いたこと

から、この結果は接種前抗体価の影響を調整したものである。(なお、仮定した回帰モデルでは、接種前抗体価を調整した幾何平均抗体価と平均上昇倍数のシーズン間の比は同値となる。)

なお、この研究の限界として以下のことが考えられる。A(H1N1)のみを解析した本研究の結果が、当該抗原に特異的なものである可能性は否定できない。また、ワクチン抗原が変更された場合の繰り返し接種の影響は評価していない。流行後の抗体価については、感染の影響を考慮した解析が必要である。最後に、本研究結果は接種前抗体価以外の交絡因子の影響を受けている可能性がある。

E. 結論

2014/2015、2015/2016 および 2016/2017 シーズンに IIV を接種した健康成人を対象に、ワクチン抗原 A(H1N1)pdm09 への繰り返し曝露が免疫原性に与える影響を評価した。接種後の幾何平均抗体価および平均上昇倍数は毎年有意に減少し、同一ワクチン抗原への繰り返し曝露は、同抗原に対する免疫原性を低下させる可能性が示唆された。

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

表 1. 対象者年齢分布

年齢(歳) [※]	n (%)
全体	119
26-29	9 (8)
30-39	38 (32)
40-49	48 (40)
50-59	19 (16)
60-66	5 (4)

※ 2014/2015 接種時年齢

図 1. 幾何平均抗体価および 95%信頼区間

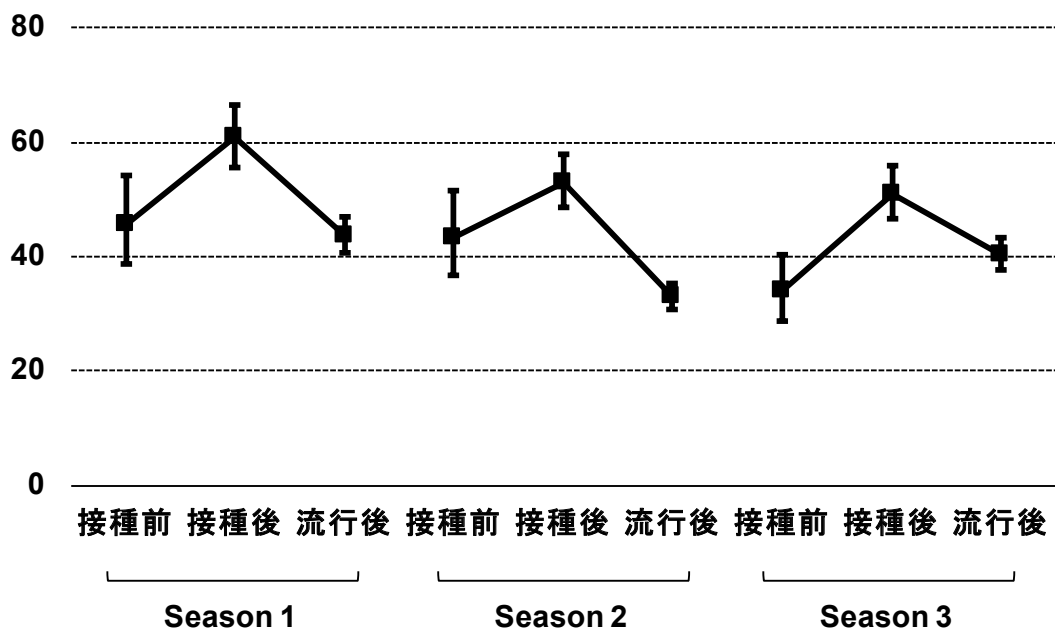


表 2. 幾何平均抗体価

		幾何平均抗体価 (95% 信頼区間) [†]		
		シーズン間比較 [‡]		
接種後	Season 1	61	(56, 67)	1.00
	Season 2	53	(48, 58)	0.87 (0.78, 0.97)
	Season 3	51	(47, 56)	0.84 (0.75, 0.94)
	Trend p-value	<0.01		

†: シーズン、接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした線形混合モデルを用いて推定した。

‡: 接種前抗体価で調整した接種後幾何平均値のシーズン間の比は、平均上昇倍数のシーズン間の比と同値となる。

図 2. 平均上昇倍数および 95%信頼区間

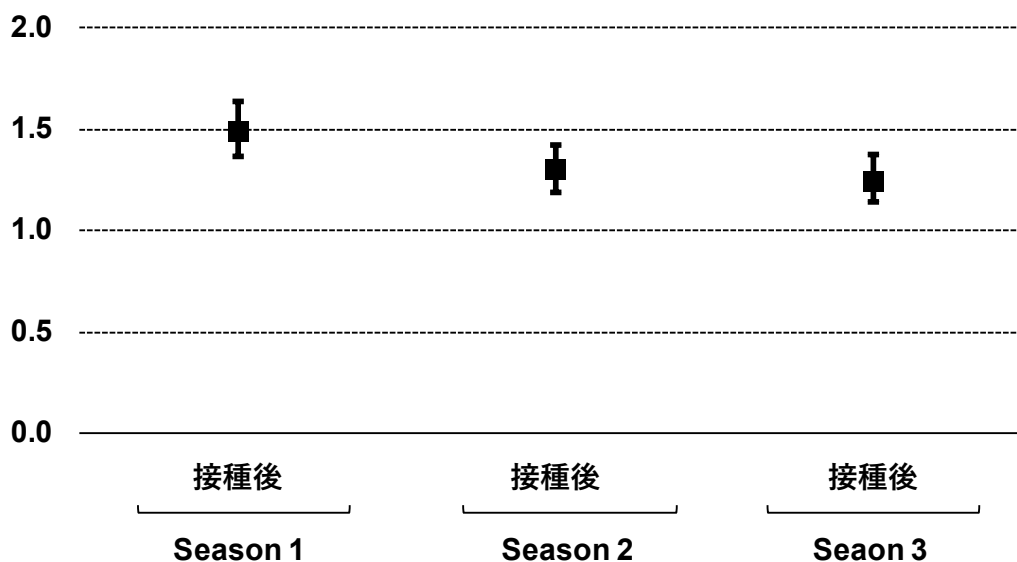


表 3. 平均上昇倍数の 1 シーズン目との比較

		平均上昇倍数 (95% 信頼区間) [†]		
		シーズン間比較 [‡]		
接種後	Season 1	1.49	(1.37, 1.64)	1.00
	Season 2	1.30	(1.19, 1.42)	0.87 (0.78, 0.97)
	Season 3	1.25	(1.14, 1.37)	0.84 (0.75, 0.94)
	Trend p-value	<0.01		

†: シーズン、接種前抗体価を固定効果、対象者を変量効果とした線形混合モデルを用いて推定した。

‡: 接種前抗体価で調整した接種後幾何平均値のシーズン間の比と同値となる。